

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Dr Tahar Moulay

Faculté des sciences

Département de biologie



MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

En vue de l'obtention du diplôme de Master

Spécialité : Biologie

THEME :

*La maladie d'Alzheimer complication d'une
parodontite à Porphyromonasgingivalis
Eude bibliographique*

présenté par : Mme Mohammedi Faiza

soutenu le : 15/07/2021

Devant le juré composé de :

Président : Dr Chaalane Fatiha MCA

Rapporteur : Dr Ammam Abd el kader MCA

Examineur : Pr Terras Mohamed Professeur

Année Universitaire : 2020 /2021

REMERCIEMENT

En commençant par remercier Mr le Recteur de l'université mon professeur et mon premier responsable au travail pour la chance qu'il m'a donné pour découvrir le domaine de la biologie.

Merci Mr le doyen de la faculté des sciences Dr Abbas .O pour les encouragements pour ne plus revenir en arrière.

Mon enseignant, mon encadreur Dr Ammam .AB merci beaucoup pour les conseils, les encouragements et l'accompagnement positif.

Les membres de la juré Dr Chaalane et Dr Tiras j'ai l'honneur de votre présence à ma soutenance.

Enfin j'adresse mes sincères remerciements à ma mère que dieu la protège.ces prières m'ont donné la force pour continuer.

Aussi bien à mes frères mes fils ma belle mère et un grand merci pour mon mari.

«Et que dieu bénéfice l'âme de mon cher père »

Table des matières

INTRODUCTION.....	1
I-L'ECOSYSTEME BUCCAL.....	3
I-1-Qu'est ce qu'un biofilm bactérien.....	3
I- 2-Le biofilm dentaire.....	5
I-2-1-Formation du biofilm dentaire.....	5
I-2-2-Composition du biofilm dentaire.....	8
I-2-2-1-La matrice extracellulaire.....	8
I-2-2-2-Les bactéries.....	9
I-2-3-Classification du biofilm dentaire.....	12
I-2-3-1-Biofilm supra gingival.....	12
I-2-3-2-Biofilm sous gingival.....	13
I-2-4-Potentiel pathogène de la plaque.....	13
I-2-5-Evolution du biofilm vers le tarte.....	13
I-3-Porphyrromonas gingivalis.....	14
I-3-1-Classification et structure.....	14
I-3-2-Les caractéristiques biochimiques.....	14
I-3-3-Les facteurs de virulence.....	16
I-3-3-1-Les Fimbriaes.....	16
I-3-3-2-Les lipopolysaccharides.....	18
I-3-3-3-Hémagglutinines et acquisition de l'hème.....	21
I-3-3-4-Les vésicules de la membrane externe.....	22
I-3-3-5-La capsule.....	23

I-3-3-6-Les enzymes.....	24
I-3-3-6-1-Les systéins protéases :la gingipaine.....	24
I-3-3-6-2-La dipeptylpeptidase-4 (PgDPP4).....	28
I-3-3-6-3-La polytripeptidyl-peptidase A(PgPTPA).....	28
I-3-3-6-4-La superoxyde dismutase.....	28
I-3-4-Internalisation cellulaire et survie.....	29
I-3-5-Les mécanismes de l'immunités.....	31
I-3-5-1-L'immunité innée.....	31
I-3-5-2-L'immunité adaptative.....	40
II-PARODONTOPATHIE.....	42
II-1- Généralité.....	42
II-2-Rappel anatomique.....	42
II-2-1-L'odonte.....	42
II-2-2-Le parodonte.....	43
II-2-2-1-Lagencive.....	43
II-2-2-2-Les mécanismes d'attachelements.....	43
II-2-23-Rôle	44
II-3-Anatomopathologie.....	45
II-3-1-Etat initial –gencive saine.....	46
II-3-2-Lésion précoce –stade de gingivite.....	47
II-3-3gingivite établie.....	47
II-3-4-Lésion avancé-parodontite.....	48
II-4-Facteurs de risqué.....	49

II-4-1-facteurs de risques généraux.....	49
II-4-2-Facteurs de risques locaux.....	49
II-5-Physiopathologie.....	50
II-6-Lien avec <i>P.gingivalis</i>	50
II-7 diagnostic par les biomarqueurs.....	51
II-8-Décision diagnostique et thérapeutique.....	52
III-PARODONTOPATHIE ET MALADIES SYSTEMIQUE.....	53
III-1-Lien épidémiologique entre maladie d'Alzheimer et parodontopathie.....	54
III-2-Définition de la maladie d'Alzheimer.....	55
III-3-Etude anatomopathologique.....	55
III-3-1-Les plaques β amyloïdes et leur conséquences.....	58
III-3-2-Protéines Tau.....	67
III-3-3-Apolipoprotéine E.....	68
III-4-Alzheimer et neuro-inflammation.....	69
III-5-Symptomatologie.....	70
III-6-Alzheimer et thérapeutique.....	72
IV-LIEN ALZHEIMER PARODONTOPATHIE ET <i>P.GINGIVALIS</i>	74
IV-1-Activation microgliale et neuro-inflammation.....	74
IV-1-1-Activation indirecte de la microglia.....	75
IV-1-2-Activation directe de la microglia.....	75
IV-2-Afflux du peptide $a\beta$ amyloïde.....	76
IV-3-Perspective de l'antibiothérapie dans la maladie d'Alzheimer.....	77
IV-4-Les inhibiteurs de la gingipaine.....	78

CONCLUSION.....	79
BIBLIOGRAPHIE.....	80

Liste des figures

Figure1: <i>P gingivalis</i>.(5)	3
Figure 2: Étapes de la formation et de la dispersion d'un biofilm bactérien (6)	4
Figure 3: (anonyme1). biofilm dentaire après coloration	5
Figure 4:(anonyme2). biofilm dentaire	5
Figure5:Représentation schématique de la formation d'un biofilm (10)	6
Figure 6: Formation du biofilm dentaire (13)	7
Figure 7: Le complexe bactérien de Socransky (17)	12
Figure 9 : (anonyme 4):Porphyromonas gingivalis W83 sous microscopie électronique.	15
Figure :10.(anonyme 6). Colonie à pigmentation noire de Porphyromonas gingivalis sur gélose au sang montrant la sensibilité au mitronidazole	16
Figure11: Micrographies de <i>P. gingivalis</i> après coloration au molybdate d'ammonium et observé sous un microscope électronique à transmission (34	17
Figure 12:(anonyme7) Structure d'un lipopolysaccharide	20
Figure 13 : les deux forms de LPS(LPS-A et LPS-O)et leur position sur la paroi cellulaire externe(37)	21
Figure14 :(anonyme8): Structure de l'hémine	21
Figure 15: (anonyme 6).Cellule de Porphyromonas gingivalis vie en microscopie électronique	23
Figure 16 : (anonyme 9) Cibles des gingipainés dans le système kinine-kallikréine et dans la coagulation sanguine. (51)	26
Figure 17 :<i>P.gingivalis</i>: gingipaine et LPS dans l'activation et la migration des plaquette et des thromboses.(47)	27

Figure 18: (anonyme 10) internalization de <i>P.Gingivalis</i> en utilisant les fimbriae MFA1 et en manipulant les cellules dendritique.....	29
Figure 19 : (anonyme 11) : Reaction immunitaire lors d'une infection parodontal par <i>P.gingivalis</i>	33
Figure 20 : : Voies de signalisation activées par les récepteurs TLR. <i>Porphyromonas gingivalis</i> active la voie des NFκB et MAPK dans les cellules épithéliales buccales (56).....	34
Figure 21: Le système du complément. Le système du complément .(57).....	35
Figure 22: Utilisation de TLR2 et de la voie du complément par <i>P. gingivalis</i> .(58).....	37
Figure 23: Stratégies de manipulation des neutrophiles par <i>P. gingivalis</i> .(60).....	39
Figure 24: (anonyme12):coupe d'une dent.....	42
Figure 25 : (anonyme13). Parodonte en bonne santé.....	44
Figure 26 : (anonyme15):les forme de la maladie parodontale.....	45
Figure 27: (anonyme 16) gencive saine.....	46
Figure 28: (anonyme 16) gingivite précoce.....	46
Figure 29: (anonyme16):gingivite établie.....	47
Figure 30 : (anonyme 16)parodontite.....	47
Figure 31: (anonyme 17). Pathogénèse de la parodontite. Modèle montrant la complexité du processus et l'interaction entre les différents éléments contribuant à la pathogénèse de la parodontite	49
Figure 32.: (anonyme 14) Les deux voies de propagation de l'infection dentaire	50
Figure 33 : (anonyme 18) :arbre decisionnelle diagnostique et thérapeutique.....	52
Figure 34: (anonyme19)parodontopathie et maladies systémique.....	53
Figure 35: (anonyme 20):progression des lésions et des symptômes.....	56

Figure 36 :(anonyme21) :IRM cérébral montrant une atrophie corticale de l'Alzheimer.....	57
Figure 37 :(anonyme22) :clivage de l'APP.....	59
Figure38 :(anonyme 23) cheminement de l'APP dans la cellule.....	60
Figure 39 :(anonyme24)métabolisme de l'APP.....	60
Figure 40 (anonyme25) Fonctionnement d'une synapse glutamatergique.....	62
Figure 41 : (anonyme 26) :Fonctionnement d'une synaps cholinergique.....	64
Figure42 :(anonyme 28): Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant (94).....	66
Figure 43 :(anonyme 29) : Microtubules sains en haut vs microtubules atteints dans la maladie d'Alzheimer en bas.	67
Figure 44 : (anonyme 30) : Echelle de détérioration globale de REISBERG.....	70
Figure 45 :(anonyme 31): Physiopathologie de la maladie d'Alzheimer et des maladies parodontales (53).....	74
Figure 46 : Activation microgliales par les gingipaines. (115).....	76

ملخص

تطرقنا هذه المذكرة لدراسة بكتيريا البورفيروموناس جانجيفاليس المسببة لامراض التهاب اللثة المزمن و دورها في تشكيل صفائح البيطا اميلويد و الانتكاس الليفي العصبي و الالتهاب العصبي المزمن المسبب لمرض الزهايمر حسب دراسة حديثة والتي قد يكون لها دورا هاما في ايجاد علاج فعال لهذا المرض.

Résumé

Ce mémoire à pour objet l'étude de la *Porphyromonas gingivalis* bactérie parodontopathogène et son rôle dans le développement des plaques beta amyloïdes , la dégénérescence neuro-fibrillaire et la neur- inflammation chronique lésions caractéristiques de la maladie d'Alzheimer selon des études récentes.

Mots clefs: Porphyromonas gingivalis-Alzheimer-parodontite

Abstrat

This memory has for purpose a study of the *Porphyromonas gingivalis* parodontopathogene and his role in the development of the Alzheimer's disease like the beta amyloid plate and neuronal degeneration feature of Alzheimer's disease.

Pass word: Porphyromonas gingivalis- Alzheimer disease.

Introduction

La médecine parodontale est issue de la théorie de l'infection focale, née au début du XXème siècle. Cette dernière repose sur le fait que des bactéries, leurs toxines et produits métaboliques peuvent, dans certaines conditions, pénétrer dans la circulation systémique à partir d'une lésion localisée et ainsi se disséminer dans un autre tissu ou organe, le coloniser et y amorcer alors des complications. Le foyer infectieux dit primaire pourra donc engendrer un foyer infectieux secondaire à distance du premier dans l'organisme **(1)**. C'est après l'introduction par Miller du terme de « septicémie orale focale, en 1880, que Hunter et Billings donnent naissance à cette théorie de l'infection focale **(2)**. Cependant, le manque de preuves et l'avènement de l'endodontie arrivant à guérir les lésions périapicales objectivables radiologiquement ont contribué à la disparition de celle-ci pendant plusieurs décennies **(1)**. La seconde partie du XXème siècle a connu des avancées techniques et cliniques dans le domaine de la microbiologie, permettant de prouver la présence de bactéries parodontopathogènes à distance de la bouche, par exemple dans les plaques d'athéromes, suggérant que la cavité buccale pourrait être un réservoir de bactéries diffusant ensuite dans d'autres régions du corps et pouvant ainsi causer des maladies chez certains individus sensibles. Offenbacher en 1996 introduit ainsi le terme de « médecine parodontale » devenant la discipline se concentrant sur la validation de la relation entre les maladies parodontales et les pathologies systémiques et leurs plausibilités biologiques dans les études chez l'Homme et les modèles animaux. Selon Kumar en 2017, cette démarche en médecine parodontale pourrait être considérée comme une résurrection de la théorie de l'infection focale où un rôle initiateur ou exacerbant des pathologies parodontales dans certaines maladies systémiques est avancé **(1)**

Face au vieillissement de la population ; la maladie d'Alzheimer comme maladie systémique fait figurer la problématique majeure du XXI siècle. Elle est la première cause de démences, touchant plus de 48 millions personnes dans le monde**(75)**. Les principales spécificités de cette maladie sont l'apparition de plaques amyloïdes, l'hyper-phosphorylation de la protéine Tau, la neuro-inflammation et l'accroissement du stress oxydatif. Ces phénomènes participent au dysfonctionnement ou à la mort des cellules du système nerveux central, responsables à long terme des signes cliniques observés.

Jusqu'à aujourd'hui, les traitements de la maladie d'Alzheimer se sont montrés relativement peu efficaces et sans réel avantage sur la cognition du patient. L'amélioration symptomatique

a longtemps été privilégiée , cependant sans conséquence sur l'évolution de la maladie. Ce mémoire a pour vocation d'étudier une possible étiologie bactérienne en lien avec une infection buccale dans le développement de la maladie d'Alzheimer en se focalisant notamment sur une bactérie particulière, la *Porphyromonas gingivalis*

CHAPITRE I

I-L'écosystème buccal

Chez l'homme, la cavité buccale représente un écosystème unique et complexe. On y retrouve une flore diversifiée contenant des champignons, des levures, des mycoplasmes, des parasites eucaryotes, des virus et plus de 700 espèces bactériennes. Les bactéries sont nombreuses et six milliards de ces micro-organismes seraient produits en 1 ou 2 heures dans la bouche de chaque individu (3). Il s'agit de l'un des sites les plus septiques de l'organisme. Ce microbiote est plus communément associé au sein d'un biofilm.

I- 1- Qu'est-ce qu'un biofilm bactérien

La bactérie est une cellule autonome, capable de se multiplier dans un environnement adapté. Sa forme et sa taille diffèrent d'une espèce à l'autre. Toute fois , au sein d'une même espèce, les cellules sont relativement semblables. Elles peuvent être de forme sphérique (coques ou cocci) ou bacillaire, coccobacillaire, incurvée, spiralée ou encore filamenteuse. La taille moyenne d'une bactérie se situe entre 1 et 10 microns (3). Il s'agit d'un micro-organisme ubiquiste, unicellulaire et sans noyau (procaryote) qui existe selon deux modes de vie (4). Lorsqu'elle vit en flottaison libre dans un milieu liquide, elle est dite planctonique. A l'inverse, elle peut former un consortium, le biofilm bactérien, afin d'augmenter ses chances de survie.

Au cours de sa maturation, la bactérie passe de l'un à l'autre de ces deux modes de vie (5)

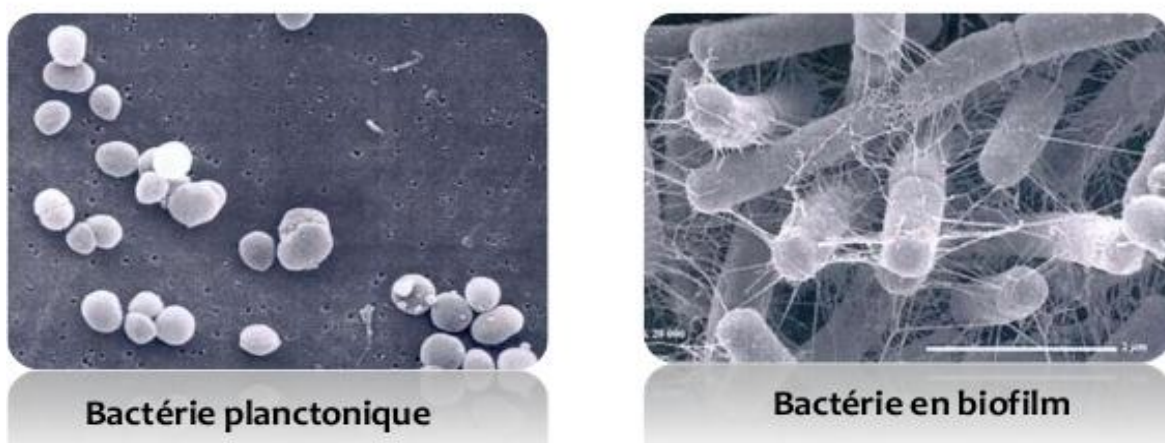


Figure1: *P. gingivalis*.(5)

Le biofilm bactérien est généralement défini comme un agrégat de cellules bactériennes, d'une ou plusieurs espèces, liées entre elles, adhérant à une surface submergée ou soumise à un environnement aqueux. Ces bactéries sont caractérisées par la sécrétion d'une matrice protectrice de polymères exo-cellulaires, constituées de polysaccharides imbibés d'eau (peptidoglycanes, celluloses) (3)(7). Cette matrice extracellulaire bactérienne constitue 85% du biofilm et les 15% restant correspondent à la fraction cellulaire

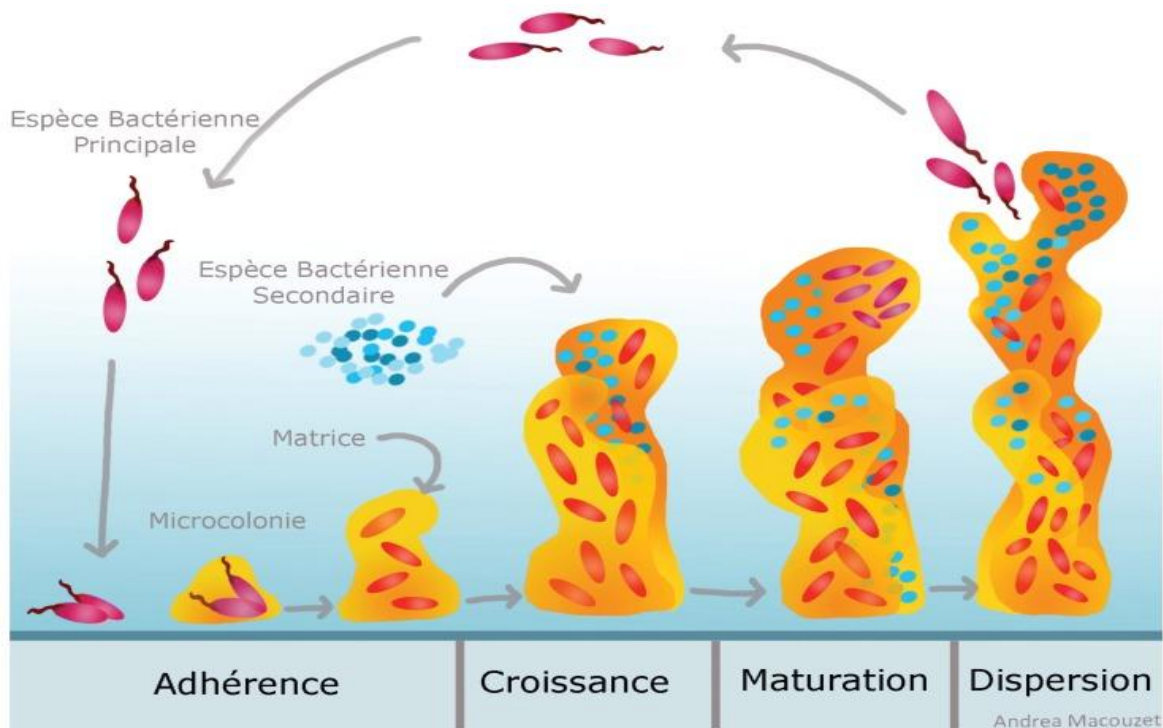


Figure 2: Étapes de la formation et de la dispersion d'un biofilm bactérien (6)

Le biofilm se développe souvent de façon hétérogène, sous forme de micro-colonies discontinues séparées par des espaces où circulent des liquides et des molécules (Figure 2). Lorsqu'il est organisé par des champs de forces et le plus souvent dans des conditions expérimentales, il peut se développer de manière homogène. L'organisation du biofilm bactérien fut mise en évidence pour la première fois en 1976 par le scientifique Marshall (5).

La biodiversité des micro-organismes et la capacité d'adhésion de certains d'entre eux font que toutes les surfaces sont susceptibles d'être colonisées quels que soient les environnements et les conditions physico-chimiques. Les bactéries du biofilm peuvent résister à la réponse immunitaire de l'hôte et sont beaucoup plus résistantes aux antibiotiques et aux désinfectants que les cellules bactériennes planctonique. La capacité de former un biofilm est reconnue

comme une caractéristique propre à plusieurs micro-organismes. On estime d'ailleurs que 80 % de la biomasse microbienne de notre planète réside sous forme d'un biofilm (6). Au niveau de la sphère orale, on retrouve le biofilm dentaire

I- 2- Le biofilm dentaire



Figure 3: (anonyme1). biofilm dentaire après coloration **Figure 4:**(anonyme2). biofilm dentaire

Le biofilm dentaire, autrement nommé plaque bactérienne ou plaque dentaire, est défini comme un dépôt mou, adhérent et plus ou moins coloré, souvent difficilement visible à l'oeil nu sauf s'il est épais. Le recours à des techniques de microscopie confocale à balayage laser a pu montrer que la plaque dentaire a une architecture aérée, ouverte, similaire à celle des biofilms provenant d'autres sites(8),(9). Dans la cavité buccale, les surfaces dentaires et gingivales baignent continuellement dans la salive et le fluide gingival, milieu humide et chaud qui permet la croissance d'une collection de micro-organismes, à l'origine de la formation du biofilm dite dentaire (plaque dentaire) (10). La plaque dentaire est capable de se fixer tant sur les surfaces dentaires que sur des éléments prothétiques, orthodontiques ou sur certaines obturations. Il existe deux types de plaque dentaire, la plaque supra-gingivale et la plaque sous-gingivale. Le biofilm dentaire fait encore aujourd'hui l'objet de nombreuses études car il est directement lié à la santé bucco-dentaire. En effet, c'est dans la plaque que se trouvent les micro-organismes responsables de la formation des caries et des parodontites (3).

I- 2-1- Formation du biofilm dentaire

L'adhérence des bactéries sur une surface dentaire permet la formation d'une communauté organisée, intime, multi-espèces en biofilm.

Comme tout biofilm, le développement du biofilm dentaire est un processus dynamique qui peut être décomposé en plusieurs étapes successives (Figure 5)

- 1) Formation de la pellicule acquise exogène (PAE)
- 2) Colonisation bactérienne avec, dans un premier temps, fixation des bactéries pionnières
- 3) Maturation du biofilm
- 4) Détachement cellulaire (3),(11),(12)

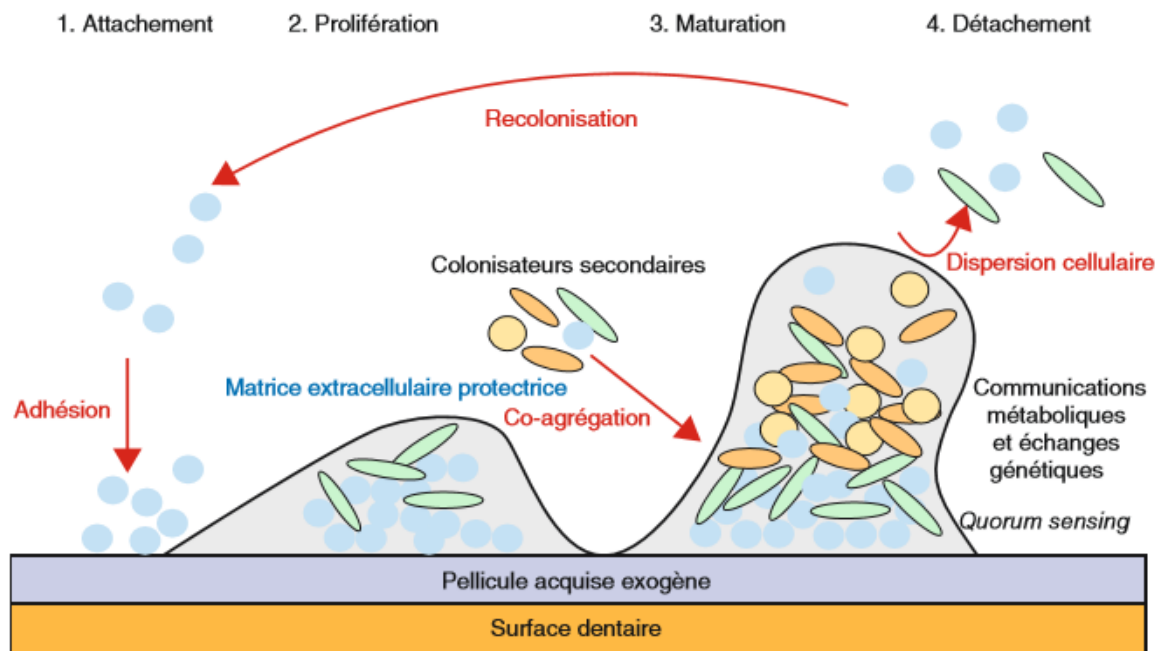


Figure 5: Représentation schématique de la formation d'un biofilm (10)

Première étape : Formation de la pellicule acquise exogène :

La PAE est un film protéique d'origine salivaire qui apparaît spontanément à la surface des dents quelques minutes après le brossage. Elle se forme par adsorption sélective de protéines et glycoprotéines salivaires qui se lient à l'hydroxyapatite de l'émail. Son épaisseur varie entre 0,1µm et 1µm. Sa formation est une condition majeure dans la constitution du biofilm dentaire car elle permet la fixation des bactéries pionnières, étape initiale dans son développement.

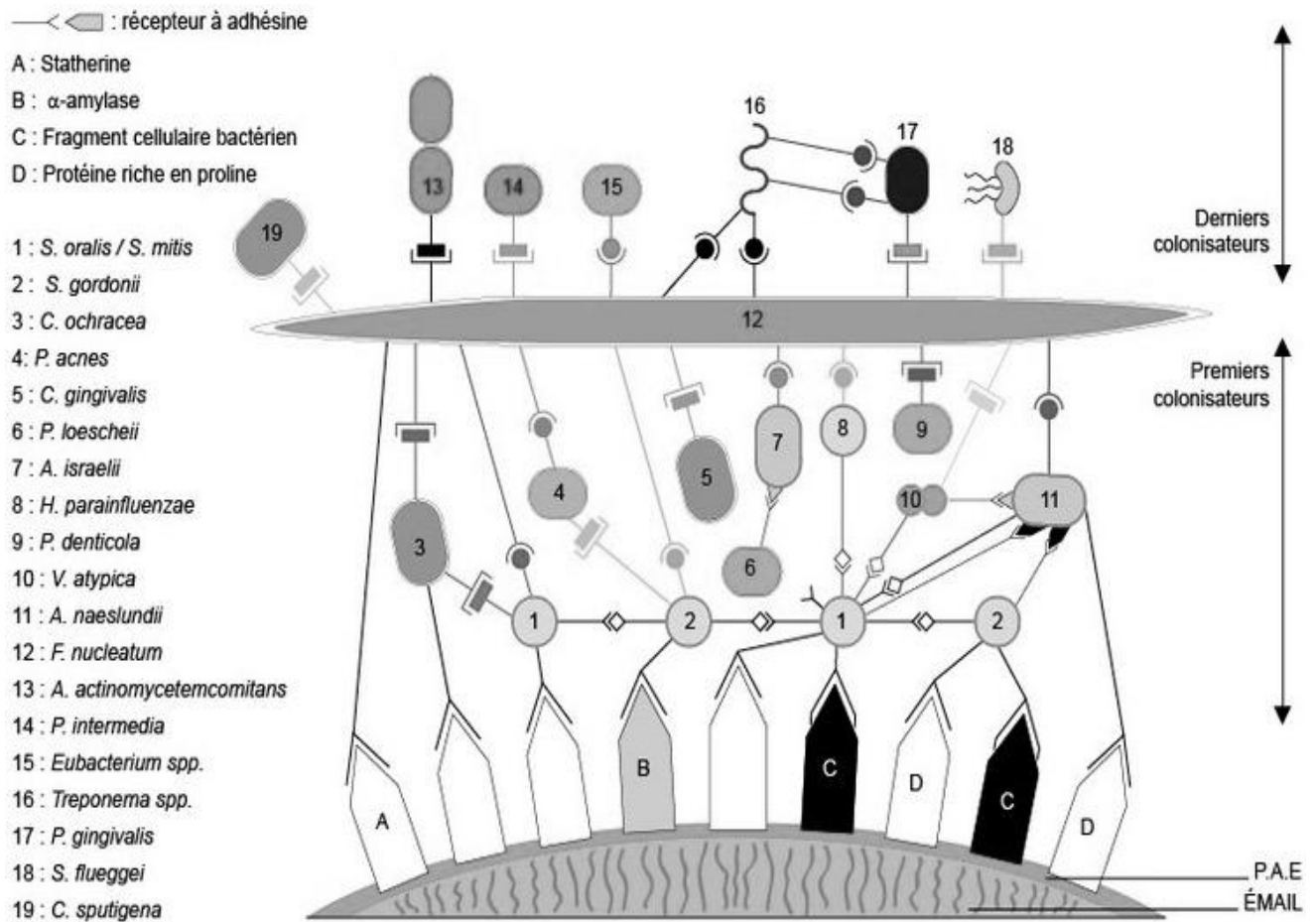


Figure 6: Formation du biofilm dentaire (13)

Deuxième étape : Colonisation bactérienne :

La phase initiale de colonisation débute par l'adhérence de bactéries pionnières sur la PAE. (Figure 6). Seul un nombre restreint de bactéries à la capacité de s'y attacher directement, essentiellement les Streptocoques du groupe mitis (*Streptococcus sanguis*, *gordonii*, *oralis* et *mitis*) et *Actinomyces naeslundii*. En effet, ces bactéries présentent des molécules adhésives à leur surface ou ligands (adhésines) leur permettant de se fixer spécifiquement à des récepteurs de la PAE. Elles sont indispensables à la fixation ultérieure d'autres espèces bactériennes.

Troisième étape : Maturation du biofilm :

La multiplication des bactéries pionnières entraîne une confluence des micro-colonies et les adhésines exprimées à leur surface permettent la fixation de nouvelles espèces bactériennes. On parle de « co-adhésion cellulaire ». Ainsi, la co-adhérence de nouvelles espèces et leur multiplication concourent à la diversité du biofilm et à son accroissement en taille et en volume. la liaison entre une bactérie libre et une bactérie déjà fixée résulte d'une interaction

spécifique de type ligand-récepteur. C'est par ce mécanisme que le biofilm dentaire se développe. Elle met en jeu soit l'adhésion d'une bactérie planctonique individualisée ou l'adhésion d'un agrégat formé de plusieurs espèces bactériennes (co-agrégats cellulaires). Par ailleurs, les bactéries adhérentes au biofilm vont synthétiser des polymères extracellulaires, qui contribuent à la formation de la matrice extracellulaire du biofilm dentaire, à l'adhésion bactérienne et donc à son épaissement et au fur et à mesure que le nombre de couche augmente, les conditions environnementales changent :

- modifications du gradient d'oxygène
- modification du Ph
- modification de substrats.

Ainsi, après plusieurs heures, la diminution du taux d'oxygène permet notamment le développement d'espèces anaérobies à Gram négatif appelées aussi colonisateurs secondaires tardifs : *Fusobacterium*, *Haemophilus*, *Porphyromonas*, *Veillonella*, *Prevotella*, *Treponema*... Lors de la maturation il y a un changement au niveau de la structure et de l'architecture du biofilm notamment avec la présence de canaux internes. Ils constituent l'axe d'acheminement de nutriments et de l'évacuation des produits de dégradation. De plus, à ce stade des mécanismes de communication cellulaires se mettent en place.

Quatrième étape : Détachement cellulaire :

Les conditions physico-chimiques environnementales vont amener certaines bactéries à se détacher du biofilm. En effet, le nombre croissant de bactéries et la dégradation enzymatique induisent un appauvrissement des ressources nutritives, qui favorise la dispersion de quelques bactéries du biofilm. Ces bactéries peuvent retourner à l'état planctonique et coloniser de nouvelles surfaces, ou être dégluties. Le biofilm dentaire se développe préférentiellement sur les surfaces protégées des frictions mécaniques (3).

I-2-2- Composition du biofilm dentaire

Le biofilm dentaire consiste en une communauté microbienne organisée dans une matrice extracellulaire complexe composée de produits extracellulaires microbiens et de composants salivaires.

a- La matrice extracellulaire :

La synthèse de la matrice extracellulaire résulte des modifications phénotypiques des bactéries colonisatrices primaires déclenchées par l'adhésion de ces dernières à la PAE. Cette

matrice permet notamment l'agrégation des bactéries colonisatrices secondaires et la cohésion du biofilm. Elle inclut tous les éléments du biofilm autres que les micro-organismes. Elle est essentiellement composée d'eau (jusqu'à 97%), de polymères polysaccharidiques sécrétés par les bactéries, de produits de dégradation et de substances provenant du milieu extérieur. Néanmoins, on peut également y trouver d'autres composants, tels que de l'ADN, de l'ARN et des lipides (14).

b- Les bactéries :

Au sein du biofilm dentaire il y a environ 100 millions de bactéries par milligrammes de plaque (23). Certaines bactéries de ce biofilm, approximativement 50%, n'ont pas encore pu être cultivées et classifiées. Elles restent donc non identifiées, bien que les techniques modernes de biologie moléculaire préviennent leurs présences (15,16) Les espèces bactériennes présentes au sein du biofilm dentaire sont capables de la coagrégation, c'est-à-dire qu'elles forment avec une ou plusieurs espèces de bactéries des agrégats hétérogènes dénommés complexes ou clusters (17). Un équilibre écologique stable s'établit au fur et à mesure dans ces complexes et parmi les bactéries impliquées on différencie les complexes très pathogènes et les complexes peu pathogènes. La composition microbienne de ce biofilm varie dans le temps et selon les sites (3) Les bactéries ; dans un biofilm dentaire ; sont considérées comme pathogènes pour le parodonte quand 5 critères entrent en jeu : (18)

- Les bactéries sont présentes en forte proportion dans les sites malades
- Elles sont capables de stimuler une réponse immunitaire de l'hôte
- Elles sont capables de produire des facteurs de virulence
- Elles sont capables d'induire des lésions dans un modèle animal
- Et il est possible de constater une amélioration clinique suite à un traitement visant à l'élimination de ces bactéries. (19)(20)(21)

D'après Socransky en 1998, il ya des complexes et chaque complexe à une couleur. A elle seule : *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (Aa), de sérotype B, Gram – anaérobie représente un complexe. (19)

Elle est également présente dans d'autres pathologies humaines non orales. Elle possède plusieurs sérotypes qui possèdent des propriétés de virulences distinctes. Elle régule sa concentration en fer et possède des capacités d'auto-aggrégation. Son pouvoir d'infection des cellules épithéliales et conjonctives lui permettent de vivre et de se reproduire au sein même des cellules humaines. Elle peut également renforcer le biofilm bactérien et rentrer dans la circulation sanguine générale et par des mécanismes d'action multiples lutter contre

la réponse immunitaire de l'hôte et donc favoriser la lyse osseuse. Elle est souvent associée à la parodontite agressive.

Le complexe rouge est représenté par :

- *Porphyromonas gingivalis* (*Pg*)
- *Tannerella forsythia* (*Tf*)
- *Treponema denticola* (*Td*)

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

-*Pg* : sa prévalence est très importante chez les adultes atteints de parodontite alors qu'elle est très peu chez les patients indemnes. Elle produit de nombreux facteurs de virulence : grande capacité d'adhésion aux différentes surfaces, infection des cellules épithéliales et dégradation de la matrice extracellulaire. Elle est aussi considérée comme un facteur de risque de maladies cardio-vasculaire, pulmonaire, neurologique ou de faible poids à la naissance. Par contre, sa présence n'est pas forcément reliée à la présence d'une pathologie.

-*Tf* : elle est souvent isolée en même temps qu'une bactérie du groupe orange.

-*Td* : sa présence est dépendante de *Pg* et d'une plaque sous-gingivale. Elle n'est également présente qu'avec *Tf*. Certaines hypothèses reposent sur le fait qu'elles colonisent antérieurement le site, et que les lésions sont aggravées par la co-infection avec *Pg*. Elle peut se lier aux deux autres bactéries du complexe rouge ce qui est une raison supplémentaire à leurs co-localisations. Les flagelles sont des facteurs de virulence essentiels chez *Td*, dont l'absence empêche la pénétration du tissu parodontal. Prises ensemble, ces observations soutiennent fortement l'idée que dans les poches profondes, les membres du complexe rouge envahissent activement les cellules hôtes. (22)

Le complexe orange, comme expliqué ci-dessus, est inter dépendant du complexe rouge. Il se trouverait antérieurement au niveau de la colonisation des sites à celui du complexe rouge mais également nécessaire pour son installation :

- *Prevotella intermedia* (*Pi*)
- *Eubacterium nodatum* (*En*)

- *Prevotella nigrescens (Pn)*
- *Micromonas micros (Mm)*
- *Campylobacter*
- *Fusobacterium nucleatum (Fn)*

Soulignons la présence de ces deux complexes lors d'une inflammation et en position supragingivale comme infragingivale.

Le complexe jaune est représenté par les streptocoques :

- *Mitis (Sm)*
- *Oralis (So)*
- *Sanguis (Ss)*

Le complexe vert est relié au complexe jaune, et est représenté par :

- *Capnocytophaga*
- *Actinomycetemcomitans serotype*
- *Eikenella corrodens*
- *Campylobacter*

Le complexe violet est représenté par :

- *Veillonella parvula*
- *Actinomyces odontolyticus*

Dans l'ordre de colonisation du biofilm dentaire : *Actinomyces viscosus* puis complexe jaune/vert, complexe violet, et complexe rouge/orange suivant la profondeur des poches, et voir *Aa*.

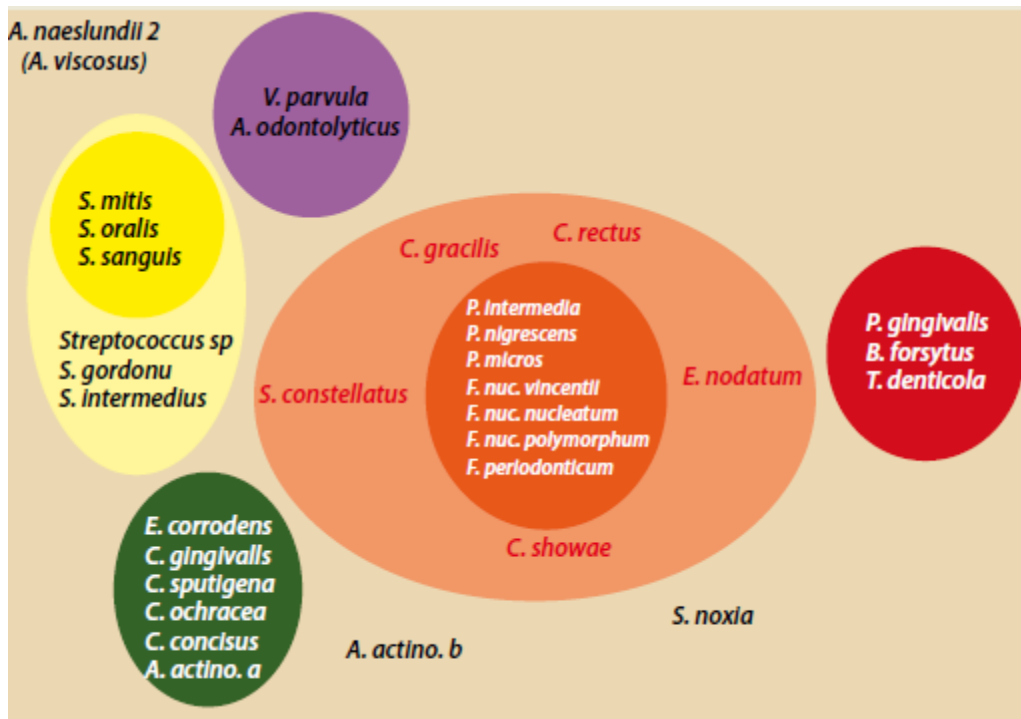


Figure 7: Le complexe bactérien de Socransky (17)

I- 2-3- Classification du biofilm

I-2-3-1- Biofilm supra-gingival:

N'est cliniquement détectable que lorsqu'il atteint une certaine épaisseur, il apparaît alors comme un enduit blanc jaunâtre localisé tout d'abord le long du rebord gingival. Son identification se réalise soit à l'aide d'une sonde déplacée sur la surface dentaire soit par coloration. La plaque débutante est caractérisée par une forte proportions d'espèces des complexes jaune, violet et orange, la plaque d'épaisseur modérée contient une importantes proportions d'*actinomyces* et d'espèces du complexe pourpre, tandis que les plaques épaisses, matures, contiennent de fortes proportions de complexes vert et orange. La plaque supra-gingivale est la première qui se forme. Elle se compose de bactéries aérobies et anaérobies facultatives à Gram positif, cariogènes telles que les *Streptocoques mutans*, *S. salivarius* et *S. sanguis* (aujourd'hui dite *sanguine*) et il est possible de trouver plus de 300 espèces bactériennes différentes dans un biofilm dentaire supra-gingivale (24).

I-2-3-2-Biofilm sous-gingival :

Il constitue la continuité apicale du biofilm supra-gingival, il est à l'origine des maladies parodontales. Une colonisation initiale par des bactéries des complexes jaune, vert et pourpre en même temps que les *actinomyces* modifient l'environnement dans le biofilm, permettent aux bactéries du complexe orange d'abord, puis enfin à celle du complexe rouge de se développer et de devenir majoritaires dans les biofilms sous-gingivaux (23); Il est beaucoup plus difficilement de l'évaluer cliniquement . Il contient des bactéries anaérobies, plus virulentes, qui se développent en pH basique (24).

I-2-4- Potentiel pathogène de la plaque

La plaque est en perpétuelle formation dans la cavité buccale. Aussi, dans une même bouche, selon la présence ou non d'une hygiène bucco-dentaire satisfaisante il y a une variation d'un facteur 10 concernant la quantité de plaque (25). Ainsi, une hygiène bucco-dentaire régulière permet de maintenir la plaque à un stade de « plaque dentaire non pathogène », où son développement est contrôlé et où les caries et maladies parodontales n'ont qu'une faible incidence . Au contraire, avec une hygiène insuffisante, la plaque n'est pas contrôlée, et des bactéries pathogènes (exogènes ou endogènes opportunistes) peuvent se développer, entraînant la formation des plaques pathogènes :

- **Cariogènes** : avec une action pathogène au niveau des tissus minéralisés de la dent, entraînant des caries, favorisées par une forte consommation de sucres, à partir desquels les bactéries formeront des acides organiques déminéralisant l'émail.

- **Parodontopathiques** : plutôt à Gram négatif et anaérobies, caractéristiques des maladies parodontales, pathogènes pour les tissus de soutien de la dent, en synthétisant notamment des toxines et des enzymes , et à l'origine de la formation du tartre s .(25)

I-2-5- Évolution du biofilm vers le tartre

Le tartre est défini comme la minéralisation du biofilm produisant des cristaux de phosphates de calcium. Le tartre dentaire est principalement composé de minéral, de composants organiques et inorganiques. Les phospholipides représentent 10 % des lipides totaux avec des phosphatidylethanolamines et des phosphatidylinositols. Ces derniers jouent un rôle important dans la minéralisation de la plaque dentaire. Ils proviennent à la fois de la salive et des constituants membranaires des bactéries(25).

I-3- *Porphyromonas Gingivalis*

I-3-1- Classification et structure

Porphyromonas gingivalis est un paropathogène présent dans la cavité orale qui est impliqué dans l'étiologie des parodontites, maladies dont les symptômes se traduisent par l'inflammation et la destruction des tissus supportant les dents et conduisant à leur chute. L'implantation de *Porphyromonas gingivalis* est permise par la présence de biofilms déjà existants au sein de la cavité orale. En 1988, Shah et Collins ont créé le genre *Porphyromonas* (du gr. porphureos « de couleur pourpre » et du gr. monas « unité »), pour reclasser les *Bacteroides* asaccharolytiques pigmentés de source humaine (26). Ainsi, *B. asaccharolyticus*, *B. gingivalis*, et *B. endodontalis* ont été respectivement renommés *P. asaccharolytica*, *P. gingivalis* et *P. endodontalis*. La plupart des isolats cliniques de *Porphyromonas* d'origine buccale appartiennent probablement à l'espèce *P. gingivalis*. D'après la classification proposée en 2001 dans le « Bergey's manual of systematic bacteriology », le *Porphyromonas* (Genre I) appartient à la famille *Porphyromonadaceae* (Famille III) de l'ordre *Bacteroidales* (Ordre I) qui fait partie de la classe *Bacteroidetes* (Classe I) du phylum *Bacteroidetes* (Phylum XX) du domaine *Bacteria*. Actuellement les génomes de 6 souches de *P. gingivalis* sont séquencés et totalement assemblés :

Le génome a une taille d'environ 2,3 Mb et 6 % de ce génome est composé d'éléments répétés comprenant des séquences répétées et des éléments transposables.

- La souche *P. gingivalis* ATCC 33277 a été séquencée en 2008. Sa séquence a été comparée à la séquence de la souche W83, révélant ainsi d'importants réarrangements génomiques induits par une grande variété d'éléments mobiles (27). Ce génome est de la même taille que celle de la souche W83 (2,3 Mb).

- La souche *P. gingivalis* TDC60, a été séquencée en 2011 (28). La comparaison de ce génome avec ceux des souches W83 et ATCC 33277 montre un important réarrangement génomique avec une taille de génome conservée (2,3 Mb).

- Enfin, les souches *P. gingivalis* A7436, AJW4 et 381, ont été séquencées en 2015 (29)

I-3-2- Caractéristiques biochimiques

P. gingivalis est un bacille, ou coccobacille, à Gram négatif, de petite taille (0,5 à 1 µm de diamètre pour une longueur de 2 µm) immobile, encapsulé, non sporulé, anaérobie,

chimioorganohétérotrophe qui nécessite la présence de l'hème ou de l'hémine et de la vitamine K dans son milieu nutritif pour la croissance . (30)



Figure 9 : (anonyme 4):*Porphyromonas gingivalis* W83 sous microscopie électronique,

Sur gélose au sang, les colonies, d'un diamètre variant de 1 à 2 mm, sont lisses (rarement rugueuses), brillantes et convexes. Entre 4 et 8 jours, elles se pigmentent progressivement, de la périphérie vers le centre, en brun foncé ou noir (Figure10). Il apparaît rarement des colonies non-pigmentées. La croissance est optimale à la température de 37 °C. La pigmentation noire est due à la fixation de μ -oxo-bishème à la surface de la bactérie. C'est une bactérie assacharolytique, incapable d'utiliser les glucides comme source d'énergie. Elle utilise un métabolisme protéolytique se servant des acides aminés ou des peptides pour subvenir à ses besoins (31). Pour se faire, la bactérie dégrade les protéines contenues notamment dans les tissus de la sphère gingivale à l'aide de peptidases, enzymes coupant les liaisons peptidiques entre les protéines dans les poches parodontales profondes, où les sucres sont extrêmement rares. En considérant son emplacement dans des communautés de biofilms sous-gingivales multispécifiques, *P. gingivalis* est un colonisateur tardif, et se trouve donc à proximité et interagit avec le tissu gingival juxtaposé.

L'identification définitive se fait au laboratoire à travers des critères suivants:

- absence de fermentation des sucres,
- agglutination des érythrocytes,

- absence de production de catalase,
- présence de pseudo-trypsine,
- présence de N-acétyl-bD-glucosaminidase,
- et production d'acide phénylacétique (32).



Figure :10.(anonyme 6). Colonie à pigmentation noire de *Porphyromonas gingivalis* sur gélose au sang montrant la sensibilité au mitronidazole

P. gingivalis possède une grande diversité, six sérotypes correspondant à des antigènes de la capsule ont été identifiés, ainsi que cinq sérotypes selon les fimbriaes et de nombreux types clonaux.

I- 3-3-Facteurs de virulence de la bactérie *P. gingivalis*

La pathogénécité d'une bactérie peut être due, dans certains cas, à son association synergique avec d'autres parties de la flore buccale. Cependant, il est reconnu que *P.gingivalis* a la particularité de produire de nombreux facteurs de virulence lui permettant de coloniser l'espace sous gingival, d'échapper au système immunitaire, de détruire les tissus ou de provoquer des réactions immunodestructrices. Ces particularités font de cette bactérie un cas à part.

I- 3-3-1- Les Fimbriaes:

Le terme fimbriaes regroupent des appendices protéiques, des filaments fins présents au niveau de la surface extérieure de la bactérie. Ce sont des appendices non flagellaires ayant différentes fonctions primordiales pour la bactérie. Elles lui permettent entre autres de se fixer

et d'envahir des cellules hôtes, de participer à la formation de biofilm, d'agir dans la motilité cellulaire nécessaire à son déplacement ainsi que dans le transport de protéines et d'ADN au travers des membranes cellulaires.

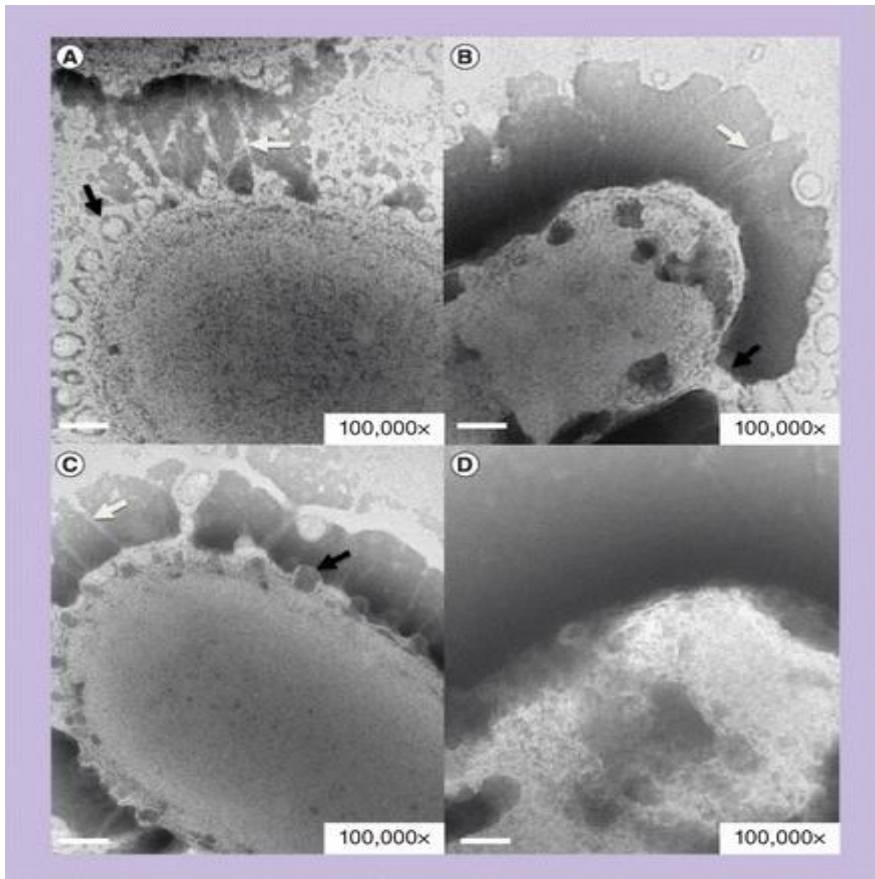


Figure11: Micrographies de *P. gingivalis* après coloration au molybdate d'ammonium et observé sous un microscope électronique à transmission (34)
A:FimAtype I - C: FimAtype II - C: FimAtype III - D: FimAtype IV

P. gingivalis exprime deux types de fimbriaes à sa surface :

- **Des fimbriaes longs** composés d'une protéine appelée fimbrilline codée par le gène fimA. Ces fimbriaes ont une longueur de 0,3 à 3 μm et une largeur de 5 nm (33). Elles agissent comme adhésines. Cette spécificité facilite grandement l'adhésion aux surfaces ou aux autres cellules présentes comme les cellules épithéliales de l'homme ainsi avec les cristaux d'hydroxyapatite composant l'émail des dents. Les fimbrillines fixent également la Glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase, enzyme nécessaire dans la dégradation du

glucose afin de libérer de l'énergie métabolique et qui est présente à la surface de certaines bactéries colonisatrices précoces de la sphère bucco-dentaire, notamment les bactéries du groupe *Streptocoques* (33). Les fimbriaes longs présentent une forte hétérogénéité génomique. Le gène FimA peut être classé en six types (I, Ib, II, III, IV, V). De ce fait il existe une pathogénicité différente chez ces fimbriaes. Les génotypes II, Ib et IV de fimA se révèlent plus enclin à développer des symptômes infectieux au même titre que pour les réactions inflammatoires. Le génotype II bénéficie d'une plus grande capacité d'adhésion à l'épithélium humain.

- **Des fimbriaes courts** composés d'homopolymères de protéines codés par le gène mfa1. Ces fimbriaes ne sont visualisables que lorsque les fimbriaes longs sont absents. Elles ont une capacité pro-inflammatoire plus élevée (33). Ils ont un rôle non seulement d'amarrage mais également impliquées dans l'inflammation engendrant entre autres l'érosion osseuse. Cette hausse de la réaction inflammatoire est liée à l'activation du récepteur Toll like TLR2 et du co-facteur CD14 présents sur les cellules immunitaires, induisant la production de NF- κ B. Ce facteur de transcription augmente la libération de cytokines responsables de l'inflammation, de la résorption et de la nécrose osseuse. De plus, la réponse cellulaire peut également être impactée par la bactérie par une diminution de l'interféron ou via une action sur le récepteur du complément CR3 présent sur les macrophages (34).

I- 3-3-2- Les lipopolysaccharides

Les LPS sont des structures macromoléculaires toxiques. Ils figurent comme l'un des composants principaux de la membrane externe des bactéries à Gram négatif, ayant un rôle déterminant dans le déclenchement de l'inflammation suite à l'infection bactérienne. Les LPS sont constitués de 3 parties: un lipide A, une partie polysaccharidique et une chaîne latérale antigénique terminale appelée chaîne O. La chaîne O est la partie la plus variable et spécifique du LPS (35). Les LPS ont la capacité d'exciter en permanence les cellules immunitaires de l'hôte dont découle la libération par les monocytes et les macrophages d'interleukine 1- β , cytokine déclenchant l'inflammation. Elle assure notamment l'activation du facteur de transcription NF- κ B. Cette réaction inflammatoire induite permet aux LPS de participer à leur manière à la propagation de phénomènes inflammatoires et de dommages tissulaires. Ils ont également la capacité d'inhiber l'expression de la E-Sélectine, protéine permettant la reconnaissance intercellulaire et exprimée par les cellules endothéliales (36). Les LPS de *P. gingivalis* sont dotés d'une particularité propre leurs assurant une certaine protection. Ils ont la capacité de pouvoir être à la fois agoniste et antagoniste du complexe CD14/TLR4/MD2. A

l'état physiologique, TLR4 est un récepteur de type Toll permettant d'activer le NF- κ B à la suite de la reconnaissance d'un LPS bactérien. MD2 est un corécepteur membranaire fixant le LPS essentiel pour le fonctionnement de TLR4. *P. gingivalis* utilise à ses fins les activités endogènes de certaines lipides A phosphatases pour modifier son LPS, rendant son lipide A immunologiquement indétectable et lui permettant ainsi d'échapper aux réactions immunitaires animées par ce récepteur TLR4 (36). Le lipide A phosphatase a pour rôle initial de soustraire un ou plusieurs groupements phosphates à une molécule, et son action sur le LPS de *P. gingivalis* serait soumise à la concentration de l'hémine. L'hémine est une protoporphyrine IX, molécule à structure cyclique avec une molécule de fer ferrique Fe^{3+} et d'un ligand chlorure Cl^{-} à son centre. Elle diffère de l'hème présente dans l'hémoglobine car cette dernière possède un ion ferreux Fe^{2+} à la place du chlore. Les souches de *P. gingivalis* ayant été cultivées dans des conditions de faible teneur en hémine produisent un LPS faiblement agoniste constitué d'un lipide A diphosphorylé penta-acylé, tandis que celles cultivées dans des conditions d'hémine élevée produisent un antagoniste du TLR4 portant une structure lipidique A monophosphorylée ou non phosphorylée et tétra-acylée. La quantité d'hémine est augmentée dans la cavité buccale en cas d'inflammation et d'hémorragie. Ce système particulier et unique offre également une résistance pour la bactérie aux peptides antimicrobiens (37). Les LPS provoquent cependant, au même titre que les fimbriaes, l'activation des récepteurs TLR4 (38).

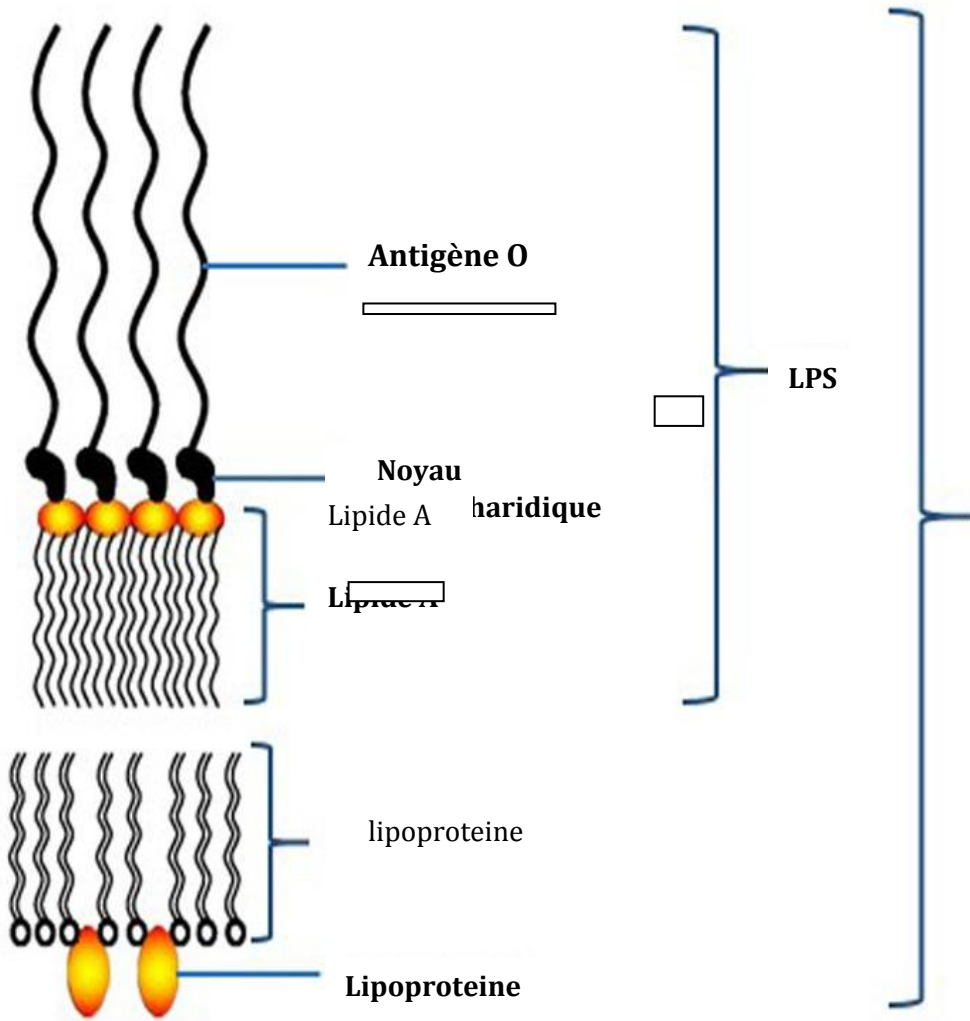


Figure 12:(anonyme7) Structure d'un lipopolysaccharide

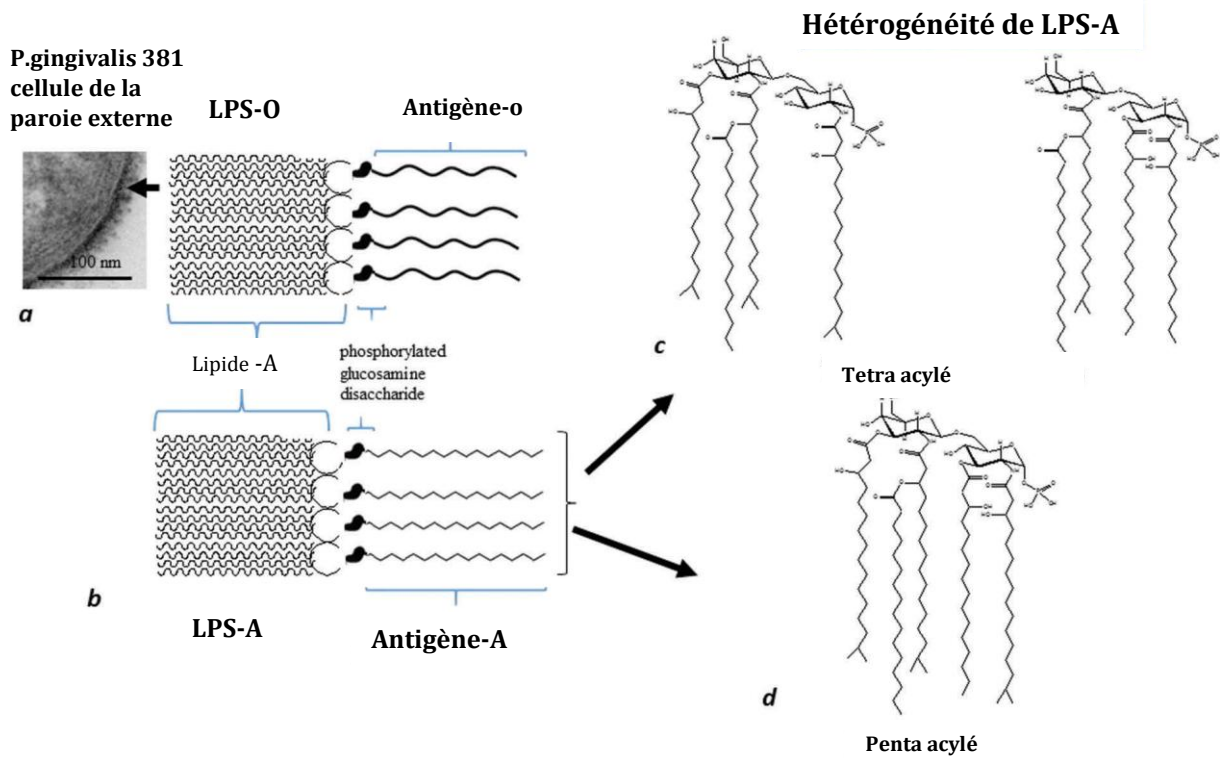
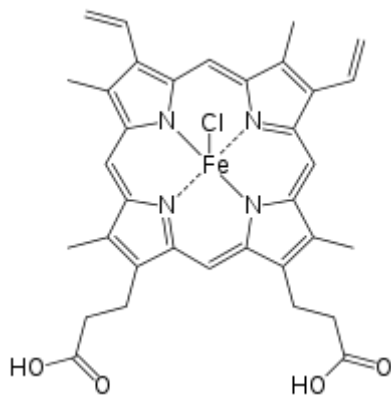


Figure 13 : les deux forms de LPS(LPS-A et LPS-O)et leur position sur la paroi cellulaire externe(37)

- (a) (coupe de *P. gingivalis* (FDC 381) sous microscope electronique à transmission
- (b) LPS-A (avec polysaccharide anionique).
- (c) forme tetra acetylé A .
- (d) forme penta acetylé.

I- 3-3-3- Hémagglutinines et acquisition de l'hème



Figur14 :(anonyme 8) :Structure de l'hémine

Afin de survivre dans son environnement, *P. gingivalis* utilise certains éléments du corps humain à son avantage pour accentuer sa virulence et favoriser sa croissance. Pour se faire, la

bactérie a recourt à l'hème et à l'hémine qu'elle prélève notamment des globules rouges ou des hémoprotéines présentes dans la salive et qu'elle est incapable de les synthétiser d'elle-même. La bactérie emmagasine un pigment à sa surface appelé oxobishème contenant de l'hème et de l'hémine (39). Cette particularité de pouvoir fixer ce pigment est une caractéristique unique de la *P. gingivalis* parmi l'ensemble des bactéries existantes. En plus d'être une source de fer, cette couche de pigments offre un mécanisme unique de résistance au stress oxydatif. D'une part, elle protège la bactérie en inactivant le peroxyde d'hydrogène produit par les neutrophiles lors de la réaction inflammatoire et qui pourrait lui être nocif. D'autre part, l'hème présent à sa surface est capable de fixer l'oxygène présent afin de maintenir la bactérie dans un environnement anaérobie nécessaire à sa survie (40). On nomme « hémagglutinines » les glycoprotéines responsables de l'attache de l'hème à la surface de la bactérie qu'elle possède plusieurs sites de fixations pour les erythrocytes. Une partie de l'activité hémagglutinante de *P. gingivalis* est liée à l'activité des fimbriaes. Cependant de nombreuses autres hémagglutinines distinctes des fimbriaes sont également présentes. On dénombre cinq variétés d'hémagglutinines, codées par les gènes hagA, hagB, hagC, hagD, et hagE. Un excès d'hème et d'hémine est cependant nocif pour la bactérie, perturbant le bon déroulement de sa croissance. Les gingipaïnes, dont la description sera faite plus en détails, permettent à *P. gingivalis* de les dégrader si besoin notamment pour empêcher tout effet pro-oxydant médié par le complexe fer-protoporphyrine IX (40).

I-3-3-4 -Les vésicules de la membrane externe

Les vésicules sont des extensions de la membrane externe de la bactérie, relâchées en grand nombre dans le milieu extérieur. Toutes les souches de *P. gingivalis* sont aptes à produire des vésicules. Elles servent à interagir avec l'environnement mais également à agrandir sa zone de contamination par la propagation de ses éléments pathogènes, notamment ses enzymes. Elles contribuent aussi à la propagation de l'inflammation et favorisent les dégâts sur les cellules hôtes. Les vésicules sont des nanostructures d'une taille qui varie de 50 à 300 nm et sont constituées d'une seule membrane bicouche asymétrique dérivée de la membrane externe. La couche interne est composée de phospholipides tandis que la couche externe est composée d'un lipopolysaccharide (41)

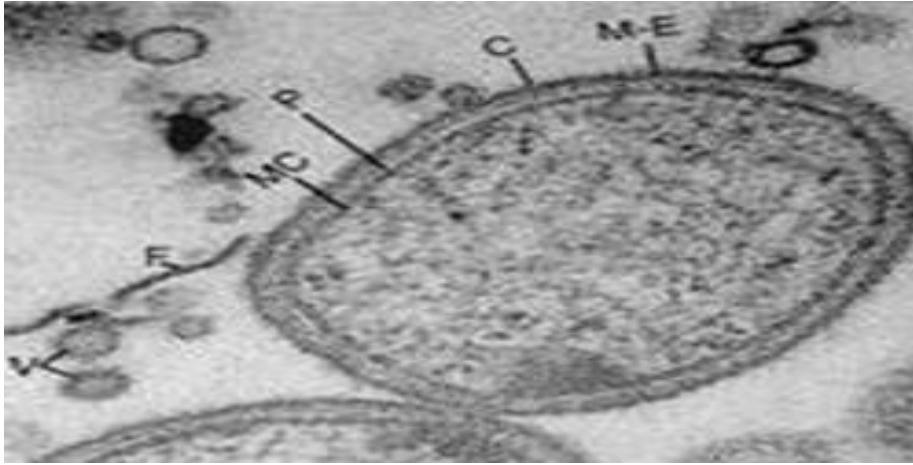


Figure 15: (anonyme 6).Cellule de *Porphyromonas gingivalis* vue en microscopie électronique à transmission .ME:membrane externe --- C:pseudocapsule --- P:peptidoglycane dans l'espace périplasmique ---MC:membrane cytoplasmique --- V :vésicule extra cellulaire libéré par bourgeonnement de la membrane externe.--F:fimbriae

Les vésicules offrent de nombreux avantages à *P. gingivalis* en agissant notamment comme leurres (41). L'assimilation de l'hème est sous la dépendance des lipoprotéines HmuY et IhtB présentes à la surface des vésicules (42). La pénétration des vésicules dans les tissus gingivaux engendre une réaction inflammatoire, favorise la dégradation des tissus, empêche la cicatrisation et accélère l'hémorragie. Ces phénomènes libèrent de l'hème qui sera capté par les vésicules. Ces dernières, en revenant sur le biofilm, vont alimenter *P. gingivalis* en hème tout en fournissant des nutriments nécessaires au bon fonctionnement des autres bactéries présentes (42). Elles favorisent la coagrégation des différentes bactéries sur le biofilm et contribuent à la formation de ce dernier. Les vésicules de *P. gingivalis* sont porteuses de gingipaines, dont les activités essentielles de virulence et la survie seront décrites plus tard.

I-3-3-5- La capsule

Depuis de nombreuses années, l'encapsulation microbienne est reconnue comme un système efficace protégeant les bactéries des défenses immunitaires de l'hôte (43). Cette capsule est constituée d'une enveloppe polysaccharidique encerclant la paroi de la bactérie. L'apparence et l'épaisseur de la capsule peut varier suivant les souches, cependant celle de *P. gingivalis* reste moins dense que les autres bactéries à pigmentation noire. En protégeant les composants de la surface microbienne des mécanismes immunitaires comme l'opsonisation, l'encapsulation a un effet sur la promotion de la virulence d'un micro-organisme en

prolongeant sa survie. Les souches de *P. gingivalis* disposent d'une grande hétérogénéité et contrairement aux souches non encapsulées, les souches encapsulées augmentent la production de protéines suppresseurs de la signalisation des cytokines SOCS 1 et SOCS 3 (44); exprimées par les cellules immunitaires et notamment par les cellules du système nerveux central. Elles ont un rôle prépondérant sur les processus immunitaires en diminuant la production de cytokines inflammatoires, en inactivant les cellules de la microglie, les macrophages et les astrocytes ainsi qu'en modulant la réponse cellulaire aux cytokines et aux facteurs de croissance. Ce sont des protéines anti-inflammatoires dont la surexpression favorise la pérennité bactérienne.

I-3-3-6- Les enzymes

I-3-3-6-1- Les cystéines proteases: les gingipaïnes

P. gingivalis produit un ensemble unique de protéases. Leurs présences sont impératives d'un point de vue nutritionnel lors de la croissance assacharolytique de la bactérie. De même, ces protéases contribuent à l'évasion du système immunitaire de l'hôte ou à l'érosion de la matrice extracellulaire. Les protéases sont des enzymes coupant la liaison peptidique présente entre 2 acides aminés d'une même chaîne polypeptidique.

Ces protéases dégradent les protéines en peptides qui ont un rôle primordiale pour la croissance de *P. gingivalis* assacharolytique qu'il les utilise comme source de carbone et d'azote. Les cystéines proteases sont des peptidases dont le résidu d'acide amine nucléophile de la triade catalytique est une cystéine. Il existe une forte variété de protéases chez *P. gingivalis*, cependant la majeure partie de cette activité protéolytique dépend des agissements d'un certain type de cystéines proteases: les gingipaïnes. Ces derniers sont soit ancrées à la membrane externe de la bactérie soit libres et solubles.

Il existe deux principales variétés de gingipaïnes :

- **Les arginines-gingipaïnes** 1 et 2, codées par les gènes RGP-1 et RGP-2, permettant d'hydrolyser des peptides avec une arginine en position terminale.
- **Les lysine-gingipaïnes**, codées par le gène KGP, permettant d'hydrolyser des peptides avec une lysine en position terminale. Les gingipaïnes avec les fimbriaes, jouent un rôle prépondérant dans l'adhérence et la colonisation de la bactérie. Ce sont des puissantes adhésines capables de se lier à divers éléments comme le fibrinogène ou le collagène. Au niveau de la sphère buccale, elle se lient notamment aux cellules épithéliales et aux fibroblastes gingivaux. De plus, la dégradation de protéines de la matrice extracellulaire par

les RGP expose des peptides avec une arginine en position terminale pour lesquels les long fimbriaes présentent une affinité préférentielle (45). Les gingipaïnes sont des enzymes perturbant en de nombreux points les défenses de l'hôte: -Elles permettent l'activation ou l'inactivation de cytokines inflammatoires, -perturbent les voies du complément ainsi que l'action des cellules permettant la phagocytose. Entre autres, les peptides antimicrobiens cationiques sont dégradés efficacement par les gingipaïnes assurant ainsi une protection contre les défenses immunitaires de l'hôte (46). Les gingipaïnes influent également sur les récepteurs PAR2. Les récepteurs activés par les protéases PAR sont exprimés par une grande variété de cellules notamment les ostéoblastes, les cellules immunitaires, les cellules épithéliales et endothéliales. Ils sont activés par clivage protéolytique à l'extrémité N-terminale et de ce fait sont les cibles des gingipaïnes RGP qui peuvent ainsi influencer sur certaines fonctions telles que l'hémostase, la thrombose, la régulation de la perméabilité vasculaire ou la résorption osseuse (47). le contexte hémorragique était nécessaire pour *P.gingivalis* afin de libérer des globules rouges contenant de l'hème et de l'hémine pour sa survie. Les gingipaïnes jouent un rôle essentiel dans ce phénomène à travers l'activation du système kinine-kallikréine ainsi qu'en dégradant le fibrinogène et la fibrine.

Activation du système kinine-kallikréine :

Le système kinine-kallikréine est un système important en de nombreux points. Il assure le contrôle de l'inflammation, de la pression sanguine, de la coagulation et de la douleur. Ses principaux médiateurs sont la bradykinine et la kallidine. La kallikréine est une molécule convertie à partir de la pré-kallikréine via l'action du facteur de coagulation XIIa. Par la suite elle est dégradée en bradykinine qui contribue à la perméabilité des vaisseaux sanguins. Les gingipaïnes entretiennent la production de kallikréine et de bradykinines lors de l'infection, déclenchant de ce fait une importante augmentation de la perméabilité vasculaire et la formation d'œdème. La bradykinine ainsi produite favorise une libération accrue de prostaglandine, médiateur impliqué dans la résorption osseuse par les ostéoclastes. Ces deux phénomènes permettent aux gingipaïnes de générer en continu des nutriments nécessaires à la croissance bactérienne et à sa virulence (47). Activation de la coagulation sanguine, dégradation du fibrinogène et de la fibrine et la formation de caillots sanguins

Le système de coagulation

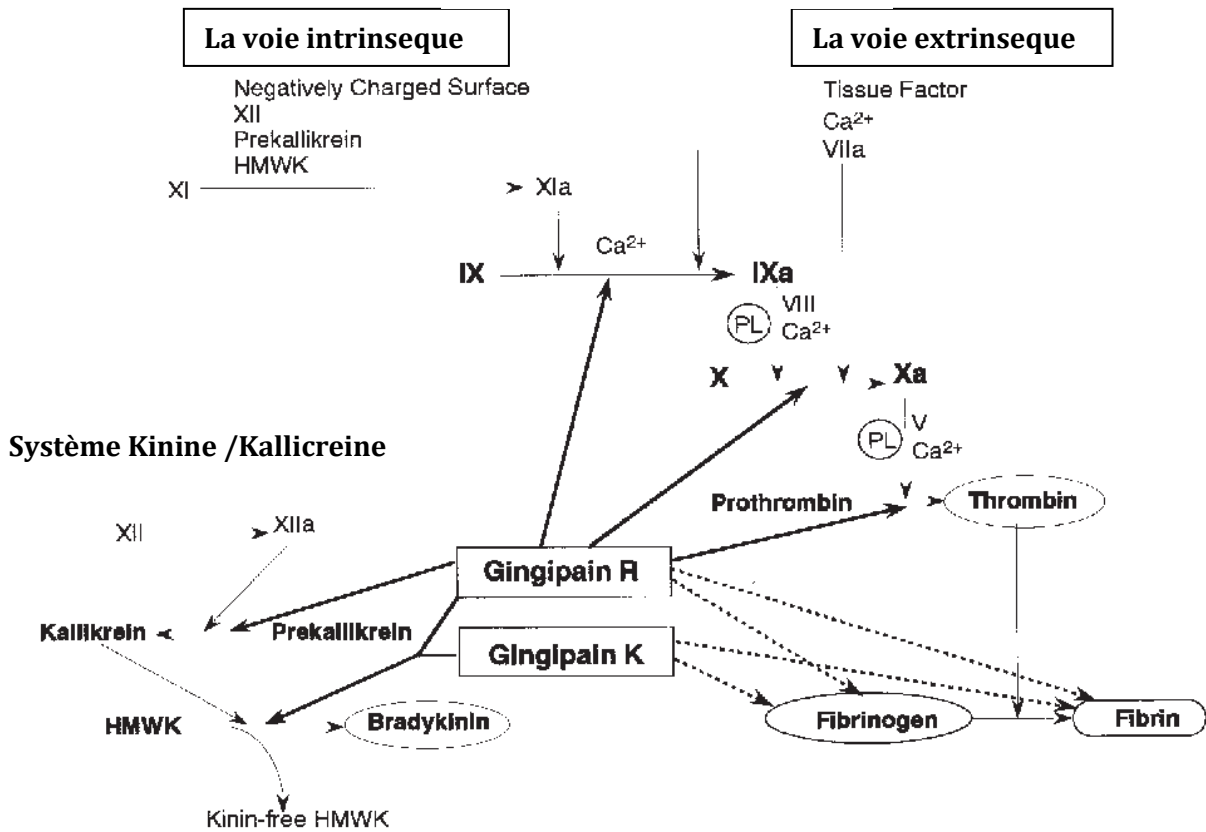


Figure 16: (anonyme 9) Cibles des gingipaines dans le système kinine-kallikréine et dans la coagulation sanguine. (51)

L'activation du système de la coagulation sanguine génère la formation de thrombine, un puissant activateur plaquettaire transformant le fibrinogène en caillot de fibrine capable de revêtir les vaisseaux endommagés pour stopper l'hémorragie. La thrombine favorise également la perméabilité vasculaire et induit la chimiotaxie leucocytaire. Les gingipaines sont des enzymes capables d'activer les facteurs de coagulation IX et X ainsi que la prothrombine. Cependant, elles dégradent également le fibrinogène et la fibrine diminuant ainsi la formation de caillot. Cette dégradation augmente le temps de coagulation et favorise les hémorragies au niveau des sites parodontaux (47), améliorant ainsi la disponibilité de l'hémine nécessaire à la croissance de *P.gingivalis*

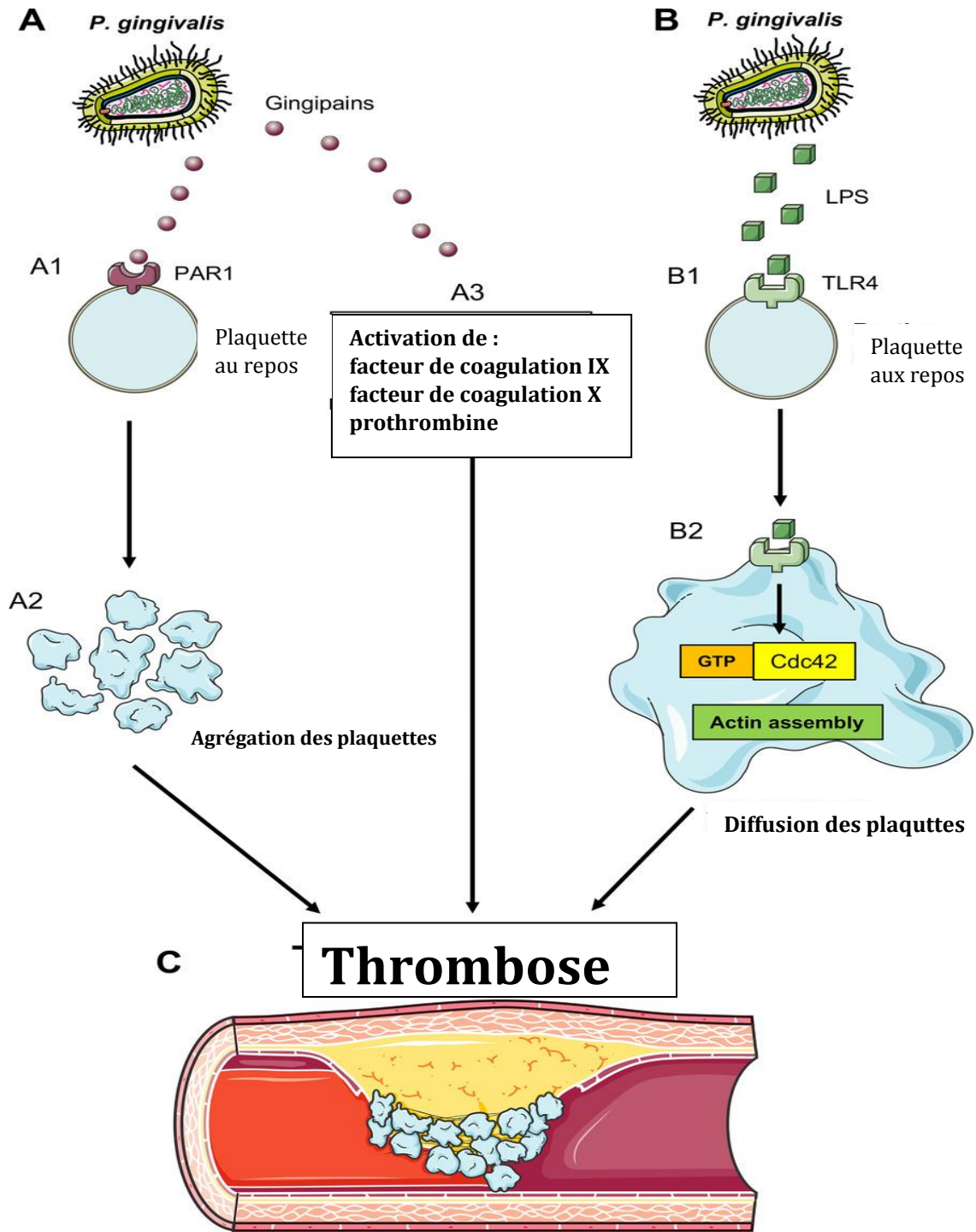


Figure 17 :*P.gingivalis*: gingipaine et LPS dans l'activation et la migration des plaquette et des thromboses.(47)

I-3-3-6-2- La dipeptidyl peptidase-4 (PgDPP4)

Une des protéases particulières de *P. gingivalis* est la protéine dipeptidyl peptidase-4 codée par le gène DPP4. Cette enzyme est localisée au niveau de la surface de la bactérie. Plus communément appelée PgDPP4, c'est une sérine protéase coupant les peptides avec une proline ou une alanine en position N-terminale. Considérée comme peu spécifique car disposant d'un large choix de substrats, elle demeure particulièrement virulente. Elle a la capacité de dégrader des peptides actifs tels que des chimiokines ou des neuropeptides et favorise tout aussi bien l'activation de lymphocytes T (48). La PgDPP4 interfère aussi avec certaines protéines issues de la matrice extracellulaire telles que la fibronectine et le collagène. La dégradation du collagène est également favorisée par l'activation des métalloprotéases matricielles à la suite du déclenchement de la réponse inflammatoire de l'hôte. Il a été déterminé que l'expression de DPP4 engendre une meilleure capacité de formation du biofilm chez la bactérie et lui octroie un plus grand pouvoir infectieux chez un modèle d'abcès de souris (48).

I-3-3-6-3- La prolyl tripeptidyl-peptidaseA (PgPTPA)

La PgPTPA est une enzyme spécifique de *P. gingivalis*. Cette enzyme peut cliver les tripeptides N-terminaux des substrats lorsque ces derniers contiennent un résidu proline à leur position terminale. Elle s'attaque à de petites protéines et peut relâcher des tripeptides. Parmi ces cibles on retrouve l'interleukine-6 ou la cystatine C (49). La PgPTPA est une sérine protéase présente à la surface de la bactérie et est déterminante pour le fonctionnement de cette dernière. Elle est le fruit d'une évolution chez la bactérie. Normalement, les résidus proline situés en position terminale sont particulièrement difficile à atteindre et à cliver à cause de leur structure particulière. La possibilité offerte à la bactérie de pouvoir utiliser ces acides aminés grâce à cette enzyme est un énorme bénéfice d'un point de vue nutritionnel. Les fragments de collagène sont totalement dégradables par l'activité de cette PgPTPA. Le ligament parodontal étant majoritairement composé de collagène de type I, sa dégradation conduit à l'altération dentaire et à la formation de poches parodontales.

I-3-3-6-4- La superoxyde dismutase

Une infection chronique, comme celle induite par *P. gingivalis*, est génératrice d'un important niveau de stress oxydatif et de production d'éléments pro-oxydants. Cette production menace l'intégrité cellulaire en entraînant des dommages sur les protéines, les

lipides et l'ADN comme décrit précédemment. La bactérie, anaérobie strict, a dû s'adapter pour survivre à un environnement à la fois exposé à l'oxygène mais également à la production d'espèces réactives à l'oxygène provenant des cellules immunitaires. Elle bénéficie de nombreux mécanismes lui permettant de résister à ce stress oxydatif et possède également d'excellents processus de réparation de l'ADN lui permettant de réparer les dommages et lésions délétères. Toutefois, les mécanismes de réparations de l'ADN de *P. gingivalis* sont encore mal connus mais ils lui permettraient de réparer efficacement les principaux dommages, notamment la modification de la guanine en 8-oxoguanine qui est l'une des lésions les plus courantes (50). *P. gingivalis* possède une enzyme particulière, la superoxyde dismutase, la protégeant des ERO. La superoxyde-dismutase est une oxydoréductase dégradant les anions superoxydes potentiellement néfastes en oxygène et peroxyde d'hydrogène ce qui lui octroie une certaine aéro-tolérance, lui permettant de résister aux ions superoxydes.

I-3-4 -Internalisation cellulaire et survie

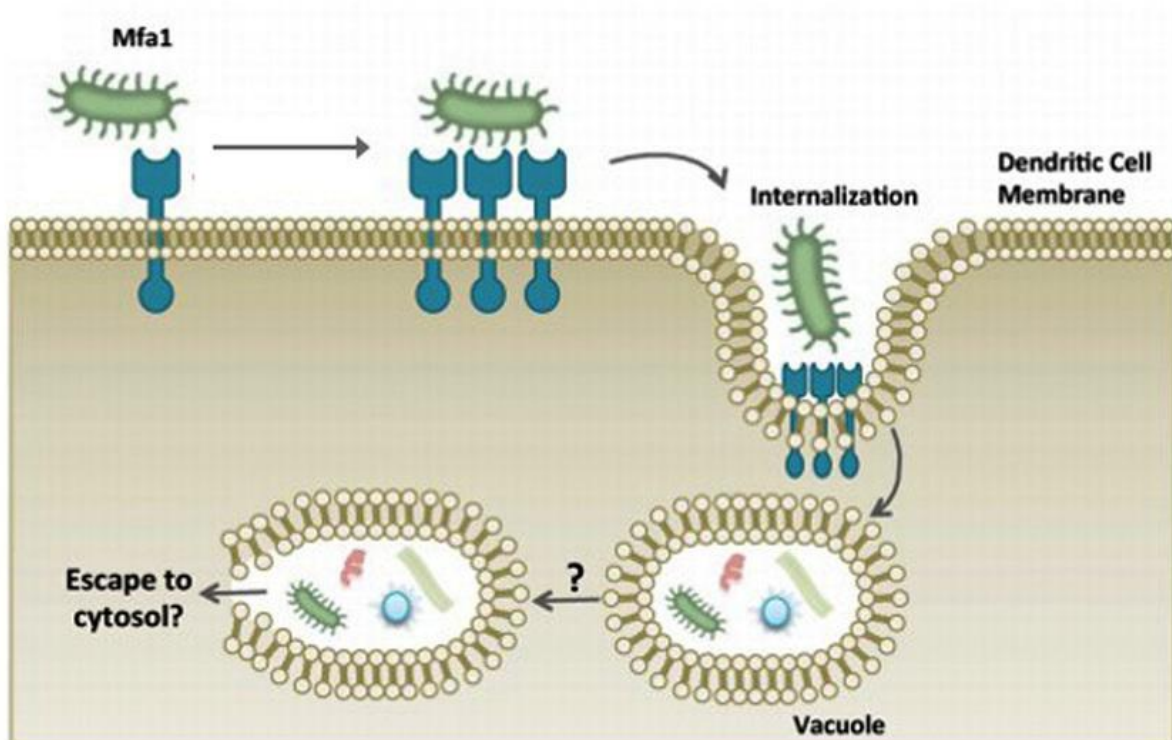


Figure 18:(anonyme 10) internalization de *P. gingivalis* en utilisant les fimbriae MFA1 et en manipulant les cellules dendritiques

P. gingivalis possède certaines aptitudes pour se fixer aux différentes cellules de l'épithélium humain. Les capacités d'adhérence de *P. gingivalis* font appel à une grande diversité d'éléments tels que les fimbriaes, les protéases, les hémagglutinines ou les LPS. Ce sont les intégrines, molécules transmembranaires présentes sur les cellules épithéliales, qui semblent avoir un des rôles les plus importants dans la fixation mais également dans la pénétration cellulaire de *P. gingivalis*. Les intégrines sont des récepteurs d'adhésions cellulaires constituées de deux sous-unités α et β . Elles se lient aux éléments qui constituent le milieu extracellulaire ainsi qu'aux microfilaments d'actine qui sont des protéines ubiquitaires indispensables à l'architecture cellulaire et à la réalisation de mouvements. Elles permettent à la cellule épithéliale de s'ancrer aux composants du milieu extracellulaire mais offrent également l'opportunité de réaliser des interactions entre deux cellules. Les agents microbiens vont avoir tendance à se fixer sur ces intégrines. Les fimbriaes de *P. gingivalis* s'accrochent notamment aux sous-unités β 1 et $\alpha 5\beta$ des intégrines au niveau des cellules épithéliales de la gencive (51).

Comme évoqué précédemment, les gingipaines influencent elles aussi sur l'adhésion de la bactérie à la cellule hôte. Elles permettent à *P. gingivalis* de se lier directement à la cellule hôte ou de découvrir des récepteurs cachés cryptiques dit « cryptitopes ». Ces récepteurs formés de segments de protéines sont exposés par suite d'un changement conformationnel pouvant être initié par une activité enzymatique, notamment par les protéases gingipaines (51). La présence de ces enzymes dans la salive favorise ainsi fortement la liaison de la bactérie aux cellules épithéliales gingivales.

À la suite de cette interaction, *P. gingivalis* est internalisée par les cellules épithéliales orales. Une fois attachée, une invagination membranaire entoure et internalise la bactérie par endocytose. Cela se fait par un réarrangement des cellules hôtes au niveau de la conformation du cytosquelette et la polymérisation d'actine, favorisée par la production d'une phosphoséine phosphatase SerB bactérien qui régule la dynamique des microtubules et agit sur la structure cytosquelettique (52). D'autres éléments sont également concernés, parmi lesquels il y a une forme de manipulation des radeaux lipidiques ainsi que la synthèse par la cellule hôte de protéines actives détournées par la bactérie. Pour finir, il est possible que la bactérie puisse également utiliser la voie de recyclage endocyttaire pour quitter les cellules colonisées et retourner dans le milieu extracellulaire (53). Il y a un intérêt pour *P. gingivalis* à pénétrer les cellules épithéliales. *P. gingivalis* peut tout à fait migrer à travers la membrane basale de la cellule épithéliale afin de rejoindre le tissu conjonctif ou se propager de cellule

en cellule. Cette diffusion se fait à travers des ponts de cytosquelettes d'actine sans provoquer de mort cellulaire et lui permet d'échapper au système immunitaire (53). Une fois internalisée, la bactérie ne meurt pas et conserve sa capacité à se multiplier en permettant à la cellule infectée de développer une certaine résistance à l'apoptose. Lors d'une infection, les cellules infectées libèrent classiquement de l'ATP extracellulaire (eATP) agissant comme signal d'avertissement pour les macrophages et stimulant la production de ERO. Pour faire face à ce phénomène, la bactérie utilise une Nucléoside Diphosphate Kinase (Ndk) qui peut consommer l'eATP rendant ce mécanisme inefficace (54). Le dysfonctionnement de ce mécanisme contrecarre ainsi l'élimination bactérienne. Cependant, c'est sa capacité à augmenter la production de molécule antiapoptotique B-cell lymphoma 2 (BCL-2) qui lui confère un réel pouvoir d'inhibition de l'apoptose (55).

I-3-5- Les mécanismes de l'immunité

En réponse à l'invasion d'un élément pathogène, les mécanismes immunitaires de l'hôte vont se mettre en route. Ces mécanismes répondent à différents stimuli initiés par des éléments pathogènes qui seront reconnus par les cellules immunitaires à fin de déclencher des réactions de défense.

P. gingivalis possède des mécanismes d'échappement au système immunitaire qui entraînent une réponse continue, inadaptée et responsable de la chronicité de l'inflammation. Initialement, le système immunitaire est censé protéger l'hôte contre la colonisation, l'invasion et l'internalisation des bactéries mais également contre le développement d'une réaction inflammatoire non désirée. Pour survivre chez l'Homme, *P. gingivalis* doit réussir à esquiver le système immunitaire dans un environnement inflammatoire. Sa survie dépend en grande partie de sa capacité à manipuler les réponses immunes de l'hôte afin de supprimer les mécanismes de destruction mais pas ceux de l'inflammation. L'inflammation répond à de nombreux besoins chez les bactéries saccharolytiques en libérant des produits de dégradation tissulaire tels que des peptides ou de l'hème qui lui serviront de sources d'énergie.(47)

I-3-5-1- L'immunité innée

Lorsque les pathogènes réussissent à passer les barrières physiques et chimiques de l'hôte un premier mécanisme se met en place, celui de l'immunité innée. Ce système permet à l'organisme de combattre les agents infectieux de façon immédiate. Ce processus est rapide, efficace, non spécifique et n'engendre pas de mémoire pour une seconde infection. Il existe une grande variété de cellules impliquées dans l'immunité innée telles que les mastocytes, les

éosinophiles, les cellules responsables de phagocytoses comme les neutrophiles, macrophages ou encore les cellules dendritiques. Les agents pathogènes expriment des motifs particuliers appelés pathogene associated molecular patterns (PAMPS) tels que les LPS bactériens de la membrane permettant aux cellules immunitaires de les reconnaître. Ces PAMPS sont reconnus par des récepteurs présents sur les cellules immunitaires nommées pattern recognition receptors PRR, et dont les récepteurs Toll like TLR font partis. Les PRR reconnaissent également certains motifs appelés Damage associated molecular patterns (DAMPs) exprimés par les cellules de l'hôte lorsqu'elles subissent une infection ou lorsqu'elles sont confrontées à un problème. La stimulation des PRR entraîne une cascade de signalisation dans la cellule aboutissant à l'activation de facteurs de transcription reprimant ou activant l'expression de certains gènes. Parmi ces facteurs de transcription on retrouve NF- κ B et l'Activator protein 1 (AP-1) à l'origine de la production d'éléments pro-inflammatoires. Certaines chimiokines, comme l'interleukine 8, sont ainsi produites et permettent de recruter des neutrophiles et des lymphocytes T sur le lieu d'infection. Les formes non internalisées de *P. gingivalis* sont d'importants facteurs de stimulation des cellules immunitaires, notamment celles exprimant les récepteurs Toll like. Lors de la confrontation entre la bactérie et la cellule immunitaire, les récepteurs vont reconnaître les différents éléments bactériens et de cette reconnaissance va découler une cascade de signalisation dans la cellule permettant le déclenchement de la réponse immunitaire. Une partie de cette cascade fait appel aux mitogen-activated protein kinases (MAPK) appelées également MKK. Les MAPK sont des protéines kinases essentielles à la transmission des signaux cellulaires au noyau. Les MAPK comprennent entre autres la kinase c-Jun Nterminal (JNK), les Extracellular signal-regulated kinases (ERK) et la protéine p38.

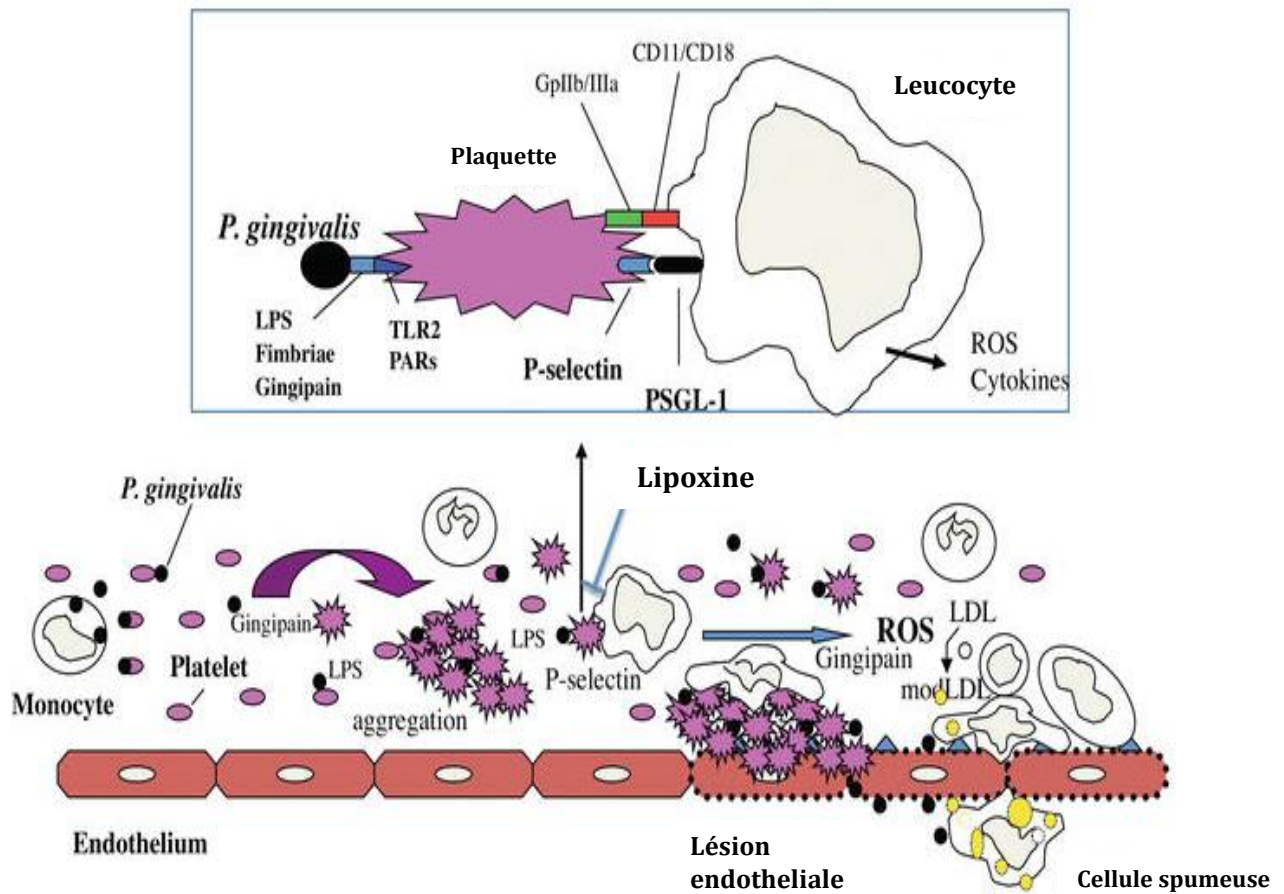


Figure 19(anonyme 11) : Reaction immunitaire lors d'une infection parodontal par *P. gingivalis*

Ces protéines agissent en mobilisant le facteur de transcription AP-1 situé dans le noyau qui est l'un des points de départ de la réaction inflammatoire. En plus d'agir sur les MAPK, cette cascade active également la phosphorylation de l'inhibiteur de kB (Ib). Une fois phosphorylé ikB ne peut plus lier le facteur de transcription NF-kB qui va pouvoir se libérer et pénétrer dans le noyau afin de participer comme AP-1 à la génération d'éléments pro inflammatoires

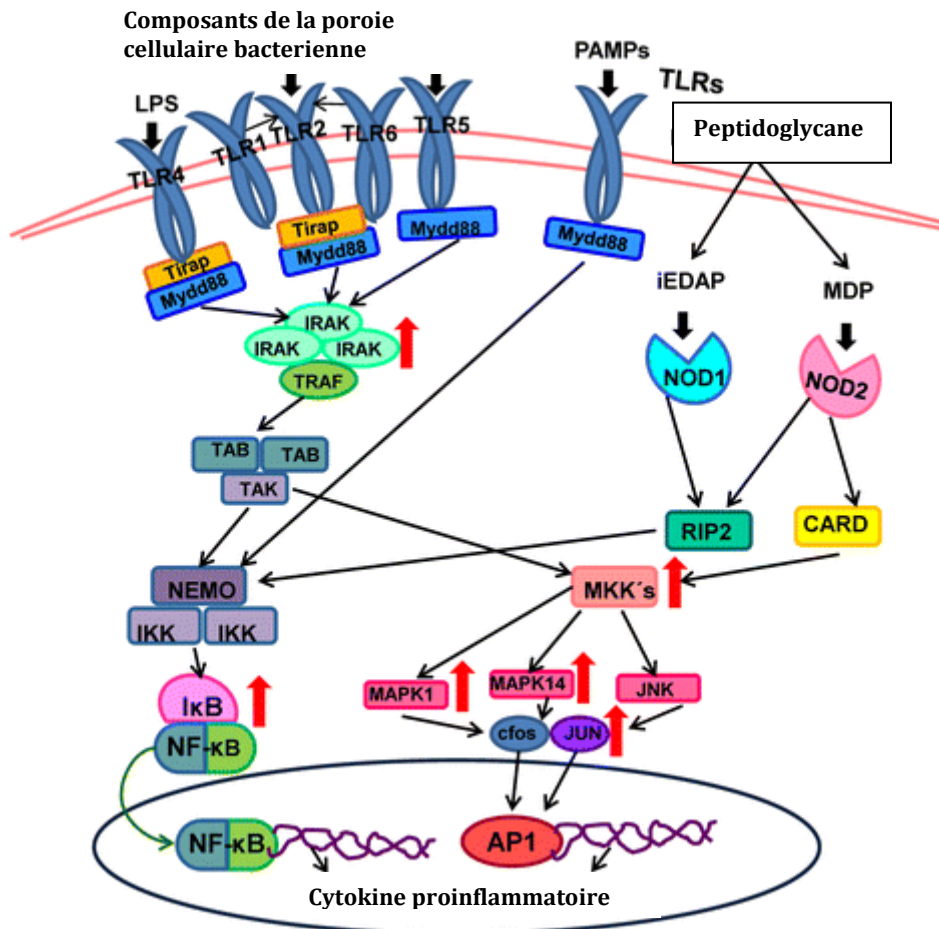


Figure 20 : : Voies de signalisation activées par les récepteurs TLR. *Porphyromonas gingivalis* active la voie des NFκB et MAPK dans les cellules épithéliales buccales (56)

La destruction de l'agent pathogène passe par différents phénomènes. le principal est :

-**la phagocytose** consistant à la reconnaissance puis l'internalisation, la digestion et l'élimination des déchets du pathogène. La phagocytose entraîne la production d'éléments pro-inflammatoire ainsi que des phénomènes d'explosions oxydatives engendrés par certaines cellules comme les polynucléaires neutrophiles libérant des ERO qui sont cytotoxiques.

-**D'autres cellules** comme les lymphocytes Natural Killer (NK) ou les lymphocytes $T\gamma\delta$ participent à ces phénomènes de destruction.

-**Le système du complément** est également un élément important du système immunitaire inné. Ce système est composé de 35 protéines et peut être activé par 3 voies : la voie classique, la voie alterne et la voie des lectines.

Un certain nombre de ces protéines sont impliqués dans la lutte contre les agents pathogènes à travers la cytolysse, l'opsonisation, l'élimination des complexes immuns ainsi que dans la régulation immunitaire. Les principales protéines sont notées de C1 à C9. Les protéines sont produites en permanence sous forme inactive, et s'activent par clivage ou polymérisation entre elles ou avec d'autres protéines. Cette activation se fait en cascade. Les enzymes capables au niveau des protéines du complément de libérer des peptides actifs sont appelées convertases. C'est une voie très rapide et régulée influençant la réponse inflammatoire notamment via ses éléments C3a, C4a et C5a qui sont des anaphylatoxines, des peptides médiateurs de l'inflammation.

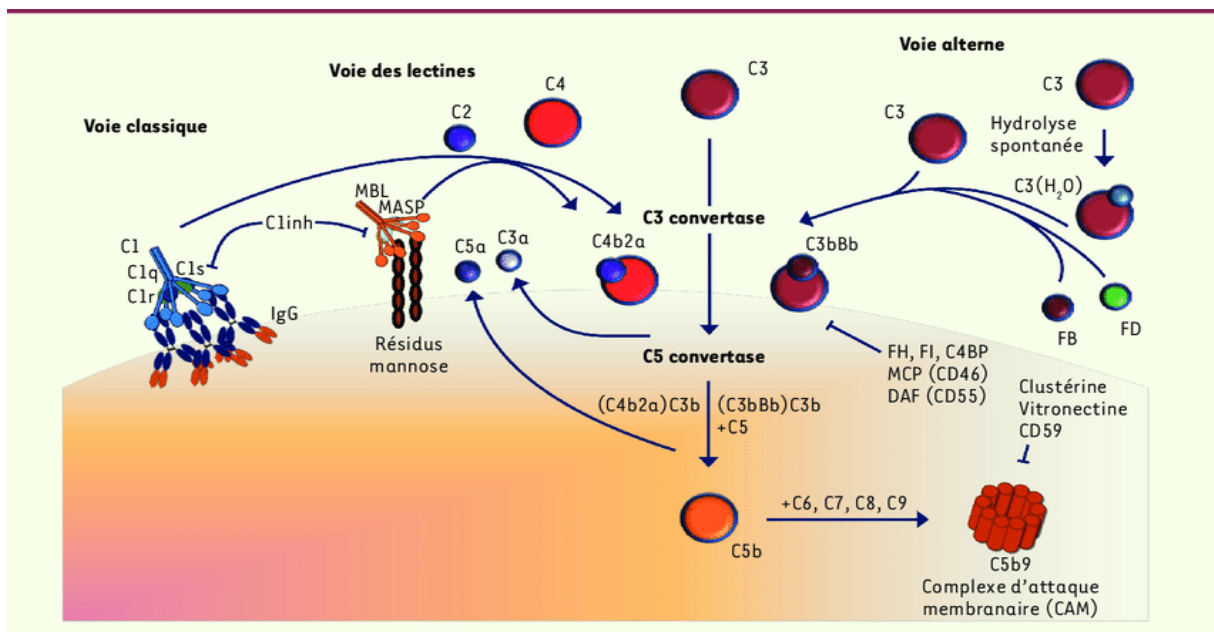


Figure 21: Le système du complément. Le système du complément .(57)

**** Influence de *P. gingivalis* sur le système immunitaire innée**

La bactérie a l'avantage de pouvoir échapper au système immunitaire sans inhiber la totalité de la réponse de l'hôte. Cette faculté qui lui est propre lui facilite l'obtention de nutriments mais lui permet également d'infliger des lésions au niveau des tissus parodontaux. Pour se faire, elle interagit avec différents éléments signalétiques tels que les récepteurs TLR2 et TLR4, le récepteur du complément ou les récepteurs des anaphylatoxines.

- Induction de la voie TLR2 et détournement du complément

Nous avons déjà évoqué les capacités hors norme du LPS de *P. gingivalis* lui permettant à la fois d'être un antagoniste puissant ou un agoniste léger du récepteur TLR4 en fonction de sa conformation. Ce procédé particulier permet au pathogène de s'échapper ou d'enrayer un important ensemble de fonctions antimicrobiennes en lien avec le récepteur TLR4. *P. gingivalis* libère également des vésicules composées de son LPS capables de se diffuser, notamment au niveau des crevasses ou dans les tissus gingivaux. Ces vésicules peuvent accrocher une forte quantité d'IgA et permettent à la bactérie de continuer sa prolifération à l'abri du système immunitaire. L'inhibition de TLR4 participe aussi à l'accroissement d'autres colonies de bactéries présente sur le biofilm. Contrairement au TLR4, *P. gingivalis* ne peut pas antagoniser le récepteur TLR2. Toutefois, cette bactérie a développé des mécanismes détournant ce récepteur à son avantage. (46) Par suite de l'activation par *P. gingivalis*, TLR2 induit deux signaux distincts :

- **La première voie** dépend de la protéine universelle MyD88. C'est une voie classique dont l'aboutissement permet de libérer le facteur NF-κB déjà évoqué auparavant (58).
- **La seconde voie** est une voie pro adhésive. L'activation du TLR2 va animer certains éléments du macrophage qui sont la GTPase Rac1, la phosphoinositide 3-kinase et la cytohésine 1. De ces activations découle l'expression accrue du récepteur 3 du complément à la surface de la cellule immunitaire. Ces phénomènes vont favoriser la liaison de *P. gingivalis* à la cellule car ses fimbriaes possèdent une affinité particulière pour le CR3 et de ce fait vont inciter le macrophage à phagocyter la bactérie. Toutefois, la phagocytose qui s'en suit ne conduit pas à la mort de *P. gingivalis*. Elle favorise au contraire sa persistance intracellulaire dans le macrophage (58). Les gingipaines sont primordiales pour la survie de la bactérie dans ces cellules .

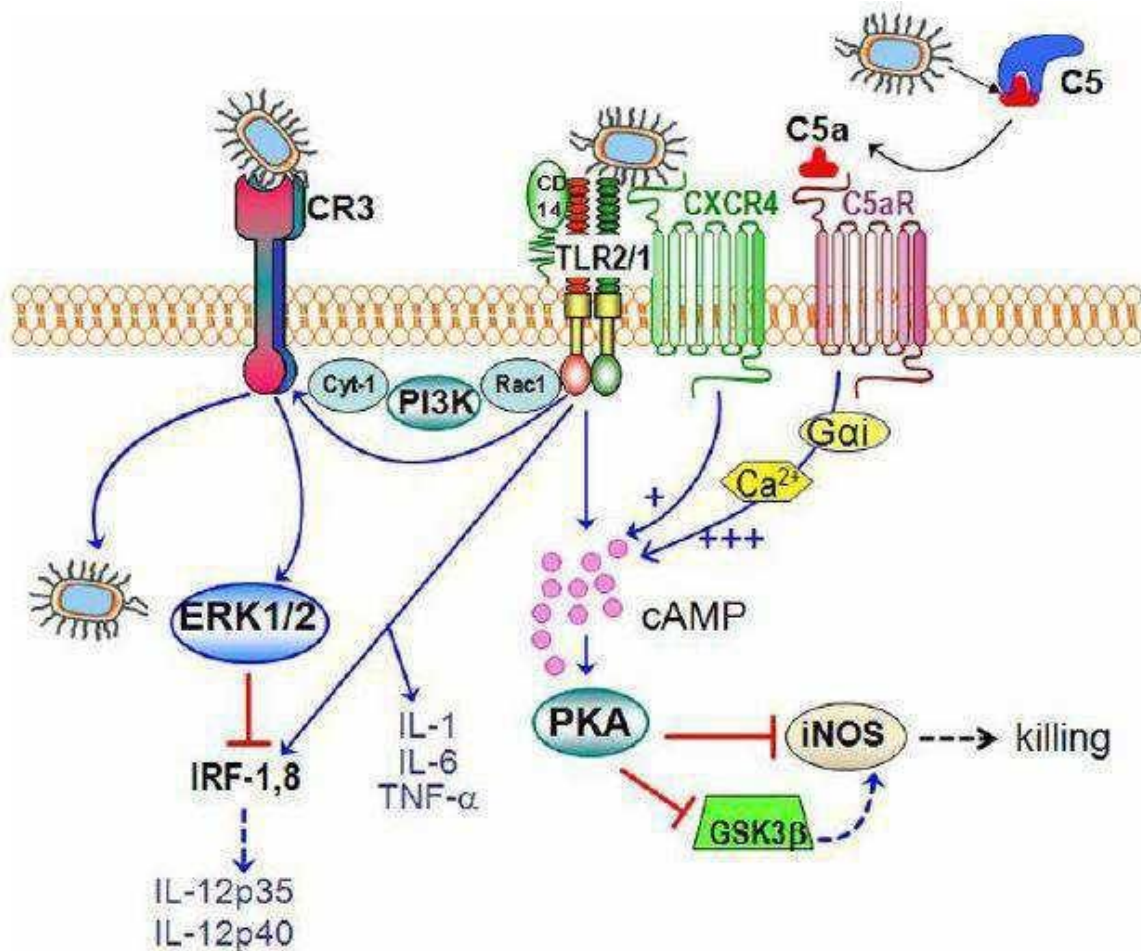


Figure 22: Utilisation de TLR2 et de la voie du complément par *P. gingivalis*.(58)

En effet, les gingipaines de *P. gingivalis* interviennent au niveau de la cascade du complément. Leur action est similaire à celle d'une C5 convertase-like et lui permet de produire des anaphylatoxines C5a actives qui sont des médiateurs primordiaux de l'inflammation. A l'état physiologique, C5a favorise la protection de l'hôte en permettant notamment le recrutement chimiotactique et l'activation des leucocytes. Cependant, la liaison de C5a sur son récepteur à la surface du macrophage à une conséquence plus néfaste que prévue. Elle stimule une signalisation intracellulaire au calcium Gai-dépendante qui va avoir une action particulière. Cette signalisation améliore considérablement la réponse de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC) normalement faiblement induite par la voie TLR2 lors d'une sollicitation par *P. gingivalis*. En conséquence de cette production d'AMPC, on observe l'activation de la protéine kinase A dépendante de l'AMPC. Cette protéine kinase va à son tour inactiver la glycogène synthase kinase-3 β et entraver la destruction de *P. gingivalis* par l'oxyde citrique dans les macrophages (58). Cet enchaînement séquentiel permet à la bactérie de survivre dans les macrophages, et lui octroie en plus la possibilité de

circuler vers les tissus systémiques à l'intérieur de ces cellules immunitaires. Enfin, l'internalisation de *P. gingivalis* diminue la production d'interleukine 12, cytokine responsable entre autres de la différenciation des lymphocytes T naïfs en LTh1, de la production d'interféron gamma ainsi que de TNF α par les cellules NK. Cela permet également le développement d'autres bactéries présents dans le microbiote buccal (59)

- Manipulation des neutrophiles

Les neutrophiles sont les globules blancs les plus abondants dans la crevasse gingivale et la poche parodontale. Ils jouent un rôle essentiel dans la réponse immunitaire innée et dans la préservation des tissus parodontaux. Ce sont des phagocytes efficaces pour éliminer les pathogènes. Une fois leur action de phagocytose accomplie, les neutrophiles subissent l'apoptose, permettant de réguler l'inflammation. Il existe une forte mobilisation des neutrophiles dans les cas de parodontite et leur apoptose, qui est sous le contrôle du facteur stimulant le granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) est fortement diminuée. Ces phénomènes sont liés à *P. gingivalis* qui réussit à surmonter la destruction des neutrophiles afin de maintenir un certain niveau d'inflammation. La sérine phosphatase produite par *P. gingivalis* est notamment capable de moduler la réponse inflammatoire. Cette dernière empêche la production d'Interleukine-8 en déphosphorylant la sérine S536 de la sous-unité p-65 de NF- κ B. Le gradient chimiotactique induit par l'interleukine-8 est ainsi bloqué. Normalement, il permet le recrutement des cellules phagocytaires sur le lieu de l'infection. Cette manipulation a majoritairement lieu pendant les premiers stades de l'infection et permet de protéger *P. gingivalis* et les bactéries voisines. On appelle ce mécanisme « la paralysie locale des chimiokines » (60). Néanmoins, après l'élimination des bactéries plusieurs processus doivent être engagés pour empêcher la destruction inflammatoire des tissus. Les changements de conformations du LPS de la bactérie altèrent la signalisation des neutrophiles pendant l'inflammation (60). Lors de la phase ultérieure de l'infection la présence d'un LPS pentaacylé chez *P. gingivalis* lui permet d'augmenter la sécrétion de sélectine par les cellules gingivales tout comme celle d'interleukine 8. Le LPS et les fimbriaes de la bactérie stimulent fortement les neutrophiles, notamment la production d'ERO, de cytokines pro- inflammatoires ou de peptides microbiens. Ces éléments participent à la destruction du tissu gingival, tandis que de nombreux facteurs de virulence protègent la bactérie de l'inflammation et du stress oxydatif.

Dernières étapes
d'infection par la *P. gingivalis*

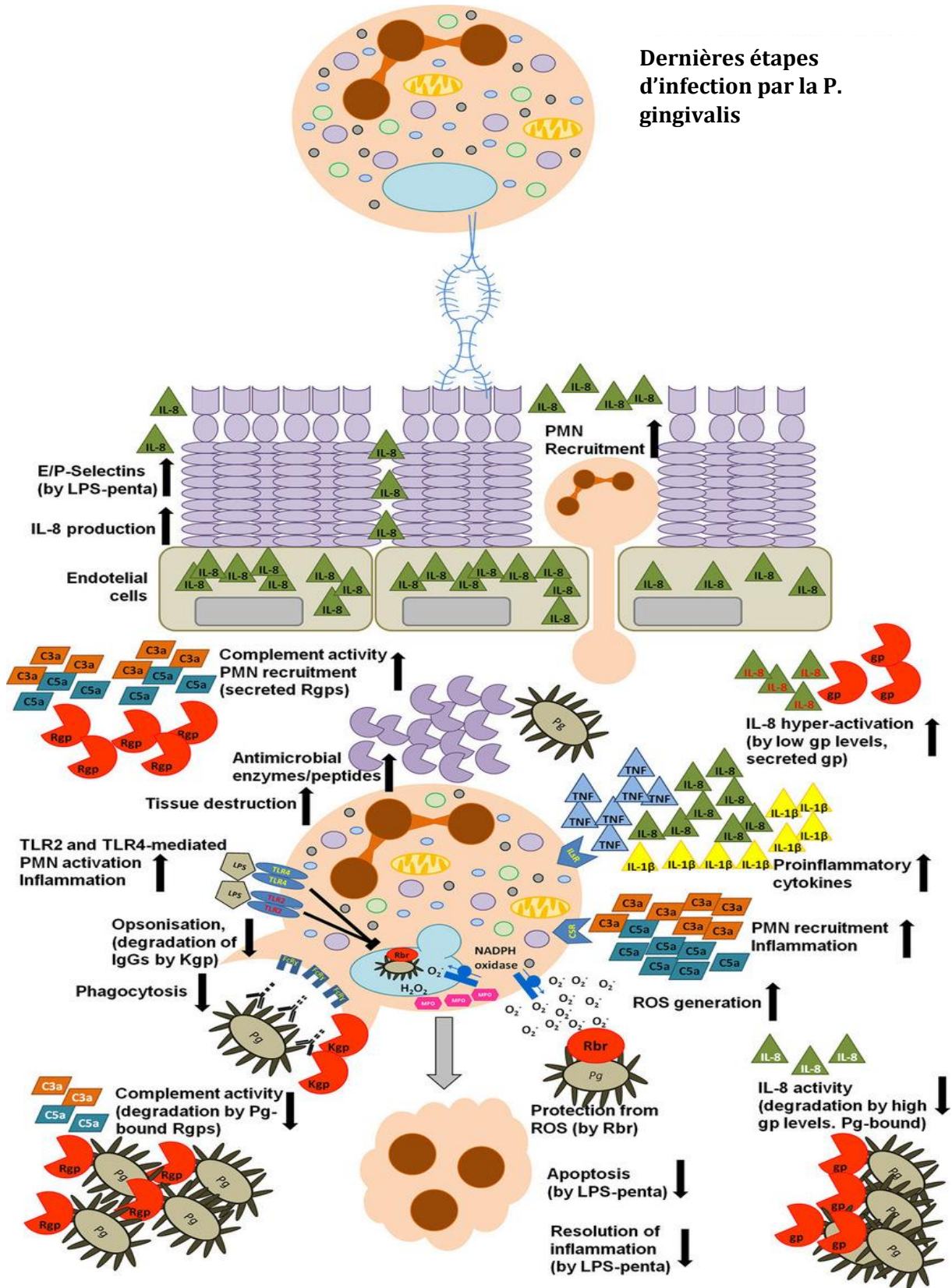


Figure 23: Stratégies de manipulation des neutrophiles par *P. gingivalis*.(60)

Les gingipaïnes ne sont pas anodines dans les mécanismes d'échappement aux neutrophiles. La gingipaïne K a la capacité de cliver les Ig1 et Ig3 entre le fragment de liaison à l'antigène Fab et le fragment cristallisable Fc. De ce fait, *P. gingivalis* ne se retrouve plus opsonisée par les anticorps, limitant ainsi sa reconnaissance par les neutrophiles. La résistance des neutrophiles à la mort cellulaire et leur absorption ultérieure par les macrophages est également diminuée, en partie par la réduction de l'activité des caspases 3. Les caspases 3 ont normalement pour rôle central de déclencher l'apoptose cellulaire. La manipulation de l'apoptose entraîne l'accumulation de neutrophiles à vie longue et pleinement actifs dans le parodonte, contribuant à la progression de l'inflammation et de la pathologie (60).

I-3-5-2 L'immunité adaptative

Le deuxième phénomène immunitaire est l'immunité adaptative mis en place par les lymphocytes T (LT) et les lymphocytes B (LB). Cette immunité s'acquiert par suite d'une première infection et confère une immunité spécifique à un agent pathogène. Les LB sont produits dans la moelle osseuse et se différencient en plasmocytes capables de produire en grande quantité des anticorps appelées immunoglobulines (Ig). Ces immunoglobulines servent à détecter et à éliminer les agents pathogènes en se fixant dessus par opsonisation.

La différenciation en plasmocyte et la production d'anticorps se mettent en place après présentation d'éléments antigéniques de l'agent pathogène par une cellule ayant réalisée la phagocytose. Les LT sont produits dans la moelle osseuse et mûrissent dans le thymus. Les lymphocytes T exprimant le cluster de différenciation (CD) 8 cytotoxiques ont la capacité de détruire la plupart des agents pathogènes présentant des antigènes via le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe 1. Les LT CD4 reconnaissent le CMH de classe 2 et sont quant à eux dit auxiliaires permettant de réguler la réaction inflammatoire et de se prémunir contre des futures infections. Les LT CD4+ naïfs vont être stimulés par les cellules présentatrices d'antigènes et vont pouvoir se différencier en LT helper (LTh) ou en lymphocyte régulateur en fonction des cytokines présentes. Les différentes versions des LT vont dépendre des cytokines qu'elles produisent. Les cellules LTh2 produisent de l'interféron gamma et l'interleukine 2, les cellules LTh1 produisent l'interleukine 4, l'interleukine 5 et l'interleukine 13 tandis que les cellules LTh17 produisent entre autres de l'interleukine 17

***Influence de *P. gingivalis* sur le système immunitaire adaptatif

Outre la manipulation du système immunitaire inné avec notamment sa capacité à moduler les réponses aux récepteurs Toll like, *P. gingivalis* a également une influence forte sur l'immunité adaptative. Les cellules lymphocytaires sont les acteurs principaux de cette immunité adaptative. Les lymphocytes T et les lymphocytes B se retrouvent eux aussi également en grande quantité lorsque les tissus parodontaux sont enflammés. *P. gingivalis* agit directement sur la différenciation de la lignée T en augmentant l'expression d'interleukine 2 **(61)**. La fonction des lymphocytes T est également perturbée par la capacité des gingipaines à cliver les corécepteurs CD4 et CD8 directement sur les lymphocytes **(62)** Lors d'une exposition systémique, la réponse induite par les récepteurs TLR2 permet la sécrétion d'interleukine- 10 anti-inflammatoire. Cette dernière possède une action régulatrice de l'interféron γ . Or cet interféron est essentiel pour orchestrer les phénomènes d'opsonisation et permettre la phagocytose bactérienne. Cette suppression est un autre mécanisme permettant à *P. gingivalis* d'échapper au système immunitaire. De plus, *P. gingivalis* agit également sur la protéine de surface PD-1 dont le rôle dans la mort cellulaire et l'inhibition des lymphocytes T est clairement établi **(63)**. De même, *P. gingivalis* perturbe la réponse cellulaire adaptative grâce à son action sur les cellules dendritiques. Cette action induit la production de cytokines favorisant la différenciation Th17, au travers notamment des cytokines comme l'interleukine-1 β , l'interleukine-6 et l'interleukine-12 **(64)**.

CHAPITRE II

II- La Parodontopathie

II-1-Généralités

Les parodontopathies sont des pathologies infectieuses. Elles sont généralisées définies par un ensemble de symptômes regroupant une inflammation, des saignements, le développement de poches liées à des pertes d'attache d'os alvéolaire, une instabilité dentaire et peuvent conduire à la chute des dents.

II-2- Rappel anatomique

la dent est formée d'une couronne, d'une racine et creusée d'une cavité pulpaire, s'est substitué le concept plus large d'organe dentaire. Cet organe dentaire est formé de l'odonte (ou dent anatomique) et de ses tissus de soutien, ou parodonte.

II-2-1- Odonte

L'odonte est constitué de trois éléments : l'émail, la dentine et la pulpe.

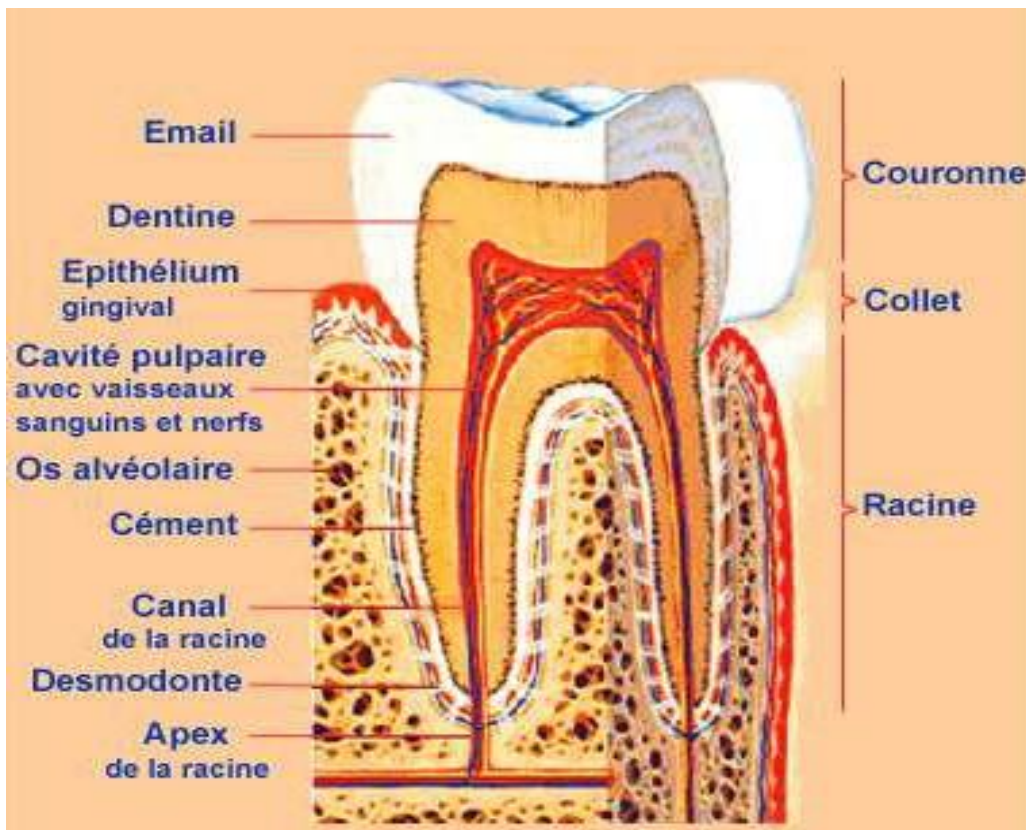


Figure 24:(anonyme12):coupe d'une dent

II-2-2- le parodonte

Le parodonte est constitué de la gencive et du mécanisme d'attachement :

II-2-2-1-La gencive

La couleur de la gencive normale peut aller du rose corail pâle à une forte pigmentation. Elle est normalement d'aspect grené (un peu comme la peau d'une orange). La composition du tissu gingival varie selon son emplacement et sa fonction. On distingue deux types de gencives et plusieurs régions anatomiques importantes.

-Muqueuse alvéolaire : La zone de tissu sous la jonction mucogingivale. Elle paraît moins fermement attachée et plus rouge que la gencive attachée. Elle n'est pas kératinisée et offre une zone plus souple et plus molle pour le mouvement des joues et des lèvres.

-Gencive attachée : ce tissu adjacent à la gencive libre est kératinisé et fermement attaché à la structure osseuse. Sa hauteur peut aller de 3 à 12 mm.

-Gencive libre: ce tissu n'est pas attaché et forme un col autour de la dent. Le creux autour de la dent est appelé sulcus (sillon). Sa profondeur est normalement de 1 à 3 mm. Il est tapissé par l'épithélium sulculaire et fixé à la dent à sa base par l'attache épithéliale.

-Marge gingivale :le rebord de la gencive qui touche la dent.

-Papille interdentaire :La région de tissu gingival qui remplit l'espace entre les dents adjacentes. Dans une bouche en bonne santé, elle a généralement un aspect bien découpé et remplit l'espace interdentaire.

-Jonction muco-gingivale :la ligne festonnée qui sépare la gencive attachée de la muqueuse alvéolaire.(65)

II-2-2-2-Mécanisme d'attachement

L'attachement de la dent aux structures voisines et de soutien (os) est assuré par: -le cément dentaire, -les ligaments parodontaux et -l'os alvéolaire. La racine de la dent (cément) est attachée à l'os sous-jacent par une série de fibres parodontales qui constituent le ligament parodontal et permettent à la dent de bouger très légèrement dans son alvéole sans endommager la dent ni les structures sous-jacentes. Ces fibres sont dites apicales, obliques, horizontales, de la crête alvéolaire et interradiculaires.

L'os alvéolaire soutient la dent et est recouvert de tissu gingival. Il contient plusieurs types de tissus osseux différents. Les surfaces interne et externe de l'os sont constituées de plaques corticales denses. La portion entre les plaques corticales est appelée os trabéculaire ou spongieux. L'os trabéculaire ressemble à une éponge et contient de nombreux espaces irréguliers. La paroi de l'alvéole dentaire est faite de lamina dura, un os mince et dense auquel le ligament parodontal est attaché.(65)

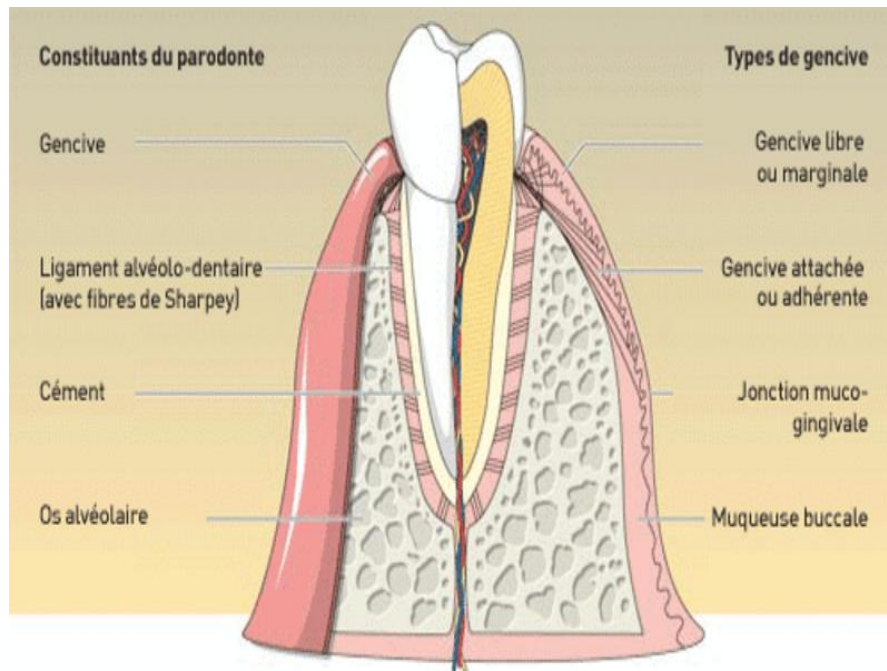


Figure 25 :(anonyme13). Parodonte en bonne santé.

II-2-3-Rôle

La fonction principale du parodonte est de maintenir la dent dans son alvéole grâce au réseau de fibres que forme le ligament alvéolo-dentaire. Mais il assure aussi d'autres fonctions importantes : résistance contre les agressions mécaniques grâce à la gencive kératinisée qui forme une collerette de quelques millimètres autour de l'émergence de la dent, défense contre les micro-organismes grâce au mouvement de flux et aux anticorps présents dans le fluide gingival sécrété entre la gencive et la dent, amortissement des pressions exercées sur la dent grâce à la vascularisation du ligament alvéolo-dentaire, protection contre d'éventuelles pressions excessives exercées sur la dent grâce à l'innervation du ligament alvéolo-dentaire. Une surpression entraîne immédiatement douleur et réflexe d'ouverture.(66).

II-3-Anatomopathologie de la parodontopathie

L'anatomo-pathologie étudie les lésions et les modifications structurales des organes et des tissus, causées par une maladie. Les maladies parodontales sont caractérisées par une inflammation du système d'attache épithélio-conjonctif. L'espace entre le tissu mou et la surface radriculaire devient une poche parodontale, elle constitue un réservoir de bactérie qui peut évoluer vers une perte d'attache pour l'organe dentaire. La classification de Page & Schroeder en 1976 décrit quatre stades histopathologiques du développement des lésions parodontales. La conclusion qui en découle est que les maladies parodontales ne sont pas des maladies osseuses mais des maladies de l'ensemble du système d'attache de la dent. Elle implique les phénomènes généraux de l'inflammation : phénomènes vasculaires avec une augmentation de la perméabilité et de la vasodilatation et des phénomènes cellulaires avec la mobilisation des phagocytes et le recrutement des cellules immunocompétentes.

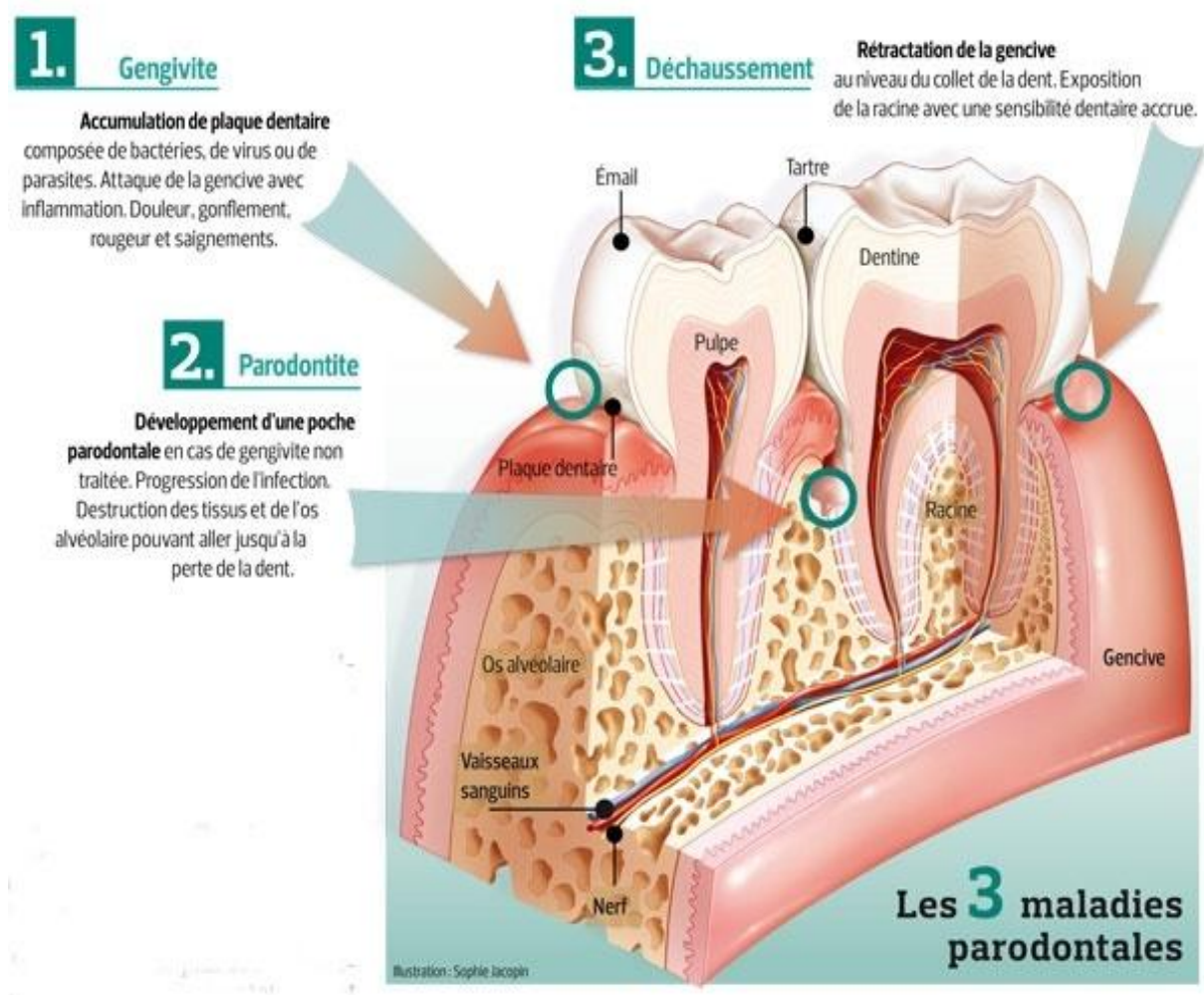


Figure 26 :(anonyme15):les forme de la maladie parodontale

II-3-1-un état initial de gencive saine qui présente peu de plaque, un épithélium jonctionnel normal avec quelques polynucléaires (PNN) et un fluide sulculaire faible. Le réseau de collagène est dense et les fibroblastes sont intacts. C'est une réaction physiologique face à une gingivite initiale qui n'est pas considérée comme un début de maladie.



Figure 27:(anonyme 16) gencive saine

II-3-2-La lésion précoce ou stade de gingivite précoce montre une migration de PNN dans l'épithélium jonctionnel, l'accumulation de plaque s'en trouve plus importante (présence de bactéries Gram +). Il y a une prolifération de cellules de l'épithélium de jonction et sulculaire et une infiltration des leucocytes et des cellules T dans le tissu conjonctif au niveau subépithélial. Elle se trouve 8 à 14 jours après l'accumulation accrue de plaque.



Figure 28:(anonyme 16) gingivite précoce

II-3-3-La lésion établie ou gingivite établie présente des phénomènes inflammatoires centrés au niveau du fond du sulcus. Il peut y avoir des récessions notamment dûes à la présence de plaque grandissante et aux bactéries Gram + et Gram -. Il y a des modifications inflammatoires aiguës, nous pouvons retrouver des immunoglobulines dans le tissu conjonctif, l'épithélium de jonction et le sillon. Parallèlement, la destruction du tissu conjonctif commence avec une forte détérioration des fibroblastes et une perte supplémentaire de collagène. Ce stade peut se manifester 3 à 4 semaines après l'accumulation de plaque mais peut rester stable pendant plusieurs années.



Figure 29: (anonyme 16):gingivite établie

II-3-4-La lésion avancée ou parodontite (déchaussement) possède une plaque principalement anaérobie Gram négative sous-gingivale ce qui provoque une extension de l'inflammation en direction apicale.



Figure 30 :(anonyme 16)parodontite

Les phases se succèdent avec des périodes d'exacerbation et de stagnation. L'infiltration est massive avec une réaction inflammatoire et immunopathologique. Un épithélium de poche se forme, le tissu conjonctif (perte de collagène) migre en direction de l'os alvéolaire et du ligament parodontal : c'est une perte d'os discontinue. La poche parodontale est définie par certains critères : Une perte d'attache - Une prolifération en direction de poche. apicale- Une transformation en épithélium. Elle peut être supra-alvéolaire avec une alvéolyse horizontale, ou alors infra-alvéolaire avec un défaut osseux vertical. Il en convient que tous ces phénomènes sont causés par un déséquilibre dû à des micro-organismes et des facteurs de risque de l'hôte (69) la maladie est dite multifactorielle.

II-4- Les facteurs de risque

II-4-1-facteurs généraux : -les facteurs non modifiables :

- La génétique - Le sexe - L'âge - L'origine ethnique.

- les facteurs modifiables:

- Diabète – Tabac

- Autres maladies:

- Ostéoporose

- VIH – obésité

- Le statut socio

- économique:

- Le stress/dépression:

- la carence en calcium et vitamine D pourrait jouer un rôle

II-4-2-Les facteurs locaux : aggravants une maladie parodontale

- Malocclusion

- Projection, nodule ou perte d'émail

- Sillon gingivo-palatin

- Déchirures cémentaires.

- Hauteur du tronc coronaradiculaire

- L'anatomie muco-gingivale :

- Récessions (réflexe d'évitement de la zone dentinaire au brossage par souci d'inconfort (70)

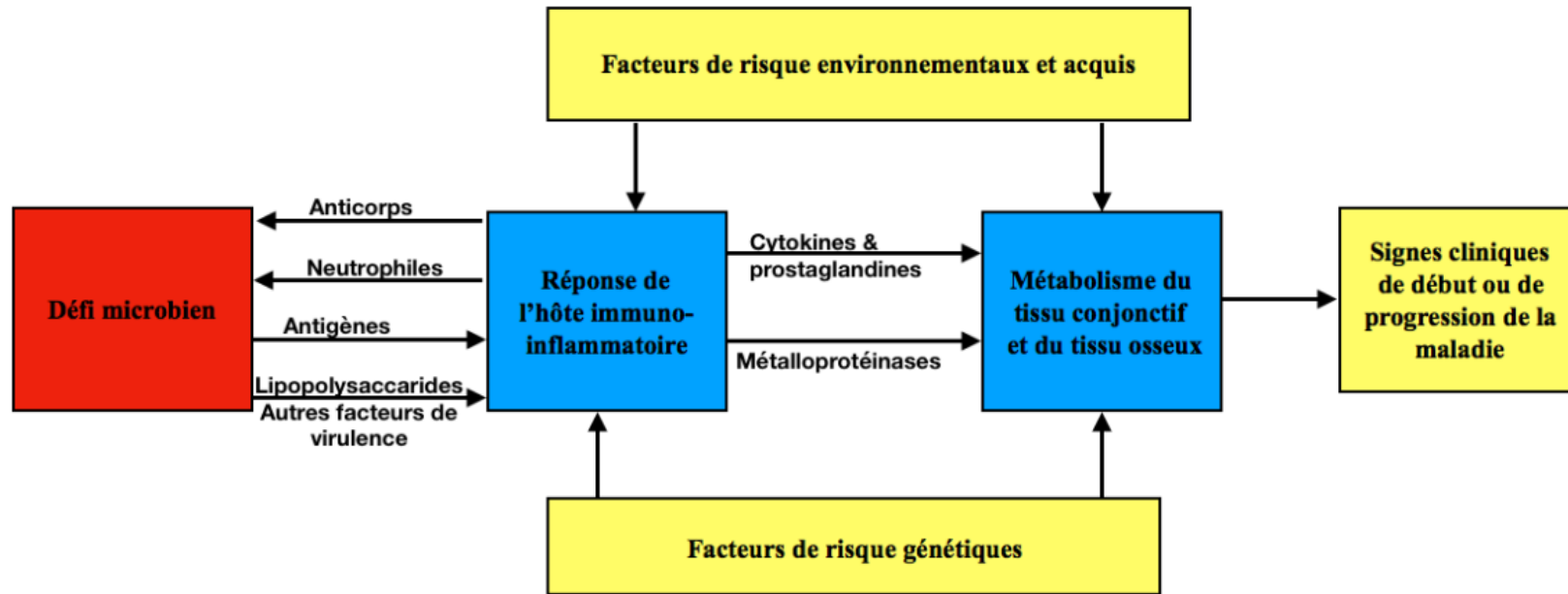


Figure 31:(anonyme 17). Pathogénèse de la parodontite. Modèle montrant la complexité du processus et l'interaction entre les différents éléments contribuant à la pathogénèse de la parodontite

II-5-Physiopathologie de l'infection dentaire

Les lésions dentaires et parodontales peuvent aboutir à la formation de foyers infectieux. Deux voies sont possibles pour les bactéries .

II-5-1-Voie endodontique Carie de l'émail (I) => Carie de la dentine (II) => Pulpite (III) => Parodontite apicale d'origine endodontique (IV) => Complication infectieuse.

II-5-2-Voie sulculaire (ou parodontale) marginale Parodontopathie => Nécrose pulpaire => Complication infectieuse (67)

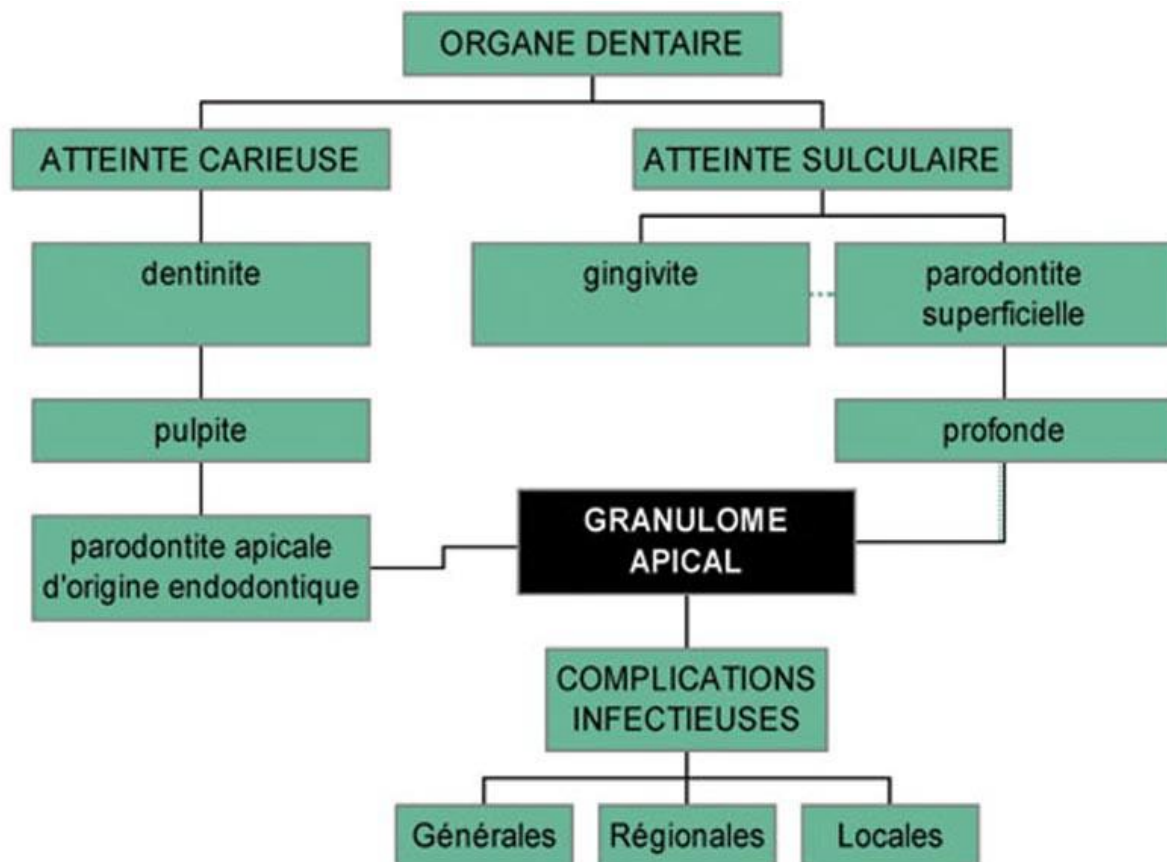


Figure 32:(anonyme 14) Les deux voies de propagation de l'infection dentaire

II-6-Lien avec la *P.gingivalis*

La formation d'une « poche parodontale » est l'une des conséquences de la maladie. Cette poche est située entre la gencive et la dent dans une zone idéale pour la prolifération des bactéries et du tartre. Cette accumulation bactérienne agit comme un facteur à charge contribuant à la destruction des tissus parodontaux. Dans les formes les plus sévères, la parodontite peut déclencher la chute de la dentition. Cette pathologie n'est pas réversible au

contraire de la gingivite. Le remodelage osseux débute généralement par un épisode de résorption osseuse. Ce phénomène est caractérisé par la différenciation de cellules initialement mononuclées qui vont fusionner en ostéoclastes matures et dégrader l'os. A la suite de cette phase, les pré-ostéoblastes se transforment en ostéoblastes produisant une matrice osseuse assurant le renouvellement de la structure (71). La stimulation des cellules immunitaires lors d'une infection bactérienne a pour conséquence le déclenchement d'une inflammation osseuse lors d'une parodontite. Cette inflammation conduit à une perte osseuse par l'augmentation de l'activité des ostéoclastes, cellules osseuses responsables de la résorption osseuse. Les cellules à l'initiative de cette réorganisation sont dictées par des facteurs hormonaux, notamment par le receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL) et l'ostéoprotégérine (OPG). C'est grâce à la liaison de RANKL sur son récepteur RANK que les précurseurs des ostéoclastes peuvent se différencier et survivre. A l'inverse, l'OPG produite par les ostéoblastes se fixe au RANKL et l'empêche de se lier à RANK, entraînant son antagonisation. En cas d'augmentation de RANKL, on observe une importante destruction osseuse. L'activation des récepteurs TLR par *P. gingivalis* module une expression accrue de cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine-1 β , l'interleukine-6, l'interleukine-11, l'interleukine-17 ou le TNF- α ainsi que l'augmentation de la production de RANKL par les ostéoclastes (72).

II-7- diagnostic par les biomarqueurs

À l'heure actuelle, la détection des **biomarqueurs** de la maladie dans la salive s'est révélée être un outil de diagnostic très prometteur pour dépister la santé buccodentaire et systémique. Il pourrait être très intéressant pour les maladies parodontales. Sa concentration, ou sa présence pourrait révéler un statut physiologique particulier. Par conséquent, la surveillance des changements qualitatifs dans la composition de ces biomarqueurs peut avoir une valeur diagnostic, en identifiant les patients présentant une susceptibilité à la maladie et les affections systémiques associées, en identifiant des sites avec une maladie active, en prévoyant des sites qui auront une maladie active dans le futur et /ou en se servant de points de départ pour surveiller l'efficacité de la thérapie. Il existe de nombreuses propositions de biomarqueurs dans le diagnostic des maladies parodontales : des microARNs, des protéines reliées aux inflammasomes, des métabolites ou bactéries tel que *Pg*, *Tf* ou *Td* contenues dans la salive ou encore des biocapteurs colorimétriques pour mesurer la cathepsine-C par exemple.(73)

II-8-Decision diagnostique et thérapeutique

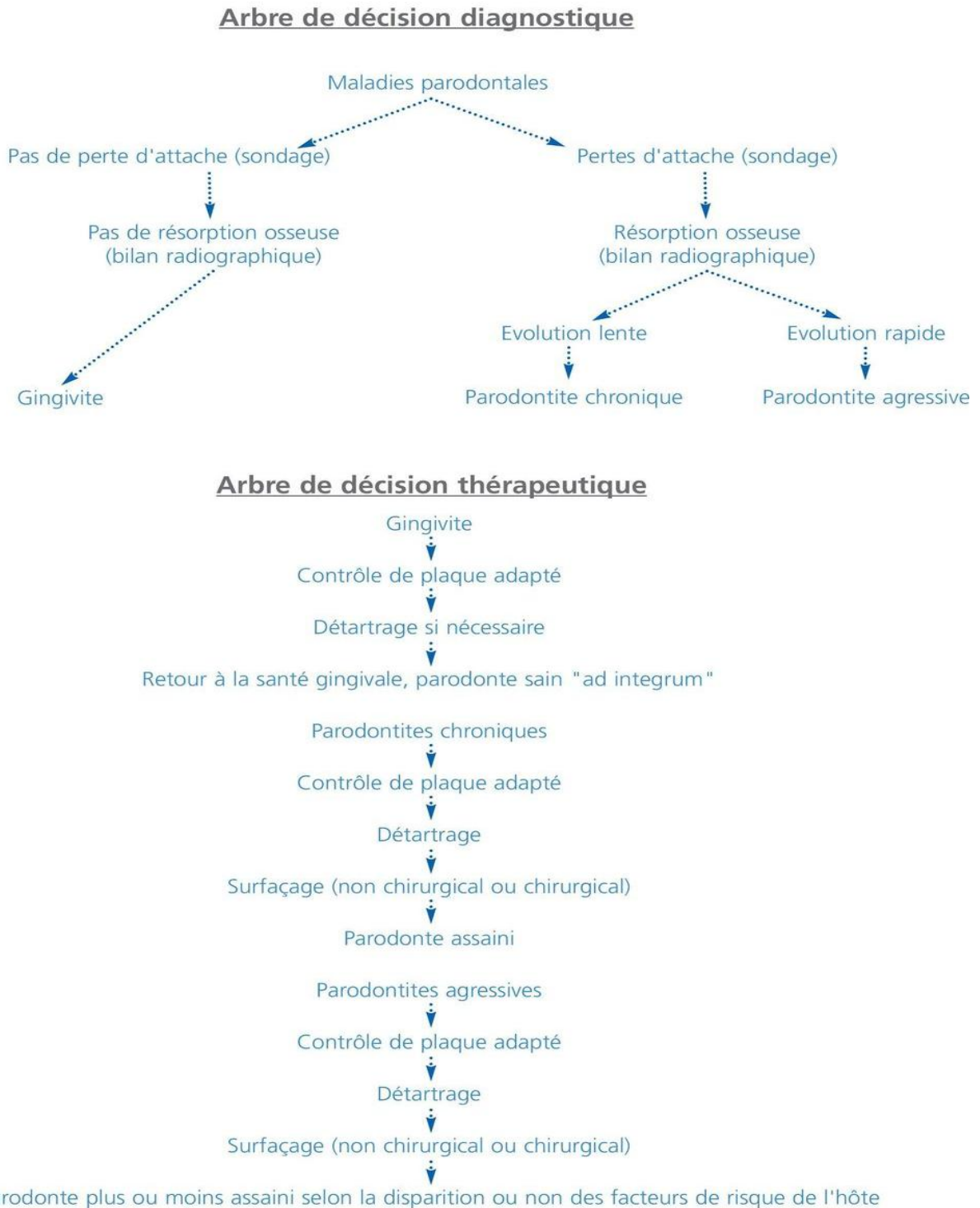


Figure 33 :(anonyme 18) :arbre decisionnelle diagnostique et thérapeutique

CHAPITRE III

III-Parodontopathies et maladies systémiques

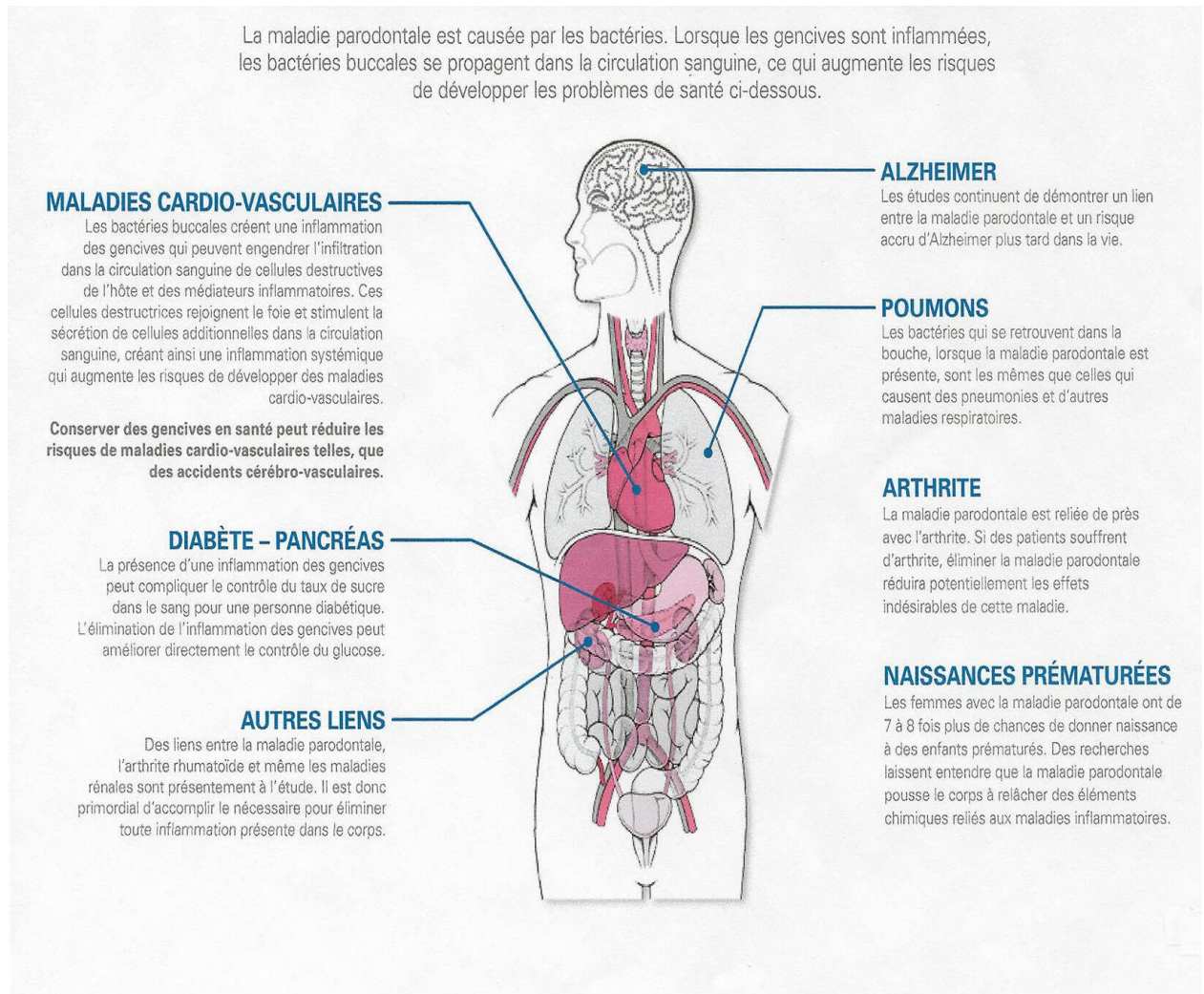


Figure 34: (anonyme19) parodontopathie et maladies systémiques

La médecine parodontale de nos jours En 2016, Monsarrat et collaborateurs ont recensé les études et essais cliniques en parodontologie enregistrés dans la plateforme de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) jusqu'au 27 mai 2015 afin de cartographier l'ensemble des conditions systémiques considérées comme potentiellement associées aux maladies parodontales. Sur 822 travaux sélectionnés, 242 traitaient de médecine parodontale (soit 29,5%). Leur travail a permis d'identifier 57 conditions ou maladies systémiques potentiellement liées aux maladies parodontales avec toutefois quelques limites. Les auteurs rappelaient en effet que leur travail visait simplement à tabuler de sujets d'intérêts en médecine parodontale et que les relations de causalités avancées sont supposées

mais n'étaient encore rarement prouvées au moment de la recherche. (74) Ces maladies et conditions systémiques étaient classées par catégories : les maladies cardiovasculaires, les maladies métaboliques et nutritionnelles, les maladies musculosquelettiques, les maladies respiratoires, les maladies urogénitales de la femme et complications de grossesse, les maladies urogénitales de l'homme, les conditions pathologiques (signes et symptômes inflammatoires), les néoplasies, les infections bactériennes et mycoses, les maladies virales, les maladies du système digestif, les maladies du système nerveux(Alzheimer), les phénomènes physiologiques génitaux chez la femme (grossesse/ménopause), les pathologies hématologiques et lymphatiques, les maladies de la peau, les maladies du système immunitaire, l'état nutritionnel, les transplantations/greffes d'organes.(74)

III-1-Lien épidémiologique entre maladie d'Alzheimer et maladies parodontales :

En 2015, il y a approximativement 48 millions de personnes dans le monde atteintes de la maladie d'Alzheimer(75). Le plus souvent, la maladie débute chez les personnes au-dessus de 65 ans ; seuls 4 % à 5 % des cas d'Alzheimer précoce commencent avant cet âge(76). Environ 6 % des personnes de 65 ans et plus sont touchés, mais ces chiffres diffèrent en fonction des pays. En 2010, la démence causée par la maladie a provoqué environ 486 000 morts dans le monde(77) Dans les pays développés, c'est l'une des maladies les plus coûteuses pour la société(78)(79).

Face à la prévalence de la maladie, des efforts de recherche médicale visent à développer des médicaments capables de stopper le processus neurodégénératif. Les pistes principales sont de s'attaquer aux plaques amyloïdes qui se forment entre les neurones durant la maladie et aux agrégats de protéines tau formant les dégénérescences neurofibrillaires à l'intérieur des neurons(80)

Une étude rétrospective de 2017, a conclu que la présence d'une parodontite chronique sévère augmenterait de 70% le risque pour le sujet de développer une MA ultérieurement . A l'inverse, les parodontites sont évidemment plus fréquentes chez les personnes atteintes par la MA en raison de la difficulté qu'ils rencontrent à maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire.

III-2-définition de la maladie d'Alzheimer

La **maladie d'Alzheimer** est une maladie neurodégénérative (perte progressive de neurone) incurable à ce jour du tissu cérébral qui entraîne la perte progressive et irréversible des fonctions mentales et notamment de la mémoire . C'est la cause la plus fréquente de démence chez l'être humain. Elle fut initialement décrite par le médecin allemand Alois Alzheimer en 1906(81) Le premier symptôme est souvent des pertes de souvenirs (amnésie), se manifestant initialement par des distractions mineures, qui s'accroissent avec la progression de la maladie. C'est d'abord la mémoire à court terme qui est affectée. Les souvenirs plus anciens sont cependant relativement préservés. L'atteinte neurologique s'étend par la suite aux cortex associatifs frontaux et temporo-pariétaux, se traduisant par des troubles cognitifs plus sévères (confusions, irritabilité, agressivité, troubles de l'humeur et des émotions, des fonctions exécutives et du langage) et la perte de la mémoire à long terme. La destruction des neurones se poursuit jusqu'à la perte des fonctions autonomes et la mort(82)

III-3-Etude anatomopathologique

Les altérations touchant le cerveau d'un patient atteint de la maladie d'Alzheimer ne sont pas toujours diagnosticables lors de la réalisation d'une autopsie. Cependant, Alzheimer provoque chez les patients atteints une forte modification du cerveau, autant sur le plan macroscopique que microscopique. Dans un premier temps on observe la diminution des neurones pyramidaux, neurones à l'aspect particulier riches en dendrites présents principalement au niveau de l'hippocampe et du néocortex. Une baisse du volume du cerveau apparaît également. D'un point de vue histologique, les atteintes sont visualisables par imagerie par résonance magnétique (IRM) ou tomographie par émission de positon (TEP). Cela offre la possibilité de différencier la maladie d'Alzheimer d'autres causes de démences. De manière générale, on observe une importante atrophie de l'encéphale chez les patients

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

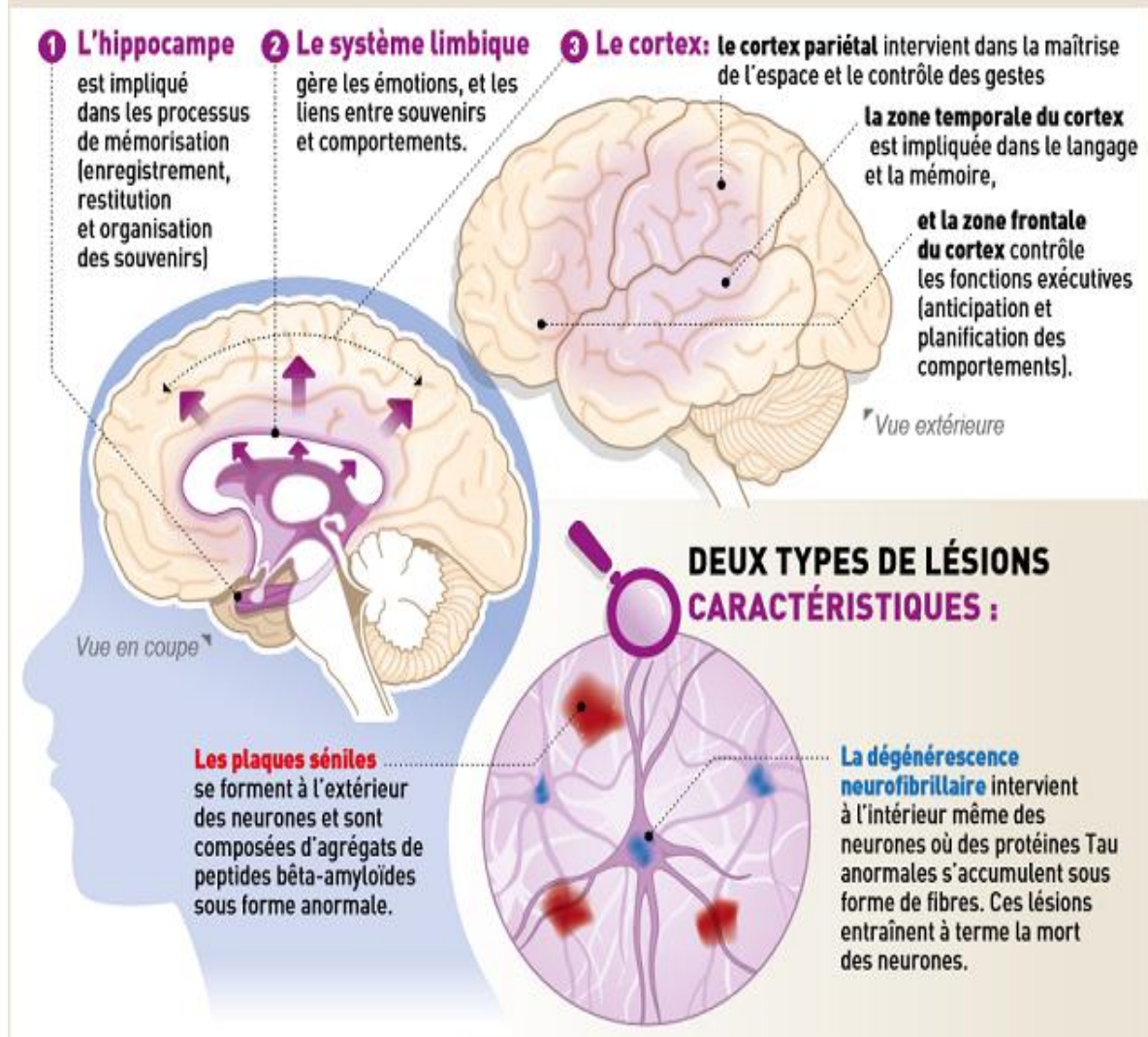


Figure 35: (anonyme 20):progression des lésions et des symptômes.

C'est lors d'un examen histologique de l'échantillon cérébral après autopsie post-mortem que l'identification d'une série d'anomalies morphologiques permettant d'établir un diagnostic définitif de la maladie d'Alzheimer. Cependant la réalisation d'un prélèvement de liquide céphalo-rachidien (LCR) par une ponction lombaire permet de détecter divers éléments caractéristiques de la maladie, notamment la présence de protéines Tau hyper-phosphorylées et de peptide $\alpha\beta$. Les deux mécanismes prépondérants dans la maladie d'Alzheimer sont :

- La formation de plaques bêta-amyloïdes séniles due à l'accroissement et à l'agrégation de peptides $\alpha\beta$, en feuillet β antiparallèles insolubles. Au niveau microscopique, les plaques séniles ont une forme de sphères de 5 à 100 micromètres de diamètre. Ces sphères sont

constituées d'amas de filaments rectilignes d'une longueur variant entre 6 à 9 nanomètres et occupant le domaine extracellulaire du tissu nerveux central.

- **La présence d'enchevêtrements neurofibrillaires.** Ces enchevêtrements sont la conséquence d'une hyperphosphorylation d'une protéine associée aux microtubules du cytosquelette cellulaire, appelée protéine Tau. A l'état physiologique cette protéine maintient la structure des microtubules qui sont des éléments essentiels pour la division cellulaire ou encore la morphologie cellulaire et qui composent l'axone du neurone. Cependant, dans la maladie d'Alzheimer la protéine Tau, hyperphosphorylée, perd cette capacité de fixation. Les protéines Tau ont même tendance à s'agglomérer entre elles, formant des fibres nerveuses connues sous le nom de neurofibrilles. Ce sont des fibrilles singulières faites de filaments appariés en hélice mesurant 10 nm avec un pas d'hélice d'environ 80 nm.

-**L'atrophie de l'hippocampe** peut être visualisé par IRM (figure :36.) Cette technique sert également à écarter les cas de lésions vasculaires, tumeurs cérébrales ou hématomes. Un grossissement des ventricules est également observé, ainsi que la présence d'une diminution de la consommation cérébrale de glucose appelée également hypométabolisme. Les plaques amyloïdes demeurent cependant particulièrement caractéristiques de cette maladie.

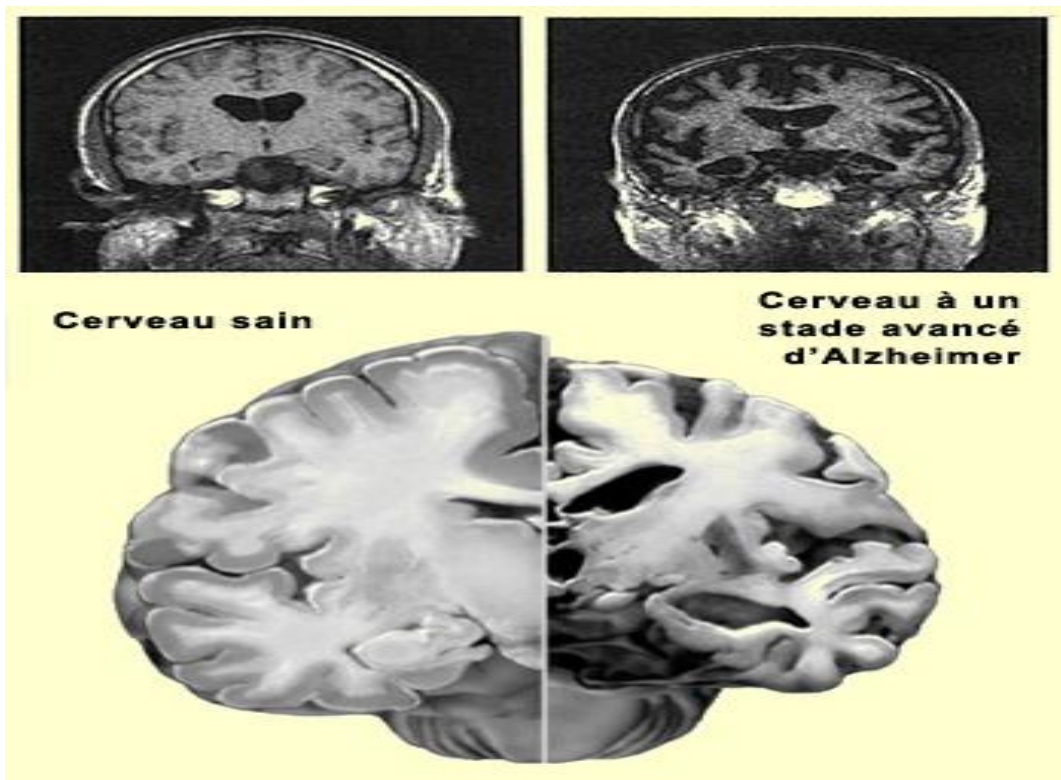


Figure 36 :(anonyme21) :IRM cérébral montrant une atrophie corticale de l'Alzheimer

III-3-1- Les plaques bêta-amyloïdes et leurs conséquences

Le peptide $\alpha\beta$ joue un rôle important aussi bien dans l'origine que dans la progression des lésions cérébrales dans le développement de la maladie d'Alzheimer. L'hypothèse ayant menée à la découverte de cette formation amyloïde a pour la première fois été mentionnée par *Hardy et Allsop* en 1991, qui suggéraient qu'une mutation délétère dans le gène de la protéine APP trans membranaire dont le gène est situé sur le chromosome 21, favorise un métabolisme différent de la protéine initiant le dépôt amyloïde (83). Les plaques amyloïdes résultent de l'agrégat de peptides $\alpha\beta$. la protéine APP possède des propriétés neuroprotectrices et joue divers rôles tels que récepteur de surface, molécule d'interaction entre les cellules ou régulatrice de la concentration de Ca^{2+} intracellulaire. Elle est également impliquée dans la formation des synapses et du cytosquelette (84). La protéine APP est ubiquitaire et possède 8 isoformes dont 3 sont considérées comme les plus courantes. Le domaine extracellulaire N-terminal de APP contient une région riche en cystéines, un domaine anionique et des sites de glycosylation. APP fixe divers métaux comme le cuivre, le zinc mais peut également fixer l'héparine ainsi que le collagène. Cette protéine est composée de régions inhibitrices de protéases à sérine et de métalloprotéases. Elle possède enfin une activité nécessaire à la nutrition dite trophique mais produit aussi le peptide $\alpha\beta$ dont la séquence est en partie extracellulaire et en partie transmembranaire

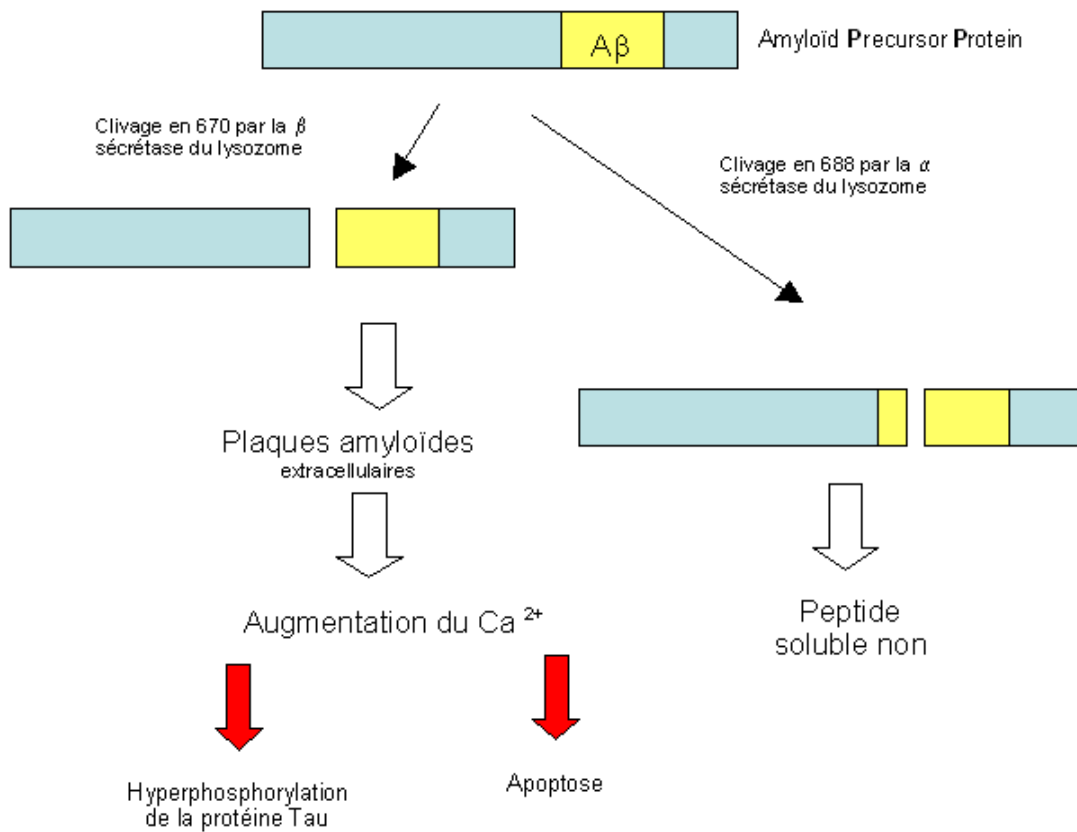


Figure 37 :(anonyme22) :clivage de l'APP

Le neurone est l'un des lieux de production principaux de la protéine APP. Une fois produite elle se déplace en partant de l'appareil de Golgi, zone de transit pour les protéines et lipides, en direction de l'axone. En tant que protéine transmembranaire, sa destination finale est la membrane plasmique où elle interagira à la fois avec l'environnement extracellulaire et avec les différents éléments présents à l'intérieur de la cellule. La protéine peut également être internalisée au niveau du compartiment endosomal pour y être stockée afin d'être relâchée ultérieurement.

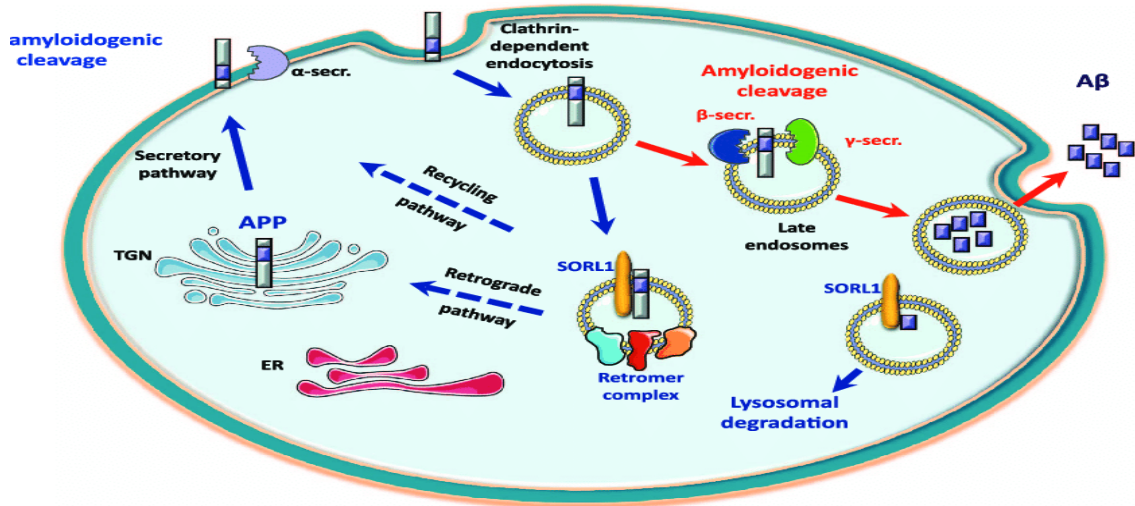


Figure 38 : (anonyme 23) cheminement de l'APP dans la cellule

Une fois arrivée à destination au niveau de la membrane cellulaire, APP est métabolisée. Elle y est traitée via deux voies enzymatiques, la voie amyloïdogénique et la voie non amyloïdogénique (85)

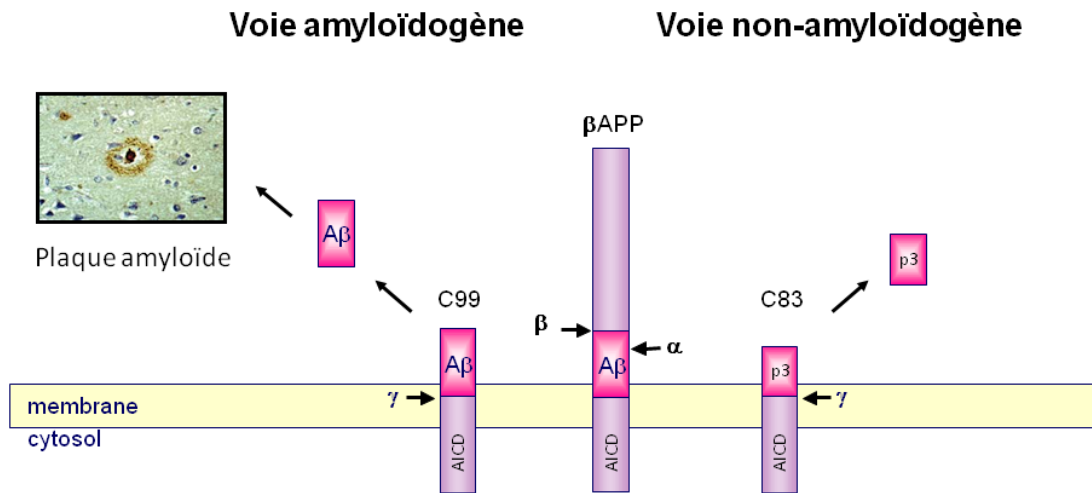


Figure 39 : (anonyme 24) métabolisme de l'APP

-a- Mécanisme de la voie non amyloïdogénique

A l'état physiologique, la protéine APP est coupée au niveau de la membrane plasmique par une enzyme α -sécrétase à son extrémité N-terminale. Ce clivage permet de libérer le fragment « soluble amyloid precursor protein α » (sAPP α) dans le milieu extracellulaire ainsi qu'un fragment C-terminal α (CTF- α) restant dans le cytoplasme. Les enzymes porteuses de ces α -sécrétases font parties d'une famille de métalloendopeptidases transmembranaires appelée ADAM. Lors de cette coupure, aucun des deux fragments ne possède entièrement la séquence nécessaire à la formation du peptide $\alpha\beta$. Par la suite, la sécrétase γ clive la partie restante, formant le fragment pé ayant une faible toxicité cellulaire qui sera libéré à son tour dans le milieu extracellulaire. Les fragments d'APP solubles autres que le peptide $\alpha\beta$ possèdent des propriétés neurotrophiques et neuroprotectrices (85).

-b- Mécanisme de la voie amyloïdogénique et formation de peptide $\alpha\beta$:

Lorsque la protéine APP est clivée par la β -sécrétase BACE-1 (β -site APP cleaving enzyme 1), le peptide $\alpha\beta$ se forme. La BACE, en clivant la partie N-terminale de APP, libère dans le domaine extracellulaire un fragment sAPP β ne possédant aucun segment du peptide $\alpha\beta$. L'action successive de la γ -sécrétase clive en C-terminale un domaine intracellulaire de APP (AICD), et le peptide $\alpha\beta$ peut être libéré dans le domaine extracellulaire. Le fragment, insoluble, circule et s'agrège avec d'autres peptides pour former des plaques grâce à ses propriétés adhésives. Il existe 2 principaux lieux de clivage pour le peptide $\alpha\beta$ lui conférant 40 ou 42 acides aminés. Le peptide $\alpha\beta_{42}$ semble plus toxique que le peptide $\alpha\beta_{40}$ (85). Le peptide $\alpha\beta$ possède des propriétés antibactériennes mais également une grande variété de propriétés toxiques pour le cerveau en perturbant notamment la qualité de la transmission des signaux neuronaux, la respiration mitochondriale, en favorisant la neuroinflammation et en induisant une production accrue d'espèces réactives à l'oxygène. Les dommages engendrés conduisent à la mort neuronale et à la symptomatologie du patient. Une partie de la perte de ces cellules nerveuses est également due à la diminution de la quantité de protéine APP ayant un rôle neuroprotecteur. Cette protéine APP protège notamment les neurones du phénomène d'excitotoxicité, définissant l'atteinte et la mort neuronale provoquée par le glutamate qui est le neurotransmetteur principal du système nerveux. De plus, la protéine APP protège également les neurones du calcium intracellulaire qui en trop grande quantité peut endommager le cerveau (86).

- Perturbation des récepteurs glutamatergiques

Le glutamate est la forme anionique de l'acide glutamique. C'est un acide aminé considéré comme le principal neurotransmetteur excitateur du système nerveux central. La présence des récepteurs au glutamate est essentielle pour assurer le bon déroulement de la neurotransmission, notamment pour la plasticité synaptique en permettant la transmission du signal électrique entre deux neurones. Leur perturbation est l'un des événements pathologiques les plus délétères dans la maladie d'Alzheimer. Les récepteurs aux glutamates sont très répandus dans l'hippocampe et sont essentiels dans les processus d'apprentissage et de mémorisation

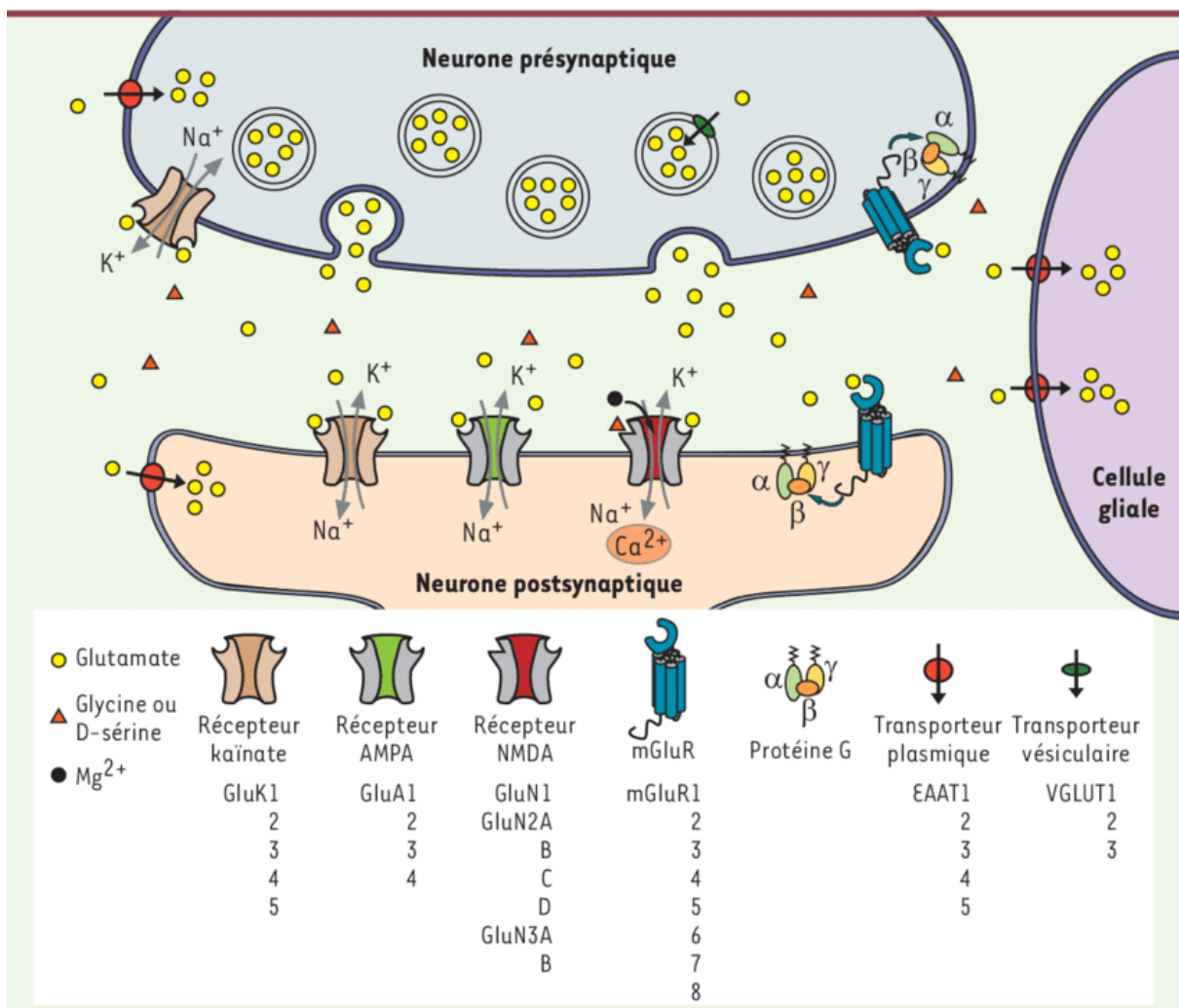


Figure 40 (anonyme25) Fonctionnement d'une synapse glutamatergique.

Ces récepteurs dit ionotropes fixe le glutamate et sont couplés à un canal ionique. Ils en existent deux principaux qui sont les récepteurs α -amino-3-hydroxy-5-méthylisoazol-4-propionate (AMPA) et les *N*-méthyl-D-aspartate (NMDA). Les récepteurs NMDA font rentrer du calcium et du sodium tandis que les récepteurs AMPA contribuent quant à eux à une entrée de sodium uniquement. L'activation de ces récepteurs initie un flux ionique le long de la membrane plasmique du neurone post-synaptique dont découle une dépolarisation, donnant lieu au potentiel d'action permettant de transmettre l'influx nerveux dans le neurone suivant.

Le mécanisme par lequel le peptide $\alpha\beta$ perturbe la transmission synaptique n'est pas encore totalement connu. Il pourrait néanmoins déséquilibrer le niveau de densité post synaptique, région plus riche de la synapse glutamatergique organisée en complexe et permettant de réguler les récepteurs AMPA et NMDA. Cette densité post-synaptique est constituée de différentes protéines au niveau de la post-synapse régulant de nombreuses fonctions dans la transmission synaptique. Elles sont également essentielles à l'interaction cellule-cellule. Parmi ces protéines, on retrouve notamment les protéines MAGUK (Membrane-Associated Guanylate Kinase) (87).

Des recherches scientifiques ont déjà mis en évidence que la simple présence du peptide $\alpha\beta$ peut abaisser le nombre de récepteurs NMDA dans les neurones de manière significative (88). La cause de ce dysfonctionnement synaptique est liée au phénomène d'endocytose (89). Concernant les récepteurs AMPA, l'activité délétère du peptide $\alpha\beta$ provoque à la fois une diminution du fonctionnement et une diminution de la quantité de ces récepteurs. Le phénomène d'endocytose est également privilégié.

- Perturbation des récepteurs cholinergiques

L'acétylcholine est un indispensable neurotransmetteur actif à la fois au niveau du système nerveux central et sur le système nerveux périphérique. C'est un ammonium quaternaire chargé composé d'acétyl et de choline liée ensemble par une liaison ester. L'acétylcholine peut être dégradée au niveau de cette liaison ester par une estérase appelée acétylcholinestérase. Les voies cholinergiques centrales demeurent principalement au niveau du striatum, du noyau septal médian près de l'hippocampe ou au niveau basal du cortex ou de l'amygdale. Elles sont nécessaires à la régulation de la motricité, de la mémoire et de l'apprentissage. Le peptide $\alpha\beta$, et notamment le peptide $\alpha\beta 42$, possède une forte affinité pour les récepteurs cholinergiques. Cette corrélation est la source de l'accumulation de peptide $\alpha\beta$ au niveau de ces récepteurs présents notamment dans l'hippocampe. Leur atteinte par les

peptides. $\alpha\beta$ entraînent une perturbation au niveau des transmissions synaptiques (90) Le peptide $\alpha\beta$ est présent dans de nombreux organites intracellulaires tels que le réticulum endoplasmique ou l'appareil de Golgi. Cependant, l'origine de la présence du peptide $\alpha\beta$ dans les mitochondries demeure inconnue malgré quelques suppositions. Il est difficile de déterminer la cause de ce phénomène étant donné que les mitochondries ne possèdent pas de bêta-sécrétases. Les mitochondries sont précieuses grâce à l'activité de leur chaîne respiratoire. Cette chaîne est un élément essentiel à la production d'Adénosine Triphosphate (ATP), molécule de base fournissant l'énergie pour le déroulement des différentes réactions chimiques du métabolisme du corps humain produite à partir de protéines, glucides ou lipides

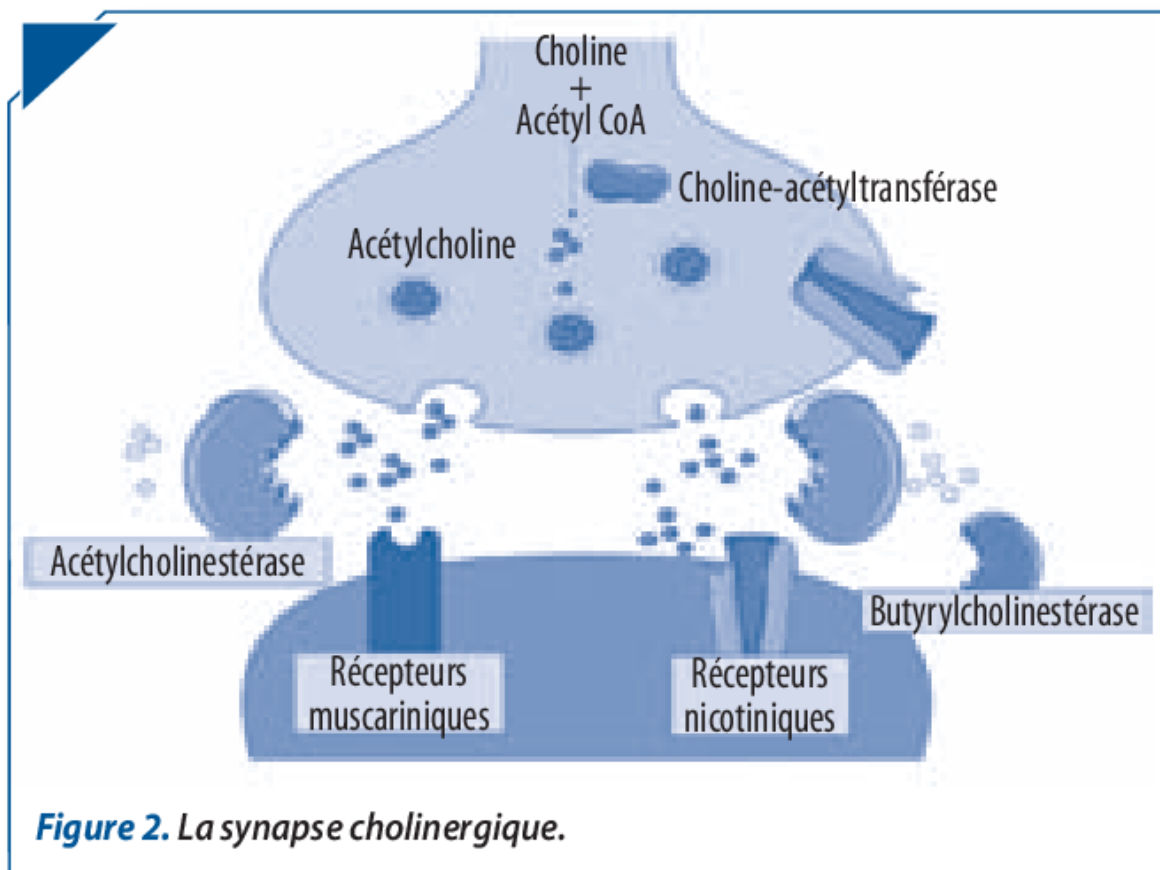


Figure 41 : (anonyme 26) :Fonctionnement d'une synaps cholinergique

- Perturbation mitochondriale

L'exposition des mitochondries au peptide $\alpha\beta$ diminue la respiration mitochondriale, notamment l'activité de la c oxydase (91). Une diminution de la production d'ATP peut avoir de lourdes conséquences car cette molécule est l'élément énergétique de base de l'ensemble

des cellules du corps humains. Elle est également nécessaire au bon déroulement de nombreuses fonctions physiologiques comme la contraction musculaire, les mécanismes de phosphorylation ou la synthèse de neurotransmetteurs comme l'acétylcholine(92).

- Génération de stress oxydatif

Le stress oxydatif définit l'agression des cellules par des radicaux libres, molécules produites par le métabolisme cellulaire ou certains métabolismes exogènes comme ceux des bactéries. Toutefois, le stress oxydatif concerne principalement les espèces réactives de l'oxygène ERO. Les principaux ERO sont le radical hydroxyle (OH^-), le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), le composé réactif peroxynitrite (ONOO^-) et ses précurseurs le monoxyde d'azote ($\text{N}=\text{O}$) et l'anion superoxyde (O_2^{2-}) (93).

Chez les organismes vivants en aérobie ces ERO sont formés en permanence et de manière naturelle. Cette production a lieu au niveau des mitochondries lors du métabolisme de réduction de l'oxygène en eau ou à travers la NADPH oxydase. Ce phénomène se déroule en plusieurs étapes donnant naissance à des entités pouvant être beaucoup plus réactives que l'oxygène. A l'état physiologique, elles sont neutralisées par des molécules antioxydantes. La dégradation de ces radicaux est contrôlée par trois enzymes : la superoxyde dismutase, la catalase et la glutathion peroxydase.

Lorsque les ERO sont produits en quantité raisonnable elles contribuent au bon déroulement de nombreuses fonctions physiologiques. Parmi la régulation du tonus vasculaire, la relaxation du muscle lisse, l'adhésion plaquettaire, la régulation des fonctions contrôlées par la concentration en oxygène et l'apoptose. L'un des rôles primordiaux des ERO est également la participation à la défense antimicrobienne (94).

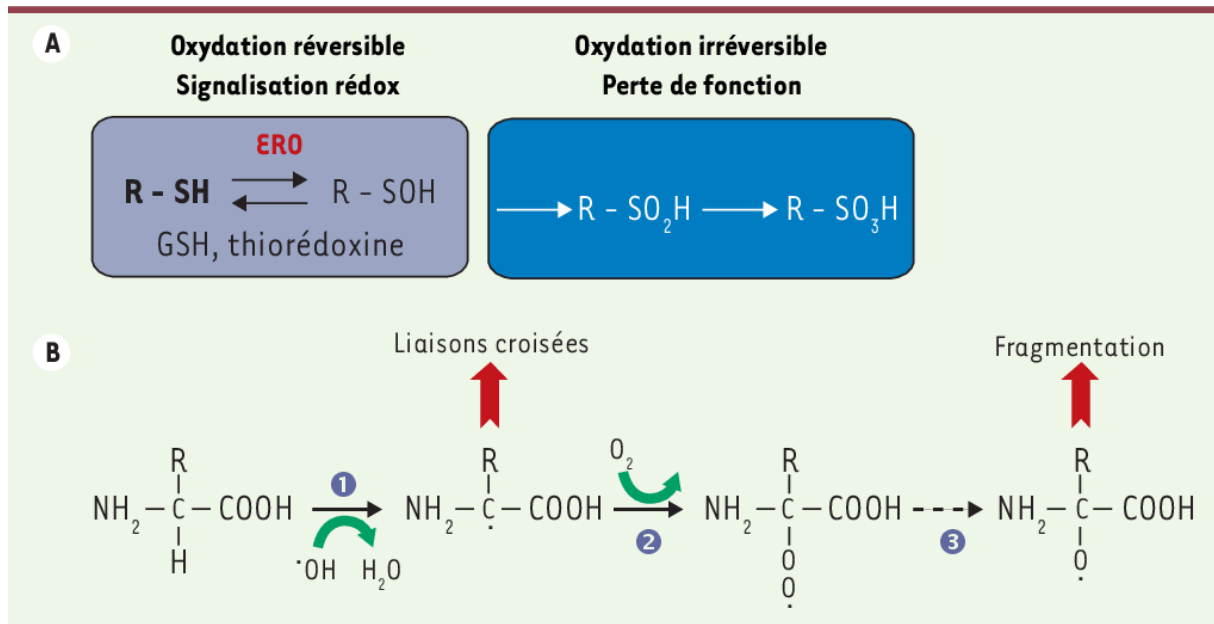


Figure42 :(anonyme 28): Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant (94).

Cependant, leur effet délétère en cas d'accumulations excessives est aussi connu dans des pathologies telles que l'athérosclérose, les pathologies articulaires, les pathologies cardiaques ou neurodégénératives. Les chaînes polypeptidiques ou les acides gras polyinsaturés composants les membranes plasmiques sont impactés par ces ERO s'ils ne sont pas pris en charge par des molécules antioxydantes. Le stress oxydatif est responsable d'un phénomène particulier appelé peroxydation lipidique.

Les régions du cerveau exposées au peptide $\alpha\beta$ ont un taux de stress oxydatif augmenté. *Hensley et al* ont mis en évidence au travers de l'étude de 4 biomarqueurs neuronaux que la présence de caractéristiques histopathologiques de la maladie d'Alzheimer était associée à une élévation du stress oxydatif. Les radicaux libres favorisent notamment l'agrégation du peptide $\alpha\beta$ (96).

Le cerveau accumule des ions métalliques au cours du vieillissement tels que le fer, le cuivre et le zinc. A l'état physiologique, il possède normalement suffisamment d'éléments antioxydants pour lutter contre les ERO. Cependant, l'accumulation de peptide $\alpha\beta$ lors du développement de maladie d'Alzheimer perturbe ces voies de détoxification. Le peptide $\alpha\beta$ peut interagir notamment avec le cuivre Cu^{2+} et le fer Fe^{3+} qui ont des fortes capacités d'oxydoréduction. Les complexes formés par le peptide $\alpha\beta$ et les métaux réduits interagissent et réduisent l'oxygène présent dans le cerveau ainsi que des molécules d'eau. Les molécules d'oxygènes et d'hydrogènes chargées ainsi libérées vont s'associer et produire du peroxyde

d'hydrogène nocif. La méthionine joue également un rôle dans la formation de ce complexe redox. D'autres ERO peuvent également être générés à partir du peroxyde d'hydrogène (97).

III-3-2- La protéine Tau

Tau fait partie des protéines associées aux microtubules, appelées également MAPs, décrite pour la première fois en 1975 par *Weingarten et al* (98). Ils existent 16 exons qui permettent de coder la protéine Tau, permettant de définir six isoformes majeures exprimées dans le cerveau humain. Elle joue un rôle clé dans le mécanisme d'arrangement et de stabilisation des fibres de microtubules en aidant la fixation de la guanosine triphosphate sur la tubuline. Les microtubules sont des composants du cytosquelette cellulaire et sont primordiales pour les mouvements intracellulaires, la division cellulaire, le transport neuronal ou la mobilité cellulaire. Les microtubules sont très présents dans les différents éléments composant le neurone, notamment les axones.

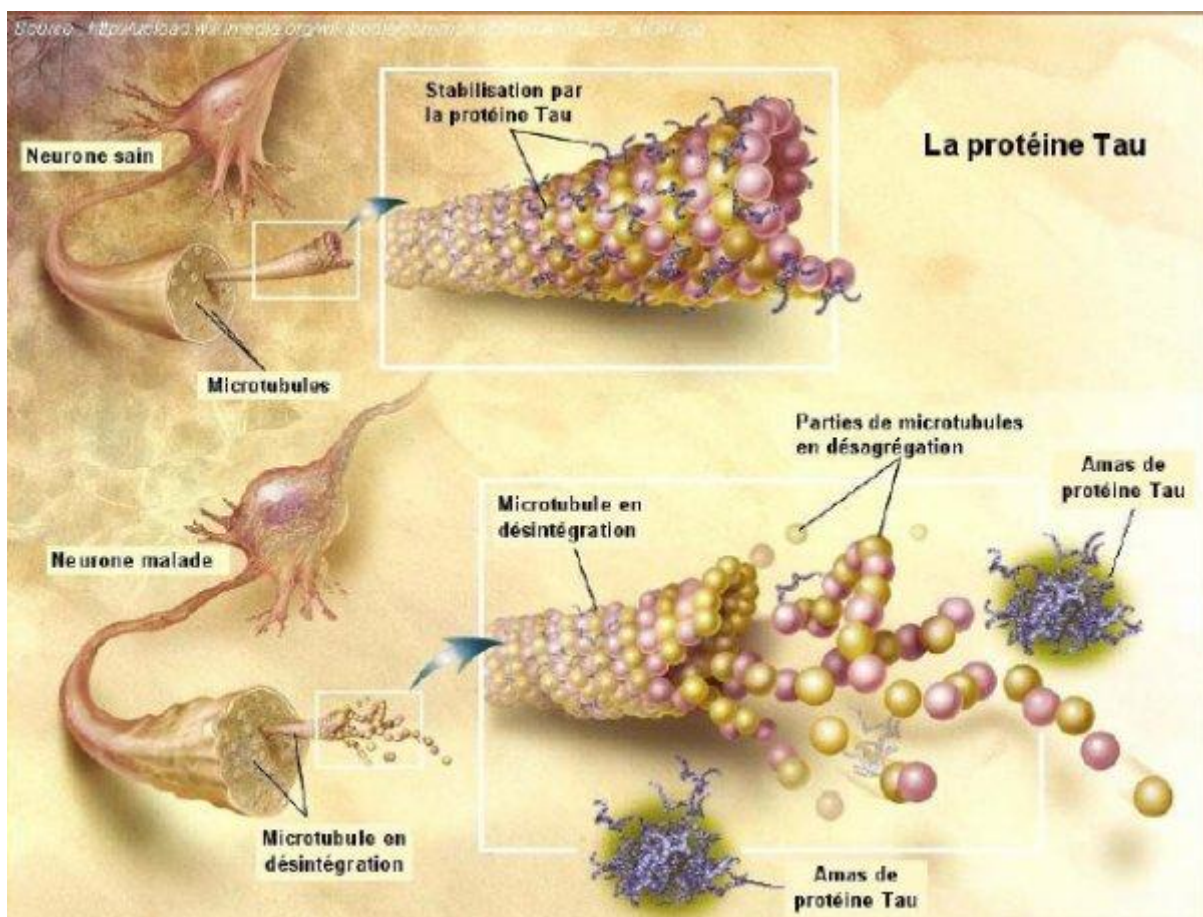


Figure 43 : (anonyme 29) : Microtubules sains en haut vs microtubules atteints dans la maladie d'Alzheimer en bas.

« Tauopathies » est un terme qui englobe les troubles neurodégénératifs initiés par un dépôt anormal de protéine Tau. Dans ces maladies, les agglomérats prennent la forme d'enchevêtrements neurofibrillaires. Bien que la protéine Tau subisse de multiples modifications, la modification post-traductionnelle majeure est due à son degré de phosphorylation, régulant notamment son activité biologique. Ces phosphorylations contrôlent les fonctions biologiques normales de la protéine telles que son implication dans la stabilité des microtubules ainsi que ses fonctions pathologiques comme sa capacité à s'auto-assembler en filaments neuronaux. Les protéines Tau hyperphosphorylée se distinguent des autres protéines Tau par une structure physico-chimique particulière les rendant moins solubles, plus acides et avec un poids moléculaire plus élevé. En conséquence, elles vont se détacher des microtubules et s'agréger sous forme de neurofibrilles à l'aspect hélicoïdal insolubles. Ces neurofibrilles vont provoquer des entremêlements au niveau des axones et les compresser, compromettant le transport d'éléments vitaux au niveau de l'axone. Cet écrasement aboutit à la mort neuronale par apoptose. On parlera ici de dégénérescence neurofibrillaire. Dans la maladie d'Alzheimer, la capacité de liaison aux microtubules de Tau s'altère. Son rôle protecteur du microsquelette n'est, de ce fait, plus efficace (99).

III-3-3- L'apolipoprotéine E

L'apolipoprotéine E ou apoE est une molécule sécrétée majoritairement au niveau du foie ayant un rôle physiologique prépondérant pour le métabolisme des lipoprotéines, le transport des lipides et celui du cholestérol. Au niveau du cerveau, les particules de apoE, chargée en lipides, se fixent à plusieurs récepteurs de surface cellulaire pour consolider l'équilibre membranaire et permettre la réparation de diverses lésions. Elles sont fondamentales pour les neurones car elles assurent la restauration de la membrane neuronale composée d'une bicouche lipidique. Bien que ApoE soit une protéine clé pour le bon fonctionnement du cerveau, elle s'avère fixer fortement le peptide $\alpha\beta$ et de ce fait favorise son agglomération. Dans le développement de la maladie d'Alzheimer, l'accumulation de cette protéine a été révélée dans les plaques séniles et les neurofibrilles. Parmi les conséquences de sa présence, ApoE peut notamment accélérer le trafic d'APP et augmenter la production de peptide $\alpha\beta$ (100). L'apoE régule le trafic d'APP et la production d' $\alpha\beta$ d'une manière spécifique à l'isoforme, apoE3 favorisant notamment l'internalisation de l'APP et augmentant la production de $\alpha\beta$ dans une plus grande mesure que l'apoE3.

III-4-Alzheimer et neuro-inflammation

L'inflammation est protectrice pour le corps car elle permet de lutter contre les différents agents pathogènes. Toutefois, une réponse inflammatoire excessive et continue provoque ou contribue aux lésions tissulaires et au développement de la pathologie. Lors d'une infection, d'une lésion cérébrale traumatique, d'une présence d'agent toxique ou dans le cas d'une maladie auto-immune, un phénomène d'inflammation au niveau du système nerveux se met en place. Ce phénomène, appelé neuro-inflammation, est une inflammation chronique du système nerveux central.

Les cellules microgliales demeurent au repos tant qu'elles ne sont pas confrontées à un stimulus étranger. A l'état physiologique, des facteurs neurotrophiques sont produits par les neurones afin de freiner l'expression des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH II) présent à la surface des cellules microgliales et limitant ainsi leur action. Lorsqu'elles sont stimulées par un élément pathogène, ces cellules microgliales ont la capacité de s'activer et de migrer vers le lieu concerné afin de libérer des cytokines et agents neurotoxiques qui augmentent les dommages dans le système nerveux central. Il est courant de voir un dépôt de plaquette et un oedème dans ce phénomène de neuro-inflammation.

Deux phénotypes de microglies existent, appelés respectivement M1 et M2. Les microglies

M1 sont spécifiques des lipopolysaccharides (LPS) présents à la surface des bactéries et produisent de l'interleukine 1- β , de l'interleukine 12, du facteur de nécrose tumorale (TNF α) et l'oxyde nitrique synthase (iNOS). Les microglies M2a répondent aux interleukines 4 et 13 et ont préférentiellement un rôle anti-inflammatoire. Enfin les microglies M2b sont stimulées par l'activation des récepteurs Toll like (TLR) ou par l'interleukine 1- β et produisent des agents anti-inflammatoires. Enfin, les microglies M2c sont des macrophages désactivés qui auront pour rôle de supprimer l'expression des cytokines proinflammatoires(103).

La présence d'une neuro-inflammation dans le développement de la maladie d'Alzheimer est depuis longtemps prouvée par l'augmentation de médiateurs pro-inflammatoires, notamment le TNF- α (104). La localisation particulière des cellules microgliales autour des plaques amyloïdes ainsi que la présence de dépôts de peptides $\alpha\beta$ dans les microglies et astrocytes actifs dans le cerveau des patients atteints a également été mis en évidence (103). En plus de leur effet neurotoxique, l'activation des microglies et des astrocytes favorise le maintien de

l'inflammation en augmentant le dépôt de peptides $\alpha\beta$ (105). Les cytokines produites sont capables de réguler à la hausse l'expression de la bêta-sécrétase permettant de cliver APP.

III-5-Symptomatologie

La maladie d'Alzheimer entraîne des dérèglements sur le plan cognitif mais engendre également des troubles au niveau social et comportemental. Cette maladie évolue en 7 stades, allant de l'absence de déficiences à la présence de déficits cognitifs très sévères. Ces stades ont été décrit par l'Alzheimer's association :

ÉCHELLE DE DÉTÉRIORATION GLOBALE DE REISBERG

Stade 1	Aucun symptôme
Stade 2	Symptômes légers (pertes de mémoire récente, difficultés à prendre des décisions) sans déclin mesurable aux tests neuropsychologiques
Stade 3	Symptômes légers avec déclin mesurable aux tests neuropsychologiques, mais sans entrave importante aux activités de tous les jours
Stade 4	Démence légère (capacité de conduire une automobile à condition d'être accompagné)
Stade 5	Démence modérée (choix des vêtements fait par une autre personne ; déplacements effectués à pied dans des endroits familiers seulement ; gestion des finances personnelles effectuée par une autre personne)
Stade 6	Démence sévère (doit être lavé et habillé par une autre personne ; ne peut rester seul)
Stade 7	Démence très sévère à terminale (incapacité de marcher de façon sécuritaire ; difficulté à avaler)

FIGURE 18

Source : Reisberg et coll., 1984

Figure 44 : (anonyme 30) : Echelle de détérioration globale de REISBERG

L'évaluation d'un déclin cognitif se fait avant tout sur le plan clinique. Toutefois l'impression clinique du médecin peut être renforcée par l'utilisation de divers tests de repérage. Il existe une grande variété de test, souvent protégé par copyright (106).

Il existe 10 signes qu'il convient de détecter rapidement chez un patient atteint afin d'établir un diagnostic précoce de la maladie (107)

III-5-1- Perte de mémoire ou amnésie :

Cette perte est la plus perturbante pour la vie au quotidien et est l'un des signes les plus courants. Elle se traduit par l'oubli d'informations récentes, d'événements, de dates et s'illustre par la répétition des demandes pour les mêmes renseignements. Cette perte de

mémoire est liée à la dégradation de l'hippocampe qui gère en partie la mémoire à court et à long terme.

III-5-2-Difficulté à planifier et à résoudre des problèmes :

Cette anomalie se traduit par différents accroc lors de la réalisation de tâches du quotidien comme la gestion des factures par exemple. Cela peut se manifester par des difficultés pour la concentration, un temps de réalisation plus long ou des erreurs occasionnelles.

III-5-3-Difficulté à réaliser des tâches familières ou apraxie :

Ces difficultés se ressentent pour des actes qui semblaient banales auparavant mais qui nécessitent de l'aide désormais pour le patient. Certaines gestuelles telles que la conduite de véhicule peuvent être impactées, mais également le fait d'utiliser ses clés ou la gestion de la prise de médicaments.

III-5-4-Confusion entre l'espace et le temps :

L'orientation dans l'espace et le temps peut parfois être altérée chez un patient Alzheimer. Les notions de temps qui passe, de dates ou de saison peuvent s'effacer. Le patient peut également exprimer une complexité pour reconnaître le lieu où il se trouve et comment il y est arrivé, notamment lors de changement de résidence comme lors d'un transfert en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD). Cette difficulté d'orientation est mise en évidence lors de la réalisation de test diagnostic MMSE.

III-5-5-Difficulté à comprendre les images et les représentations spatiales ou agnosie :

Les patients Alzheimer ont des difficultés à lire, écrire, évaluer les distances et les contrastes. Le patient peut également ne plus reconnaître le visage de sa famille et des personnes proches.

III-5-6-Expression orale ou aphasie :

Lorsqu'un patient a des difficultés à s'exprimer il aura tendance à s'effacer des conversations et à se replier sur lui-même. Il peut avoir des difficultés à trouver ses mots, s'arrêter au milieu d'une phrase ou se tromper dans le nom de différents objets.

III-5-7-Perte d'objets et difficultés à retracer son parcours :

Le patient peut exprimer des difficultés pour se souvenir du lieu où il a posé des objets, ce qui peut s'avérer problématique lorsque cela concerne ses clés ou son téléphone portable.

Il sera également dans l'incapacité de se remémorer le parcours qu'il a fait avant de les égarer.

III-5-8-Perte de jugement :

La perte de jugement peut se traduire par le fait de ne pas prendre en considération la gravité d'une maladie, porter des vêtements chauds en été, accorder moins d'importance à son hygiène ou se montrer trop généreux à l'égard d'inconnu.

III-5-9-Isolement social :

Les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer peuvent arrêter leurs activités de loisirs, sociales ou sportives. Ce retrait se fait par honte ou par oubli, notamment si le loisir nécessite certaines règles comme pour les jeux de cartes

III-5-10-Changement de personnalité, d'humeur et de comportement :

Ces changements peuvent s'accompagner d'agressivité et de délires. Les patients peuvent avoir tendance à devenir craintifs, soupçonneux, déprimés ou anxieux. Ce changement de personnalité est d'autant plus marqué lorsque le patient perd ses repères, notamment lors d'un changement de domicile.

III-6-Alzheimer et thérapeutiques

La prise en charge thérapeutique de la maladie d'Alzheimer est particulièrement réduite. Les traitements après l'apparition de la maladie se sont montrés relativement peu efficaces avec le temps et ont peu d'avantages sur la cognition du patient. Les médicaments destinés à la maladie d'Alzheimer ont une efficacité limitée et ne sont pas prescrits systématiquement. Il existe 2 familles de médicaments prescrits montrant une efficacité plus ou moins significative sur les symptômes cognitifs et non cognitifs pendant une durée relativement courte, de l'ordre de 6 mois, sur un tiers des patients environ . Ils sont symptomatiques et ne modifient pas l'évolution de la maladie.(108). Ces deux familles regroupent les inhibiteurs des cholinestérases et la Mémantine.

Les anticholinestérasiques regroupent les médicaments suivants : la Galantamine, la Rivastigmine et la Donépézil. ces médicaments sont réservés aux situations précoces quand les neurones prés-synaptiques soient suffisamment fonctionnels pour synthétiser les neurotransmetteurs.

La Mémantine est un antagoniste non compétitif d'affinité modérée et potentiel dépendant des récepteurs NMDA agissant sélectivement sur le cerveau et la rétine.

L'objectif thérapeutique de la prise en charge de la maladie d'Alzheimer à l'aide de ces médicaments est de retarder la progression des déficits cognitifs tout en minimisant les manifestations psychologiques et comportementales. L'élimination de ces médicaments est urinaire dont une importance particulière pour les sujets avec une insuffisance rénale. En l'absence de traitements efficace à long terme, une nouvelle approche basée sur des essais cliniques visant à ralentir, arrêter ou inverser la maladie. La plus part sont considérées comme des anti amyloïdes ou anti Tau. De nombreuses cibles ont été étudiées, notamment les β -sécrétase 1 et 2 permettant la formation de peptide $\alpha\beta$ à partir de APP. Trois molécules ont été testées : le verubecestat, le lanabecestat et le atabecestat (109(110)). mais malheureusement, il s'est avéré inefficace dans des études de phase 3 menées sous le nom d' « EXPEDITUION 1.2.3 » (111) .dont les résultats n'ont pas été satisfaisantes. Le traitement de la symptomatologie est l'élément prédominant de l'objectif thérapeutique tant les évolutions comportementales et sociales sont des fardeaux pour les patients. Même si la maladie évolue chez chaque patient de manière différente, l'apparition de comportements chroniques tels que l'anxiété ou l'agressivité sont des éléments primordiaux à traiter pour le bien être du patient (111).

CHAPITRE IV

IV-Lien Alzheimer et parodontopathie à *Porphyromonas gingivalis*

Un potentiel lien entre infection bactérienne et déclin cognitif a fait l'objet de recherche par Nie *et al* qui se sont rendu compte qu'une infection systémique de *P. gingivalis* de 3 semaines chez le rat peut augmenter de façon significative l'expression du précurseur APP ainsi que la production du peptide $A\beta$ (112). Les microglies et leur production d'éléments pro-inflammatoires dans le système nerveux central sont au coeur de la génération des éléments spécifiques d'Alzheimer et des retentissements cliniques de la maladie.

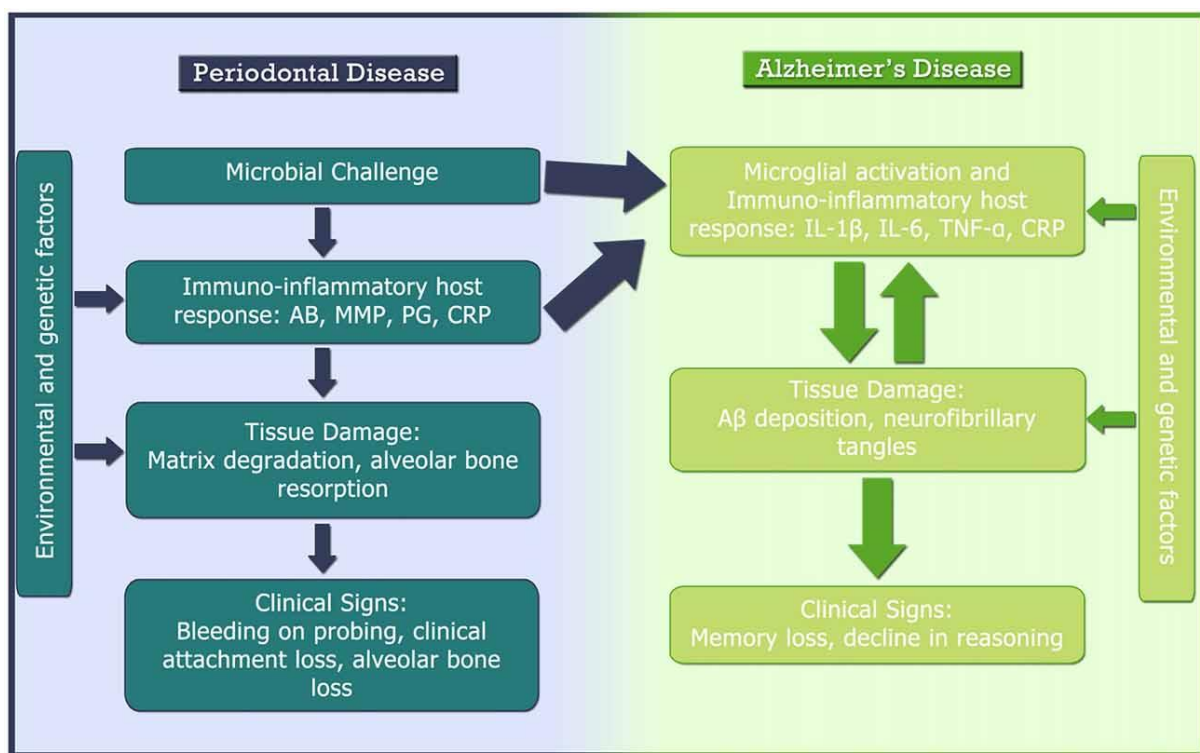


Figure 45:(anonyme 31): Physiopathologie de la maladie d'Alzheimer et des maladies parodontales (53) **AB** : Antibody (Anticorps) **A β** : Protéine amyloïde β **CRP** : Protéine C réactive **IL** : Interleukine **MMP** : Métalloprotéase matricielle **PG** : Prostaglandine

IV-1- Activation microgliale et neuro-inflammation

Les microglies sont activées de manière indirecte ou directe. La neuro-inflammation qu'elles induisent a pour conséquence l'augmentation de l'activité de la BACE-1, entraînant une accumulation de peptide $A\beta$ dans le cerveau. La fragmentation de la protéine Tau joue un rôle déterminant dans la formation de la maladie d'Alzheimer. La production d'interleukine 1- β

par les microglies activées est un favorise fortement l'hyperphosphorylation des protéines Tau. Enfin, l'inflammation chronique induite par les microglies perturbe également la potentialisation à long terme des cellules de l'hippocampe, provoquant leur dysfonctionnement et leur mort cellulaire responsables des atteintes de la mémoire dans la maladie d'Alzheimer(113).

IV-1-1. Activation indirecte de la microglie

Lors d'une infection chronique, les éléments pro-inflammatoires comme le TNF- α ou l'interleukine 1 ainsi que les fimbriaes ou le LPS des bactéries activent les récepteurs présents à la surface des leptoméniges qui expriment à la fois TLR2 et TLR4 (figure). Les méninges, et notamment les leptoméniges, vont activer le fonctionnement des microglies en réponse à ces stimulus. Un lien entre l'activation de la voie TLR4 par les LPS et un dysfonctionnement cognitif chez la souris a été évalué par *Zhang et al.*

IV-1-2 Activation directe de la microglie

Chez l'Homme, le cerveau est relativement immunisé contre les pathogènes et toxines grâce à la présence de la barrière hémato-encéphalique. Elle permet de réguler les échanges en séparant la circulation sanguine du système nerveux central. Cependant, il y a un important dysfonctionnement de la barrière hémato-encéphalique dans le développement de la maladie d'Alzheimer.

Premièrement, l'accroissement de la neuro-inflammation pourrait s'expliquer par le passage d'éléments pro-inflammatoires provenant de la périphérie vers le système nerveux central. Une barrière hémato-encéphalique plus perméable fait circuler des cytokines pro-inflammatoires produites par les macrophages jusqu'au cerveau. Cette perméabilité pourrait s'accroître avec les années et pourrait expliquer la hausse de neuro-inflammation dans un contexte d'inflammation systémique chronique (113).

La perméabilité de la BHE est un réel problème dans le développement de la maladie d'Alzheimer car elle laisse également passer des éléments bactériens. La présence de gingipaïnes et d'ADN de *P. gingivalis* a récemment été détectée dans le cerveau de patients atteints de la maladie d'Alzheimer. La découverte des gingipaïnes RGP et KGP dans les neurones de patients atteints de la maladie d'Alzheimer, notamment ceux de l'hippocampe, ainsi que dans les astrocytes a pu être réalisée à l'aide de techniques d'immunoprécipitation et de western blot (114). Plus spécifiquement, le gène ARNr S16 a été mis en évidence par PCR dans le cerveau humain au même titre que le gène hmuY hautement caractéristique de *P. gingivalis*, confirmant la présence de la bactérie dans le cerveau (114). Le liquide céphalo

rachidien, permettant d'avoir une idée de l'infection cérébrale, a également été analysé afin d'avoir une autre appréciation de l'activité des agents infectieux. La présence du gène hmuY a été mise en évidence de la même manière(114).(115).

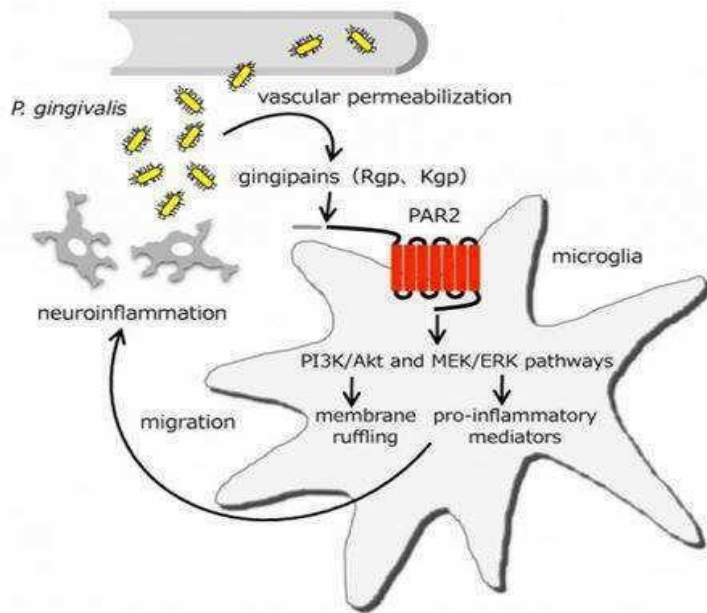


Figure 46 : Activation microgliales par les gingipaines. (115)

Le fait que *P. gingivalis* puisse pénétrer le cerveau humain la protéine Tau est une cible des gingipaines et ces dernières sont capables de la fragmenter, favorisant ainsi leur hyperphosphorylation en protéines insolubles. Cette hypothèse a été mise en avant par la réalisation d'une étude portant sur des cellules exprimant des formes de la protéine Tau confrontées à la bactérie à des concentrations différentes. Les résultats ont mis en évidence une forte fragmentation des protéines Tau solubles en moins d'une heure suivant l'infection. On dénombre 14 sites de clivages en position N-terminal pour la gingipaïne KGP et 30 sites pour la gingipaïne RGP en position C-terminal sur la protéine Tau. Ces fragments peptidiques de Tau se sont avérés être responsable d'enchevêtrements en filaments hélicoïdaux insolubles(116).

IV-2-Afflux de peptide $\alpha\beta$ périphérique

La formation de peptide $\alpha\beta$ ainsi que de plaques amyloïdes dans le cerveau sont les signes caractéristiques du développement de la maladie d'Alzheimer. Il est convenu que le peptide $\alpha\beta$ est formé au niveau local dans le système nerveux central. Toutefois le peptide $\alpha\beta$ peut également avoir une origine périphérique sanguine via entre autres les plaquettes et les

leucocytes. La concentration en peptides $\alpha\beta$ périphériques régule notamment l'élimination des peptides $\alpha\beta$ au niveau du cerveau. Une étude réalisée par A. Marques *et al* a mis en évidence qu'une concentration élevée de peptide $\alpha\beta$ périphérique réduisait l'efflux de peptides provenant du système nerveux central vers la périphérie. Pour provoquer cette hausse il a été nécessaire de ligaturer l'artère hépatique, empêchant ainsi le foie d'éliminer le peptide. A l'opposé, l'injection d'anticorps dirigés contre les peptides $\alpha\beta$ plasmatique a permis de diminuer la concentration au niveau du système nerveux central (117).

IV-3 Perspectives de l'antibiothérapie dans la maladie d'Alzheimer

L'hypothèse présente ci-dessus expliquant une possible corrélation entre maladie d'Alzheimer et parodontopathie à *P.gingivalis* cette dernière est généralement sensible à de nombreuses molécules à savoir des antibiotiques ou des anti-tuberculeux d'où une nouvelle cible au traitement de la maladie d'Alzheimer(118)

La doxycycline est une tétracycline de deuxième génération à activité bactériostatique possède des propriétés anti-amyloïdogène et traverse facilement la BHE elle est capable de réduire efficacement l'inféctibilité et la neurotoxicité. cela se fait par son groupe hydrophobe qui s'associe au plaquet amyloïde et qui est capable de les dissocier(118)

La ceftriaxone, une céphalosporine de troisième génération à activité bactéricide temps-dépendant. des effets protecteurs neuronaux ont été récemment observés notamment dans l'amélioration des déficits moteurs, dans l'inhibition de la dégénérescence dopaminergique et la restauration de la densité neuronale. Sur la base de ces résultats, la ceftriaxone a été proposée dans le traitement des maladies neurodégénératives. Dans des études chez le rat, la ceftriaxone a

produit un effet bénéfique en régulant positivement l'activité glutamatergique. Cette molécule provoque aussi une diminution de l'expression de certains gènes nécessaires à la formation de peptide $\alpha\beta$. La ceftriaxone augmente la production de glutathion, de superoxyde-dismutase, de Bcl2 et diminue l'expression des caspases 3 et 9, inhibant le stress oxydatif et l'apoptose. L'antibiotique améliore également le brain-derived neurotrophic factor (BDNF) impliqué dans la neurogénèse et la survie neuronale (119).

les antituberculeux notamment La rifampicine a montré une forte activité contre l'accumulation et la neurotoxicité des oligomères de peptides $\alpha\beta$ insolubles, en évaluant notamment son activité sur des souris mutantes en APP et en protéine Tau. La rifampicine,

utilisée par voie orale, a diminuée fortement l'accumulation de peptides $\alpha\beta$, l'hyperphosphorylation de la protéine Tau et l'activation microgliale de manière dose dépendante (119). La d-cyclosérine, antituberculeux bactériostatique de 2^{de} intention, peut avoir une utilité dans l'amélioration de la symptomatologie de la maladie d'Alzheimer pour ses propriétés agonistes partiels de la glycine agissant sur les récepteurs NMDA.

IV-4-Les inhibiteurs de gingipaïnes

Des inhibiteurs de gingipaïnes ont commencé à apparaître aux cours des dernières années.

-KYT-36

inhibiteur puissant et sélectif de la gingipaïne KGP, mis au point par l'équipe de chercheur dirigée par *Tibisay Guevara* (120).

Il y a près de 24 interactions entre la molécule KYT-36 et la gingipaïne avec notamment la formation de liaisons hydrogène et de ponts salins. Ces interactions permettent d'inhiber spécifiquement l'activité de l'enzyme et sont un motif d'espoir pour l'avenir de la prise en charge thérapeutique (120)

-L'étude GAIN.

L'inhibiteur de lysine-gingipaïnes est actuellement en étude de phase 2/3 chez l'Homme depuis le début de l'anne 2019. Cette étude clinique intitulée GAIN menée par Cortexyme évalue la possibilité que le médicament expérimental COR388, administré par voie orale, puisse diminuer ou interrompre l'évolution de la maladie d'Alzheimer en réduisant considérablement la charge bactérienne présente dans le cerveau (122). Chez la souris, l'inhibition des gingipaïnes a permis de diminuer considérablement la charge bactérienne dans le cerveau mais également la réponse immunitaire qui s'en suivait avec notamment une baisse nette de la neuro-inflammation et de la génération de peptide $\alpha\beta$. L'efficacité de cet inhibiteur, empêchant notamment la génération de nutriment pour la bactérie, s'est même révélée supérieure à l'utilisation d'antibiotique à large spectre d'action (121).

CONCLUSION

La maladie d'Alzheimer maladie systémique est longtemps connue sans étiologie et sans traitement curatif à ce jour. Caractérisé par la présence de plaque β amyloïdes ; la dégénérescence neurofibrillaire et la neuro inflammation chronique qui perturbent l'influx nerveux donnent l'atrophie cérébrale et causent la symptomatologie caractéristique de cette maladie : l'aphasie ,l'agnosie, l'apraxie l'amnésie et les troubles neuropsychiques allant jusqu'à la perte de l'autonomie et la mort.

Des études récentes ont prouvé la présence de la *Pporphyromonas gingivalis* bactérie parodontopathogène - connue par sa capacité d'entraîner une inflammation chronique du parodonte - dans des cerveaux autopsiés des patients atteints de la maladie d'Alzheimer confirmant ainsi la théorie de l'infection focale. Ainsi cette découverte à un rôle dans le développement de nouveaux traitements à bases d'antibiotiques et d'inhibiteurs de la gingipaine principale enzyme de la *Porphyromonas gingivalis*.

Cela peu donner une lueur d'espoir dans le développement d'un traitement curatif dans l'avenir.

Bibliographie

- 1.Kumar PS. From focal sepsis to periodontal medicine: a century of exploring the role of the oral microbiome in systemic disease. *J. Physiol. (Lond)*. 2017;595(2):465- 476
- 2.Moreau N., Beres F. Dépistage des foyers infectieux bucco-dentaires, Réalités cliniques. 2016;27:138-146
- 3.Chardin H, Barsotti O, Bonnaure-Mallet M. Microbiologie en odonto-stomatologie. Paris: Maloine; 2006.
- 4.Poulsen LV. Microbial Biofilm in Food Processing. *LWT - Food Science and Technology*. sept 1999;32(6):321- 6.
- 5.Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: Survival Mechanisms of Clinically Relevant Microorganisms. *Clinical Microbiology Reviews*. 1 avr 2002;15(2):167- 93.
- 6.Tremblay YDN, Hathroubi S, Jacques M. Les biofilms bactériens : leur importance en santé animale et en santé publique. *Can J Vet Res*.avr 2014;78(2):110- 6.
- 7.Characklis WG, Marshall KC, éditeurs. Biofilms. New York: Wiley; 1990. 796 p. (Wiley series in ecological and applied microbiology).
- 8.Marsh PD. Dental plaque as a biofilm and a microbial community – implications for health and disease. *BMC Oral Health*. 2006;6(Suppl1):S14.
- 9.Marsh PD. Plaque as a biofilm: pharmacological principles of drug delivery and action in the sub- and supragingival environment. *Oral Diseases*. juin 2003;9(s1):16- 22.
- 10.Marsh PD, Martin M. Oral microbiology. 5th ed. Edinburgh ; New York: Elsevier; 2009. 222 p.
- 11.Jhajharia K, Mehta L, Parolia A, Shetty K. Biofilm in endodontics: A review. *Journal of International Society of Preventive and Community Dentistry*. 2015;5(1):1.
- 12.Mouton C. Bactériologie bucco-dentaire. Paris: Masson; 1994.
- 13.Kolenbrander PE, Andersen RN, Blehert DS, Eglund PG, Foster JS, Palmer RJ. Communication among oral bacteria. *Microbiol Mol Biol Rev*. sept 2002;66(3):486- 505, table of contents.
- 14.Sutherland IW. The biofilm matrix--an immobilized but dynamic microbial environment. *Trends Microbiol*. mai 2001;9(5):222- 7.
- 15.Aas JA, Paster BJ, Stokes LN, Olsen I, Dewhirst FE. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *J Clin Microbiol*. Nov 2005;43(11):5721- 32.

- 16.**Saini R, Saini S, Sharma S. Biofilm: A dental microbial infection. *J Nat Sci Biol Med.* janv 2011;2(1):71- 5.
- 17.**Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol.* Févr 1998;25(2):134- 44.
- 18.**Leadbetter, E. R., Holt, S. C., & Socransky, S. S. (1979). *Capnocytophaga*: new genus of gram-negative gliding bacteria I. General characteristics, taxonomic considerations and significance. *Archives of microbiology*, 122(1), 9-16.
- 19.**Philippe, B. O. U. C. H. A. R. D. (2015). *Parodontologie & dentisterie implantaire-Volume 2: Thérapeutiques chirurgicales (Coll. Dentaire)*. Lavoisier.
- 20.**Charon J. *Parodontie médicale, innovations cliniques, 2e édition*. CdP. 2010. (JPIO).
- 21.**Pierrard L, Braux J, Chatté F, Jourdain M-L, Svoboda J-M. *Étiopathogénie des maladies parodontales*. 2016;
- 22.**Duran-Pinedo AE, Chen T, Teles R, Starr JR, Wang X, Krishnan K, et al. Community widetranscriptome of the oral microbiome in subjects with and without periodontitis. *ISME*. 2014;8(8):1659- 72
- 23.**Sixou, M., Diouf, A., & Alvares, D. (2007). Biofilm buccal et pathologies buccodentaires. *Antibiotiques*, 9(3), 181-188.
- 24.**Zijnge, V., van Leeuwen, M. B. M., Degener, J. E., Abbas, F., Thurnheer, T., Gmür, R., & M. Harmsen, H. J. (2010). Oral biofilm architecture on natural teeth. *PloS one*, 5(2), e9321.
- 25.**Kaquelier et al., 1998Kaquelier, J. C., & Le May, O. (1998). *Anatomie pathologique bucco-dentaire*. Elsevier Masson
- 26.**Shah, H. N., & Collins, M. D. (1988). Proposal for reclassification of *Bacteroides asaccharolyticus*, *Bacteroides gingivalis*, and *Bacteroides endodontalis* in a new genus, *Porphyromonas*. *International journal of systematic and evolutionary microbiology*, 38(1), 128-131.
- 27.**Naito, M., Hirakawa, H., Yamashita, A., Ohara, N., Shoji, M., Yukitake, H., ... & Nakayama, K. (2008). Determination of the genome sequence of *Porphyromonas gingivalis* strain ATCC 33277 and genomic comparison with strain W83 revealed extensive genome rearrangements in *P. gingivalis*. *DNA research*, 15(4), 215-225.

- 28.**Watanabe, T., Maruyama, F., Nozawa, T., Aoki, A., Okano, S., Shibata, Y., ... & Abiko, Y. (2011). Complete genome sequence of the bacterium *Porphyromonas gingivalis* TDC60, which causes periodontal disease.
- 29.**Chastain-Gross, R. P., Xie, G., Bélanger, M., Kumar, D., Whitlock, J. A., Liu, L., ... & Progulsk-Fox, A. (2015). Genome sequence of *Porphyromonas gingivalis* strain A7436. *Genome announcements*, 3(5), e00927-15.
- 30.**Bostanci N, Belibasakis GN. *Porphyromonas gingivalis* : an invasive and evasive opportunistic oral pathogen. *FEMS Microbiol Lett.* Août 2012 ;333(1) :1-9.
- 31.**www.unsof.org/media/bacterio/html/cours-N109F8-5.html
- 32.**Criton, M. (2007). *Diagnostic microbiologique en parodontologie: méthodes et intérêts cliniques* (Doctoral dissertation, UHP-Université Henri Poincaré).
- 33.**Enersen M, Nakano K, Amano A. *Porphyromonas gingivalis* fimbriae. *J Oral Microbiol.* janv 2013 ;5(1) :20265.
- 34.**A Amano 1, H T Sojar, J Y Lee, A Sharma, M J Levine, R J Genco. Salivary receptors for recombinant fimbrillin of *Porphyromonas gingivalis*. 1994 ;3372-80.
- 35.**CISMeF. Lipopolysaccharide, descripteur MeSH <http://www.chu-rouen.fr/page/lipopolysaccharides>
- 36.**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 :1-8.
- 37.**Coats SR, Jones JW, Do CT, Braham PH, Bainbridge BW, To TT, et al. Human Toll-like receptor 4 responses to *P. gingivalis* are regulated by lipid A 1- and 4'-phosphatase activities. *Cell Microbiol.* nov 2009 ;11(11):1587-99.
- 38.**Darveau RP, Pham T-TT, Lemley K, Reife RA, Bainbridge BW, Coats SR, et al. *Porphyromonas gingivalis* Lipopolysaccharide Contains Multiple Lipid A Species That Functionally Interact with Both Toll-Like Receptors 2 and 4. *Infect Immun.* Sept 2004 ;72(9) :5041-51.
- 39.**Smalley JW, Olczak T. Heme acquisition mechanisms of *Porphyromonas gingivalis* - strategies used in a polymicrobial community in a heme-limited host environment. *Mol Oral Microbiol.* févr 2017 ;32(1) :1-23.99
- 40.**Smalley JW, Birss AJ, Szmigielski B, Potempa J. Mechanism of methaemoglobin breakdown by the lysine-specific gingipain of the periodontal pathogen

- Porphyromonas gingivalis. Biol Chem. 1 sept 2008 ;389(9).
- 41.**M.J. Gui, S.G. Dashper, N. Slakeski, Y-Y. Chen and E.C. Reynolds. Spheres of influence :Porphyromonas gingivalis outer membrane vesicles. 2016
- 42.**Xie H. Biogenesis and function of Porphyromonas gingivalis outer membrane vesicles. 2016 ;17.
- 43.**N, Belibasakis GN. Porphyromonas gingivalis : an invasive and evasive opportunistic oral pathogen. FEMS Microbiol Lett. Août 2012 ;333(1) :1-9.
- 44.**Baker BJ, Akhtar LN, Benveniste EN. SOCS1 and SOCS3 in the control of CNS immunity.Trends Immunol. Août 2009 ;30(8) :392-400
- 45.**M Kontani, S Kimura, I Nakagawa, S Hamada. Adherence of Porphyromonas gingivalis to matrix proteins via a fimbrial cryptic receptor exposed by its own arginine-specific protease. Juin 1997 ;
- 46.**Carlisle MD, Srikantha RN, Brogden KA. Degradation of Human α - and β -Defensins by Culture Supernatants of Porphyromonas gingivalis Strain 381. J Innate Immun.2009 ;1(2) :118-22
- 47.**Imamura T. The Role of Gingipains in the Pathogenesis of Periodontal Disease. J Periodontol. janv 2003;74(1):111-8.
- 48.**Clais S, Boulet G, Kerstens M, Horemans T, Teughels W, Quirynen M, et al. Importance of biofilm formation and dipeptidyl peptidase IV for the pathogenicity of clinical Porphyromonas gingivalis isolates. Pathog Dis. avr 2014;70(3):408-13
- 49.**Banbula A, Mak P, Bugno M, Silberring J, Dubin A, Nelson D, et al. Prolyl Tripeptidyl Peptidase from Porphyromonas gingivalis : A NOVEL ENZYME WITH POSSIBLE PATHOLOGICAL IMPLICATIONS FOR THE DEVELOPMENT OF PERIODONTITIS. J Biol Chem. 2 avr 1999 ;274(14) :9246-52.
- 50.**Henry LG, McKenzie RM, Robles A, Fletcher HM. Oxidative stress resistance in Porphyromonas gingivalis. Future Microbiol. avr 2012 ;7(4) :497-512.
- 51.**Weinberg A, Belton CM, Park Y, Lamont RJ. Role of fimbriae in Porphyromonas gingivalis invasion of gingival epithelial cells. Infect Immun. 1997 ;65(1) :313-6.
- 52.**R J Gibbons, D I Hay, W C Childs 3rd, G Davis. Role of cryptic receptors (cryptitopes) in bacterial adhesion to oral surfaces. 1990 ;107S-114S.
- 53.**Hasegawa Y, Tribble GD, Baker HV, Mans JJ, Handfield M, Lamont RJ. Role of Porphyromonas gingivalis SerB in Gingival Epithelial Cell Cytoskeletal Remodeling and Cytokine Production. Infect Immun. Juin 2008 ;76(6) :2420-7.
- 54.**Takeuchi H, Furuta N, Morisaki I, Amano A. Exit of intracellular Porphyromonas

gingivalis from gingival epithelial cells is mediated by endocytic recycling pathway:

Exit of *P. gingivalis* from infected cells. *Cell Microbiol.* mai 2011 ;13(5) :677-91

55.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.* Juin 2001 ;200(2) :145-9.

56.Andrian E, Grenier D, Rouabhia M. *Porphyromonas gingivalis* -Epithelial Cell Interactions in Periodontitis. *J Dent Res.* Mai 2006 ;85(5) :392-403.

57.Groeger S, Jarzina F, Domann E, Meyle J. *Porphyromonas gingivalis* activates NFκB and MAPK pathways in human oral epithelial cells. *BMC Immunol.* déc 2017;18(1):1

58.Hajishengallis G. Immune Evasion Strategies of *Porphyromonas gingivalis*. *J Oral Biosci.* Janv 2011 ;53(3) :233-40

59.Hajishengallis G, Shakhathreh M-AK, Wang M, Liang S. Complement Receptor 3Blockade Promotes IL-12-Mediated Clearance of *Porphyromonas gingivalis* and Negates Its Virulence In Vivo. *J Immunol.* 15 août 2007 ;179(4) :2359-67

60.Sochalska M, Potempa J. Manipulation of Neutrophils by *Porphyromonas gingivalis* in the Development of Periodontitis. *Front Cell Infect Microbiol.* 23 mai 2017 ;7 :197.

61.Khalaf H, Bengtsson T. Altered T-Cell Responses by the Periodontal Pathogen *Porphyromonas gingivalis*. Das G, éditeur. *PLoS ONE.* 12 sept 2012 ;7(9) : e45192

62.Kitamura Y, Yoneda M, Imamura T, Matono S, Aida Y, Hirofuji T, Maeda K. Gingipains in the culture supernatant of *Porphyromonas gingivalis* cleave CD4 and CD8 on human T cells. 2002 ;464-8.101

63.Dalia E, Gaddis,1 Craig L. Maynard, Casey T. Weaver, Suzanne M. Michalek, and Jannet Katz. Role of TLR2-dependent IL-10 production in the inhibition of the initial IFN-γ T cell response to *Porphyromonas gingivalis*. *janv 2013 ;21-31.*

64.Moutsopoulos NM, Kling HM, Angelov N, Jin W, Palmer RJ, Nares S, et al. *Porphyromonas gingivalis* promotes Th17 inducing pathways in chronic periodontitis. *J Autoimmun.* déc 2012 ;39(4) :294-303

65.<https://www.dentalcare.ca/fr-ca/formation-professionnelle/cours-de-formation-continue-en-soins-dentaires/ce500/anatomie-du-parodonte>

66.<https://www.parosphere.org/accueil/lexique/parodonte/>

67.- © Université Médicale Virtuelle Francophone - Support de Cours (Version PDF) -

68.gvhbjk,lklkpojih.....

- 69.** Lien p.gingivalis et parodontopathi) 7. Herbert Wolf F, Edith M, Klaus Rateitschak H. Parodontologie. MASSON.
- 70.** Kornman K. Mapping the Pathogenesis of periodontitis :A New Look.J Periodontol.2008 ;79(8) :1560-8
- 71.** Marie P, Halbout P. OPG/RANKL : Implication et cible thérapeutique dans l'ostéoporose. médecine/sciences. Janv 2008 ;24 (1)105-10.
- 72.** Kassem A, Henning P, Lundberg P, Souza PPC, Lindholm C, Lerner UH. Porphyromonas gingivalis Stimulates Bone Resorption by Enhancing RANKL (Receptor Activator of NF- κ B Ligand) through Activation of Toll-like Receptor 2 in Osteoblasts. J Biol Chem. 14 août 2015 ;290(33) :20147-58.
- 73.** Minty, M. (2017). La salive et la santé: des biomarqueurs aux biocapteurs (Doctoral dissertation, Université Toulouse III-Paul Sabatier).
- 74.** Monsarrat P, Blaizot A, Kémoun P, Ravaud P, Nabet C, Sixou M, et al. Clinical research activity in periodontal medicine: a systematic mapping of trial registers. J. Clin. Periodontol. 2016;43(5):390- 400
- 75.** « Dementia Fact sheet N°362 » [[archive du 18 mars 2015](#)], World Health Organization, mars 2015 (consulté le 13 janvier 2016)
- 76.** Mendez MF, « Early-onset Alzheimer's disease: nonamnestic subtypes and type 2 AD », Archives of Medical Research, vol. 43, n° 8, novembre 2012, p. 67785 (PMID [23178565](#), PMCID [3532551](#), DOI [10.1016/j.arcmed.2012.11.009](#))
- 77.** R. Lozano, M. Naghavi et K. Foreman, « Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. », Lancet, vol. 380, n° 9859, 15 décembre 2012, p. 2095–128 (PMID [23245604](#), DOI [10.1016/S0140-6736\(12\)61728-0](#))
- 78.** Bonin-Guillaume S, Zekry D, Giacobini E, Gold G, Michel JP, « Impact économique de la démence », Presse Med, vol. 34, n° 1, janvier 2005, p. 35–41 (ISSN [0755-4982](#), PMID [15685097](#))
- 79.** (en) PD Meek, K McKeithan et GT Schumock, « Economic considerations in Alzheimer's disease », Pharmacotherapy, vol. 18, n° 2 Pt 2, 1998, p. 68–73; discussion7982 (PMID [9543467](#))

- 80.**Checler F, Buée L, « Données fondamentales sur les maladies amyloïdes et Tau dans la maladie d'Alzheimer: quelles perspectives thérapeutiques? », *Annales Pharmaceutiques Françaises*, mars 2009, p. Volume 67, issue 2, pages 136-153 (DOI [10.1016/j.pharma.2009.01.002](https://doi.org/10.1016/j.pharma.2009.01.002), [lire en ligne](#) [archi
- 81.**(en) NC Berchtold et CW Cotman, « Evolution in the conceptualization of dementia and Alzheimer's disease: Greco-Roman period to the 1960s », *Neurobiol. Aging*, vol. 19, n° 3, 1998, p. 173–189. (PMID 9661992,DOI [10.1016/S0197-4580\(98\)00052-9](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(98)00052-9))
- 82.**(en) [« About Alzheimer's Disease: Symptome »](#) [archive], National Institute on Aging (consulté le 28 décembre 2011)
- 83.**J Hardy, D Allsop. Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. (99) ;81-8.
- 84.**INSERM. (Page consultée le 15/11/2020). Les plaques amyloïdes. <http://acces.enslyon.fr/acces/thematiques/neurosciences/actualisation-desconnaissances/maladies-et-traitements/alzheimer/la-maladie-dalzheimer-alechelle-cellulaire-et-moleculaire/les-palques>
- 85.**Carrillo-Mora P, Luna R, Colín-Barenque L. Amyloid Beta : Multiple Mechanisms of Toxicity and Only Some Protective Effects ? *Oxid Med Cell Longev*. 2014 ;2014 :1-15.
- 86.**MP Mattson , B Cheng , AR Culwell , FS Esch , I Lieberburg , RE Rydel. Evidence for excitoprotective and intraneuronal calcium-regulating roles for secreted forms of the bêta-amyloid precursor protein. févr 1993;
- 87.**Yuesong Gong, Lippa CF. Review: Disruption of the Postsynaptic Density in Alzheimer's Disease and Other Neurodegenerative Dementias. *Am J Alzheimers Dis Dementiasr*. nov 2010;25(7):547-55.
- 88.**Johansson S, Radesäter A-C, Cowburn RF, Thyberg J, Luthman J. Modelling of amyloid β -peptide induced lesions using roller-drum incubation of hippocampal slice cultures from neonatal rats. *Exp Brain Res*. janv 2006;168(1-2):11-24.
- 89.**Li S, Hong S, Shepardson NE, Walsh DM, Shankar GM, Selkoe D. Soluble Oligomers of Amyloid β Protein Facilitate Hippocampal Long-Term Depression by Disrupting Neuronal Glutamate Uptake. *Neuron*. Juin 2009 ;62(6) :788-801.
- 90.**Liu Q -s., Kawai H, Berg DK. -Amyloid peptide blocks the response of 7-containing nicotinic receptors on hippocampal neurons. *Proc Natl Acad Sci*. 10 avr2001 ;98(8) :4734-9.
- 91.**Simon Matthieu. (Page consultée le 15/11/2020). Chaîne respiratoire et phosphorylation oxydative. <https://www.cours-pharmacie.com/biochimie/chainerespiratoire->

et-phosphorylation-oxydative.html.

- 92.** C S Casley, L Canevari, J M Land, J B Clark, M A Sharpe. Bêta-amyloid inhibits integrated mitochondrial respiration and key enzyme activities. *janv 2002*;
- 93.** Jean Claude Desport, Philippe Couratier. Stress oxydant et maladie neurodégénératives. *2002 ;10-8.*
- 94.** Migdal C, Serres M. Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant. *Médecine/sciences. avr 2011;27(4):405-12.*
- 95.** Butterfield DA, Boyd-Kimball D. Oxidative Stress, Amyloid- β Peptide, and Altered Key Molecular Pathways in the Pathogenesis and Progression of Alzheimer's Disease. Perry G, Avila J, Tabaton M, Zhu X, éditeurs. *J Alzheimers Dis. 13 mars 2018 ;62(3):1345-67.*
- 96.** Hensley K, Hall N, Subramaniam R, Cole P, Harris M, Aksenov M, et al. Brain Regional Correspondence Between Alzheimer's Disease Histopathology and Biomarkers of Protein Oxidation. *J Neurochem. 23 nov 2002 ;65(5) :2146-56.*
- 97.** Smith DG, Cappai R, Barnham KJ. The redox chemistry of the Alzheimer's disease amyloid β peptide. *Biochim Biophys Acta BBA - Biomembr. Août 2007 ;1768(8) :1976-90.*
- 98.** Weingarten MD, Lockwood AH, Hwo SY, Kirschner MW. A protein factor essential for microtubule assembly. *Proc Natl Acad Sci. 1 mai 1975 ;72(5) :1858-62.*
- 99.** Kolarova M, García-Sierra F, Bartos A, Riczny J, Ripova D. Structure and Pathology of Tau Protein in Alzheimer Disease. *Int J Alzheimers Dis. 2012 ;2012 :1-13.*
- 100.** Zhao N, Liu C-C, Qiao W, Bu G. Apolipoprotein E, Receptors, and Modulation of Alzheimer's Disease. *Biol Psychiatry. févr 2018;83(4):347-57.*
- 101.** Keable A, Fenna K, Yuen HM, Johnston DA, Smyth NR, Smith C, et al. Deposition of amyloid β in the walls of human leptomeningeal arteries in relation to perivascular drainage pathways in cerebral amyloid angiopathy. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis. Mai 2016 ;1862(5) :1037-46.*
- 102.** S Mitake K Ojika, A Hirano. Hirano bodies and Alzheimer's disease. *1997 ;*
- 103.** Calsolaro V, Edison P. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: Current evidence and future directions. *Alzheimers Dement. Juin 2016 ;12(6) :719-32.*
- 104.** H Fillit, W H Ding, L Buee, J Kalman, L Altstiel, B Lawlor, G Wolf-Klein. Elevated circulating tumor necrosis factor levels in Alzheimer's disease. *(99) ;8-20.*
- 105.** Jun-Tao Guo, Jin Yu, David Grass, Frederick C de Beer, Mark S Kindy. Inflammation dependent cerebral deposition of serum amyloid a protein in a mouse model of amyloidosis. *2002 ;5900-9.*

- 106.** Haute Autorité de santé. Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge. déc 2018;
- 107.** Alzheimer Association. Les 10 symptômes d'Alzheimer. <https://www.alz.org/fr/10-signes-et-symptomes-d-alzheimer.asp>.
- 108.** Communiqué de presse de la HAS. Médicaments de la maladie d'Alzheimer : un intérêt médical insuffisant pour justifier leur prise en charge par la solidarité nationale. 21 oct 2016 ;
- 109.** Sheila A. Doggrell. Lessons that can be learnt from the failure of verubecestat in Alzheimer's disease. 18 août 2019 ;2095-9.
- 110.** Wessels AM, Tariot PN, Zimmer JA, Selzler KJ, Bragg SM, Andersen SW, et al. Efficacy and Safety of Lanabecestat for Treatment of Early and Mild Alzheimer Disease: The AMARANTH and DAYBREAK-ALZ Randomized Clinical Trials. *JAMA Neurol.* 1 févr 2020 ;77(2) :199.
- 111.** Doggrell SA. Grasping at straws: the failure of solanezumab to modify mild Alzheimer's disease. *Expert Opin Biol Ther.* 2 déc 2018 ;18(12) :1189-92.
- 112.** Nie R, Wu Z, Ni J, Zeng F, Yu W, Zhang Y, et al. *Porphyromonas gingivalis* Infection Induces Amyloid- β Accumulation in Monocytes/Macrophages. *Singhrao S, 2diteur. J Alzheimers Dis.* 12 nov 2019 ;72(2) :479-94.
- 113.** Wu Z, Nakanishi H. Connection Between Periodontitis and Alzheimer's Disease: Possible Roles of Microglia and Leptomeningeal Cells. *J Pharmacol Sci.* 2014 ;126(1) :8-13.
- 114.** Noble JM, Scarmeas N, Celenti RS, Elkind MSV, Wright CB, Schupf N, et al. Serum IgG Antibody Levels to Periodontal Microbiota Are Associated with Incident Alzheimer Disease. *Amar S, éditeur. PLoS ONE.* 18 déc 2014 ;9(12) : e114959
- 115.** Liu Y, Wu Z, Nakanishi Y, Ni J, Hayashi Y, Takayama F, et al. Infection of microglia with *Porphyromonas gingivalis* promotes cell migration and an inflammatory response through the gingipain-mediated activation of protease-activated receptor-2 in mice. *Sci Rep.* déc 2017 ;7(1) : 11759.
- 116.** Andrian E, Grenier D, Rouabhia M. *Porphyromonas gingivalis* -Epithelial Cell Interactions in Periodontitis. *J Dent Res.* Mai 2006 ;85(5) :392-403.
- 117.** Marques MA, Kulstad JJ, Savard CE, Green PS, Lee SP, Craft S, et al. Peripheral Amyloid- β Levels Regulate Amyloid- β Clearance from the Central Nervous System. *J Alzheimers Dis.* 16 févr 2009 ;16(2) : 325-9.

- 118.** Airoidi C, Colombo L, Manzoni C, Sironi E, Natalello A, Doglia SM, et al. Tetracycline prevents A β oligomer toxicity through an atypical supramolecular interaction. *Org Biomol Chem.* 2011 ;9(2) : 463-72.
- 119.** Tai C-H, Bellesi M, Chen A-C, Lin C-L, Li H-H, Lin P-J, et al. A new avenue for treating neuronal diseases: Ceftriaxone, an old antibiotic demonstrating behavioral neuronal effects. *Behav Brain Res.* Mai 2019 ;364 : 149-56.
- 120.** Guevara T. Structural determinants of inhibition of *Porphyromonas gingivalis* gingipain K by KYT-36, a potent, selective, and bioavailable peptidase inhibitor. 2019 ;8.
- 121.** GAIN. Alzheimer's trial. <https://gaintrial.com>.
- 122.8.** Dominy SS, Lynch C, Ermini F, Benedyk M, Marczyk A, Konradi A, et al. *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Sci Adv.* janv 2019 ;5(1) : eaau3333

Web graphie

Anonyme 1 : <https://www.medeco.de/fr/stomatologie/parodontologie/etiologie-des-parodontopathies/biofilmsplaque-dentaire/>

Anonyme 2 : <https://www.guidedessoins.com/la-plaque-dentaire/>

Anonyme 3. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009321.g002>

Anonyme 4 : Atlas, <http://bacmap.wishartlab.com/organisms/66#biography>

Anonyme 5 : https://www.jemds.com/data_pdf/beena-jy17.pdf

Anonyme6. http://www.unsof.org/media/bacterio/html/medias/photos/20_Cellule_%20Porphyromonas_gingivalis.JPG

Anonym 7 : structure d' un LPS selon Ogawa and Yagi 2010. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2009.00343.x>

Anonyme

8 : <https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/d/d2/Hemin.svg/langfr-200px-Hemin.svg.png>

Anonyme 9 : <https://www.semanticscholar.org/paper/The-role-of-gingipains-in-the-pathogenesis-of-Imamura/38b89bb971cff5906109a07468fb80fb3f7b1d4f>

Anonyme 10 : Adapted from ZENOBIA AND HAJISHENGALLIS (2015)

Anonyme 11 : <https://www.intechopen.com/books/periodontitis-a-useful-reference/cellular-response-mechanisms-in-porphyromonas-gingivalis-infection>

Anonyme 12 : <https://dentinenesse.skyrock.com/2558629603-L-organe-dentaire.html>

Anonyme 13 : <https://www.medeco.de/fr/stomatologie/parodontologie/parodonte>

Anonyme 14 : <https://www.memoireonline.com/08/11/4724/Profil-bacteriologique-stomatologie-et-chirurgie-maxillo-faciale.html>

Anonyme 15 : <https://www.cabinetmaupassant.com/details-la+maladie+parodontale-91.html>

Anonyme 16 : <https://subadental.com/la-parodontologie-les-maladies-parodontales/>

Anonyme 17 : Kornman K. Mapping the Pathogenesis of Periodontitis: A New Look. J Periodontol. 2008;79(8):1560-8

Anonyme 18 : https://docplayer.fr/docs-images/46/19508064/images/page_8.jpg

Anonyme 19 : <https://fr.boutique.oralscience.com/pages/gingivitis-gum-disease>

Anonyme 20 : <https://www.frm.org/recherches-maladies-neurologiques/maladie-d-alzheimer/alzheimer-que-se-passe-t-il-dans-le-cerveau>

Anonyme 21 : https://lecerveau.mcgill.ca/flash/a/a_08/a_08_cr/a_08_cr_alz/a_08_cr_alz.html

Anonyme 22 : <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/neurosciences/actualisation-des-connaissances/maladies-et-traitements/alzheimer/la-maladie-dalzheimer-a-lechelle-cellulaire-et-moleculaire/les-palques>

Anonyme 23 : https://www.researchgate.net/figure/Schematic-representation-of-amyloid-precursor-protein-APP-trafficking-adapted-from-20_fig1_299492026

Anonyme 24 : <https://www.fondation-alzheimer.org/la-maladie/aller-plus-loin/physiopath/>

Anonyme 25 : https://www.researchgate.net/figure/La-synapseglutamatergique_fig1_41407629

Anonyme 26 :<https://www.semanticscholar.org/paper/Le-syst%C3%A8me-cholinergique-central%3A-un-acteur-du-de-Bordet/74fa004c4ea1215bc74a475857f1507c94565b23> Synapse cholinergique. R Bordet Le système cholinergique central.

Anonyme27:https://www.researchgate.net/figure/2-Schema-simplifie-de-la-chaine-respiratoire-et-de-la-synthese-dATP-par-phosphorylation_fig11_348199009

Anonyme 28:<https://www.semanticscholar.org/paper/Esp%C3%A8ces-r%C3%A9actives-de-l%E2%80%99oxyg%C3%A8ne-et-stress-oxydant-Migdal-Serres/23d98af38237cf3ae27c948d46b24fb479931dcb#extracted>

Anonyme 29 :https://i.skyrock.net/5396/80355396/pics/3042272197_1_7_LKhSh66J.jpg

Anonyme 30 :<https://www.passeportsante.net/DocumentsProteus/images/tableau-alzheimer-librex.jpg>

Anonyme 31 :<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2017.00327/full>