

**UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE DE LILLE**  
**FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE**

Année de soutenance : 2018

N°:

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

Présentée et soutenue publiquement le 23 Novembre 2018

Par César FEVRIER

Né le 11 MAI 1992 à Villeneuve d'Ascq – France

Associations entre la maladie d'Alzheimer et les maladies parodontales :  
Revue systématique de la littérature.

**JURY**

Président :

Monsieur le Pr Guillaume PENEL

Assesseurs :

Madame le Dr Mathilde SAVIGNAT

Madame le Dr Cécile OLEJNIK

Madame le Dr Marie DUBAR

Président de l'Université	:	Pr. J-C. CAMART
Directeur Général des Services de l'Université	:	P-M. ROBERT
Doyen	:	Pr. E. DEVEAUX
Vice-Doyens	:	Dr. E. BOCQUET, Dr. L. NAWROCKI et Pr. G. PENEL
Responsable des Services	:	S. NEDELEC
Responsable de la Scolarité	:	M. DROPSIT

## **PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'U.F.R.**

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES :**

P. BEHIN	Prothèses
T. COLARD	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
E. DELCOURT-DEBRUYNE	Professeur Emérite Parodontologie
E. DEVEAUX	Dentisterie Restauratrice Endodontie <b>Doyen de la Faculté</b>
<b>G. PENEL</b>	Responsable du Département de <b>Biologie Orale</b>

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

K. AGOSSA	Parodontologie
T. BECAVIN	Dentisterie Restauratrice Endodontie
A. BLAIZOT	Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie Légale.
P. BOITELLE	Prothèses
<b>F. BOSCHIN</b>	Responsable du Département de <b>Parodontologie</b>
<b>E. BOCQUET</b>	Responsable du Département d' <b>Orthopédie Dento-Faciale</b>
<b>C. CATTEAU</b>	Responsable du Département de <b>Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie Légale.</b>
A. de BROUCKER	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
M. DEHURTEVENT	Prothèses
T. DELCAMBRE	Prothèses
<b>C. DELFOSSE</b>	Responsable du Département d' <b>Odontologie Pédiatrique</b>
F. DESCAMP	Prothèses
A. GAMBIEZ	Dentisterie Restauratrice Endodontie
F. GRAUX	Prothèses
<b>P. HILDELBERT</b>	Responsable du Département de <b>Dentisterie Restauratrice Endodontie</b>
C. LEFEVRE	Prothèses
J.L. LEGER	Orthopédie Dento-Faciale
M. LINEZ	Dentisterie Restauratrice Endodontie
G. MAYER	Prothèses
<b>L. NAWROCKI</b>	Responsable du Département de <b>Chirurgie Orale</b> Chef du Service d'Odontologie A. Caumartin - CHRU Lille
C. OLEJNIK	Biologie Orale
P. ROCHER	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
L. ROBBERECHT	Dentisterie Restauratrice Endodontie
<b>M. SAVIGNAT</b>	Responsable du Département des <b>Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux</b>
T. TRENTESAUX	Odontologie Pédiatrique
<b>J. VANDOMME</b>	Responsable du Département de <b>Prothèse</b>

### ***Réglementation de présentation du mémoire de Thèse***

Par délibération en date du 29 octobre 1998, le Conseil de la Faculté de Chirurgie Dentaire de l'Université de Lille a décidé que les opinions émises dans le contenu et les dédicaces des mémoires soutenus devant jury doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'ainsi aucune approbation, ni improbation ne leur est donnée.

# **Remerciements**

**Aux membres du Jury,**

## **Monsieur le Professeur Guillaume PENEL**

**Professeur des Universités – Praticien Hospitalier**

*Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale*

*Département Biologie Orale*

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur en Odontologie de l'Université René DESCARTES (Paris V)

Certificat d'Etudes Supérieures d'Odontologie Chirurgicale

Habilitation à Diriger des Recherches

Vice-Doyen Recherche de la Faculté de Chirurgie Dentaire

Responsable du Département de Biologie Orale

*Il m'importait que vous incombent la présidence de ma thèse.*

*Certes pour votre expertise, mais également pour vous remercier de la justesse de votre enseignement, qui me laisse entrevoir avec davantage de sérénité mon avenir professionnel.*

*J'ai eu pour vous la plus grande estime durant mes années d'études.*

*Je vous en sais gré et vous témoigne tout mon respect.*

## **Madame le Docteur Mathilde SAVIGNAT**

**Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD**

*Section Réhabilitation Orale*

*Département Sciences Anatomiques*

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur en Odontologie de l'Université Lille

Master Recherche Biologie Santé – Spécialité Physiopathologie et Neurosciences

Responsable du Département des Sciences Anatomiques

*C'est une réelle joie de vous compter au sein de mon jury de thèse.  
Mes monitorats en occlusodontie puis récemment en anatomie cervico-céphalique en  
disent assez sur le fait vous avez réussi à me séduire par l'intermédiaire de ces deux  
disciplines.  
Vous incarnez la faculté dans ce qu'elle a de plus beau à offrir aux étudiants qui en  
foulent les couloirs.*

*Recevez l'expression de ma gratitude et de ma plus profonde reconnaissance.*

**Madame le Docteur Cécile OLEJNIK**

**Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD**

*Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale*

*Département Biologie Orale*

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur en Odontologie de l'Université de Lille

*Veillez recevoir mes sincères remerciements pour avoir accepté de siéger parmi les  
jurés en ce jour.*

*Je ne vous conçois que le sourire aux lèvres, empli de bienveillance.*

*Ce fut un plaisir de m'entretenir avec vous tout au long de mon cursus hospitalo-  
universitaire.*

*Soyez assurée de ma plus grande estime à votre égard.*

## **Madame le Docteur Marie DUBAR**

**Assistante Hospitalo-Universitaire des CSERD**

*Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale*

*Département Parodontologie*

Docteur en Chirurgie Dentaire

Spécialiste qualifiée en médecine bucco-dentaire

Certificat d'Études Supérieures de parodontologie

Master recherche Biosciences et Ingénierie de la santé – spécialité biotechnologies moléculaires et bio-ingénierie physiopathologie et thérapeutique

*Si notre rencontre s'est faite récemment, elle n'en est pas moins une des plus belles et prolifiques de mes études. En témoignent votre disponibilité, vos conseils avisés mais surtout votre implication sans faille.*

*Je souhaite à quiconque aspire à présenter une thèse de pouvoir jouir d'un tel investissement et de cette rigueur qui force l'admiration.*

*Il n'est pas aisé de laisser transparaître par écrit ma reconnaissance, mais soyez assurée de son authenticité. Je n'oublierai pas les efforts qui ont été les vôtres.*

*Si l'issue de votre thèse ne souffre d'aucune incertitude, permettez-moi d'espérer qu'elle se déroule comme vous le souhaiterez, et que votre avenir soit aussi lumineux que possible.*

*Je vous souhaite le meilleur pour en avoir bénéficié sous votre égide.*



# Table des matières

Introduction.....	14
1. Partie I : La maladie d'Alzheimer.....	15
1.1. Définition.....	15
1.2. Épidémiologie.....	16
1.2.1. Prévalence et incidence.....	16
1.2.2. Les facteurs de risque.....	17
1.3. Physiopathologie.....	17
1.3.1. Les plaques amyloïdes.....	18
1.3.2. Les dégénérescences neurofibrillaires.....	20
1.3.3. Progression de la maladie.....	22
1.4. Manifestations cliniques.....	23
1.5. Traitements.....	23
1.5.1. Traitements médicamenteux.....	23
1.5.2. Traitements non médicamenteux.....	24
2. Partie II : Les maladies parodontales.....	26
2.1. Les parodontites.....	26
2.1.1. Définition.....	26
2.1.2. Épidémiologie.....	26
2.1.2.1. Prévalence et incidence.....	26
2.1.2.2. Étiologie primaire et facteurs de risque.....	27
2.1.2.2.1. Le facteur étiologique.....	27
2.1.2.2.2. Les facteurs de risques associés aux maladies parodontales.....	28
2.1.2.2.2.1. Les facteurs non modifiables.....	28
2.1.2.2.2.2. Les facteurs modifiables.....	28
2.1.3. Physiopathologie.....	29
2.1.4. Manifestations cliniques.....	30
2.1.4.1. Aspects cliniques.....	30
2.1.4.2. Aspects radiologiques.....	31
2.1.5. Traitements.....	31
2.2. Influences des maladies parodontales sur les pathologies systémiques.....	32
2.2.1. Translocation bactérienne.....	32

2.2.2. Réaction inflammatoire locale et systémique.....	34
2.2.3. Réaction immunitaire.....	36
3. Partie III : Maladie d'Alzheimer et maladies parodontales : Revue systématique de la littérature.....	39
3.1. Contexte.....	39
3.2. Objectifs.....	41
3.3. Matériel et méthodes.....	41
3.3.1. Critères d'inclusion.....	41
3.3.2. Méthodes de recherche des études.....	42
3.3.3. Collecte des données et analyse.....	44
3.3.4. Qualité des études incluses.....	44
3.4. Tableaux de synthèse des résultats des études.....	45
3.5. Résultats.....	67
3.6. Discussion.....	73
3.6.1. Les limites de cette revue de littérature.....	77
3.7. Conclusion de la revue de littérature.....	79
Conclusion.....	80
Table des illustrations.....	82
Références bibliographiques.....	83
Annexes.....	90
Annexe 1 : Score MMSE (1999).....	90
Annexe 2 : Critères NINCDS-ADRDA.....	91
Annexe 3 : Échelle Clinique de démence (CDR) – Hughes (1982).....	92
Annexe 4 : Critères ICD-9-CM.....	93
Annexe 5 : Critères DSM.....	93
Annexe 7 : Indice de Plaque (PI) – Silness et Løe (1964).....	94
Annexe 8 : Indice d'O'Leary (1972).....	94
Annexe 9 : Indice CPITN.....	95
Annexe 10 : Grade des recommandations et niveau de preuve scientifique.....	96
Annexe 11 : Indice CAOD.....	96
Annexe 12 : GDS : Global Deterioration Scale.....	97
Annexe 13 : The clock draw test (CDT) ou Test de dessin de l'horloge (TDC) et le mini-Cog.....	99

Annexe 14 : Test ELISA.....	99
Annexe 15 : Classification de Page et EKE (2007).....	99
Annexe 16 : Questionnaire de Pfeffer.....	100
Annexe 17 : Gradient des critères de parodontites chroniques d'Holtfreter (2015).....	101

# Introduction

La maladie d'Alzheimer, au même titre que les maladies parodontales, constitue un réel enjeu de santé publique. Il y a dès lors de fortes répercussions économiques dans la mesure où chacune de ces deux pathologies concerne une part significative de la population de notre pays.

Il est admis par la communauté scientifique que des liens biologiques existent entre les pathologies parodontales et des maladies systémiques telles que les maladies cardiovasculaires, le diabète ou encore la polyarthrite rhumatoïde. Ainsi, les maladies parodontales peuvent influencer l'état de santé général des patients.

Des études épidémiologiques et biologiques (*in vitro*, *in vivo*) concernant les influences des maladies parodontales sur les maladies neurodégénératives et notamment la maladie d'Alzheimer ont commencé à apparaître depuis quelques années.

L'objectif de ce travail est d'analyser, au travers d'une revue de la littérature, l'état des connaissances actuelles de l'association éventuelle entre la maladie d'Alzheimer et les maladies parodontales. Les deux premières parties seront consacrées à une présentation brève des deux pathologies. La troisième partie exposera les données actuelles, épidémiologiques, biologiques et cliniques de la littérature.

# 1. Partie I : La maladie d'Alzheimer

Les maladies neurodégénératives sont des pathologies chroniques invalidantes à évolution lente et discrète. Elles se caractérisent par une destruction neuronale progressive d'une région précise du système nerveux central, de la moelle épinière ou encore des nerfs périphériques. Les troubles induits par ces maladies sont variés et peuvent être d'ordre cognitivo-comportemental, sensoriel et moteur.

Dans ce travail de thèse, nous avons décidé de nous intéresser à une pathologie neurodégénérative en particulier : la maladie d'Alzheimer.

## 1.1. Définition

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative caractérisée par une perte progressive de la mémoire et de certaines fonctions cognitives. Les conséquences de cette pathologie amènent à des dépendances physique, sociale et intellectuelle majeures ayant des répercussions sur la qualité de vie du malade et de son entourage.

Les troubles mnésiques, comme l'amnésie (perte partielle ou totale de la mémoire) forment le symptôme le plus fréquent de cette pathologie.

Cependant, afin de pouvoir évoquer un diagnostic de maladie d'Alzheimer, d'autres symptômes doivent y être associés tels que :

- La perte de la faculté de s'exprimer ou de comprendre le langage : aphasie
- Des difficultés à effectuer des gestes concrets: apraxie
- Des troubles de la reconnaissance des visages, des objets ou des sons : agnosie
- Ou encore la perte de la capacité à adapter son comportement à un contexte donné (des fonctions exécutives). (1)

La prise en charge globale et pluridisciplinaire de la maladie d'Alzheimer est devenue un enjeu de santé publique en France comme peuvent le souligner le plan Alzheimer (2008 et 2012) et le plan maladies neurodégénératives (2014-2019).

Le plan Alzheimer (2008-2012) fait de la prise en charge des malades et de leur entourage une priorité tout en améliorant l'organisation du système médico-social les entourant.

Le plan maladies neurodégénératives (2014-2019) amène quant à lui, la volonté d'améliorer le diagnostic ainsi que le développement et la coordination de la recherche tant au niveau de la maladie d'Alzheimer que d'autres pathologies neurodégénératives.

## **1.2. Épidémiologie**

### **1.2.1. Prévalence et incidence**

La maladie d'Alzheimer est la plus fréquente des maladies neurodégénératives.

En France en 2014, selon l'institut de veille sanitaire, 1 200 000 personnes auraient été atteintes par cette pathologie ou une maladie apparentée (pathologie présentant les mêmes symptômes que la maladie d'Alzheimer) mais seulement 750 000 malades auraient été diagnostiqués. (1) (2)

Les 2 plans évoqués préalablement tentent notamment de réduire ce nombre de malades non diagnostiqués.

Environ 2 fois plus fréquente chez les femmes, la prévalence de la pathologie augmente exponentiellement entre 65 et 85 ans et double environ tous les 5 ans jusqu'à atteindre 30 % de la population après 85 ans.

Cette prévalence est donc en constante augmentation. Cet état peut être expliqué par le vieillissement de la population et les progrès réalisés dans le diagnostic de la maladie.

De plus, le nombre de nouveaux cas est estimé à plus de 225 000 personnes chaque année avec une incidence qui varie de 2 ‰ chez les 40-64 ans à 60 ‰ chez les 65 ans et plus. (3) (4)

## 1.2.2. Les facteurs de risque

La maladie d'Alzheimer est une pathologie multifactorielle où sont retrouvés les facteurs de risque suivants :

- L'âge : principal facteur de risque avéré
- Le sexe : les femmes étant plus atteintes que les hommes
- Les antécédents familiaux de maladie d'Alzheimer
- L'allèle ε4 situé sur le chromosome 19 de l'apolipoprotéine E : cet allèle est impliqué dans la synthèse d'un peptide intervenant dans la formation des plaques séniles (cf paragraphe sur la physiopathologie). La présence d'un ou deux allèles ε4 multiplie respectivement le risque de maladie d'Alzheimer par 2 et par 15.
- Le syndrome de Down (trisomie 21)
- Un antécédent de traumatisme crânien grave/des microtraumatismes répétés
- Les facteurs de risque vasculaire : hypertension artérielle, diabète de type II, hypercholestérolémie, cardiopathie ischémique, tabac
- Un faible niveau socio-culturel. (1) (5) (6)

## 1.3. Physiopathologie

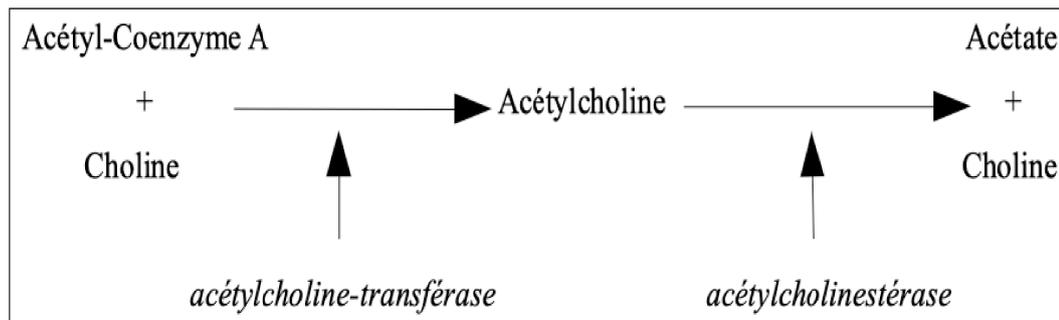
La maladie d'Alzheimer est caractérisée par une atrophie corticale avec dégénérescence neuronale. Cette dernière est provoquée par l'apparition de deux types de lésions cérébrales :

- Les plaques amyloïdes
- Les dégénérescences neurofibrillaires.

Avec pour conséquences :

- Une angiopathie amyloïde : accumulation de dépôts amyloïdes dans les vaisseaux cérébraux
- Un déficit de la neuromédiation (cholinergiques, sérotoninergiques, noradrénergiques, glutamatergiques).

Sur le plan neurochimique, la synthèse de l'acétylcholine (neurotransmetteur notamment impliqué dans la mémoire et l'apprentissage au niveau du SNC) se fait à partir de l'acétyl-coenzyme A et de choline et est facilitée par une enzyme : l'*acétylcholine-transférase*. L'acétylcholine est par la suite hydrolysée par l'*acétylcholinestérase* en acétate et choline.



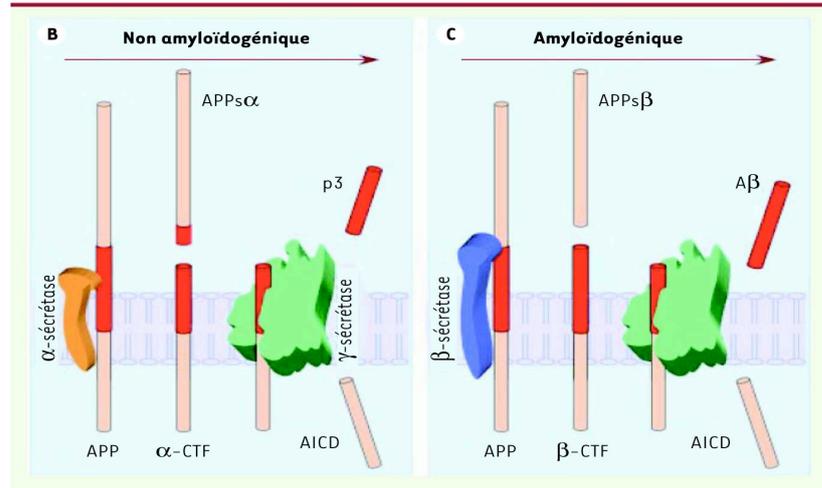
**Illustration 1 : Métabolisme de l'acétylcholine** (illustration personnelle)

Dans la maladie Alzheimer, il existe un déficit marqué en *acétylcholine-transférase* et en acétylcholine dans le cortex, dû à la perte de neurones cholinergiques situés à la base du cerveau et projetant sur le cortex.

De plus, le neurotransmetteur glutamate est hyper-activé par un processus pathologique de neurotoxicité (excitotoxicité) excitant alors les récepteurs NMDA (N-Méthyl-D-Aspartate) et entraînant ainsi la destruction du neurone. (6) (7)

### 1.3.1. Les plaques amyloïdes

Également appelées plaques séniles, les plaques amyloïdes sont formées de l'agrégation extracellulaire de dépôts de peptides A $\beta$ -amyloïde et de l'apolipoprotéine E4 (après oxydation). Dans les conditions physiologiques, la protéine APP (Amyloid Protein Precursor), présente à la surface des neurones, est clivée par l'enzyme  $\alpha$ -sécrétase. Cela libère une protéine soluble ne s'accumulant pas au niveau cérébral : APP $\alpha$  et produit un fragment transmembranaire :  $\alpha$ -CTF. Ce clivage est dit non-amyloïdogénique et est majoritaire dans les cas non pathologiques.

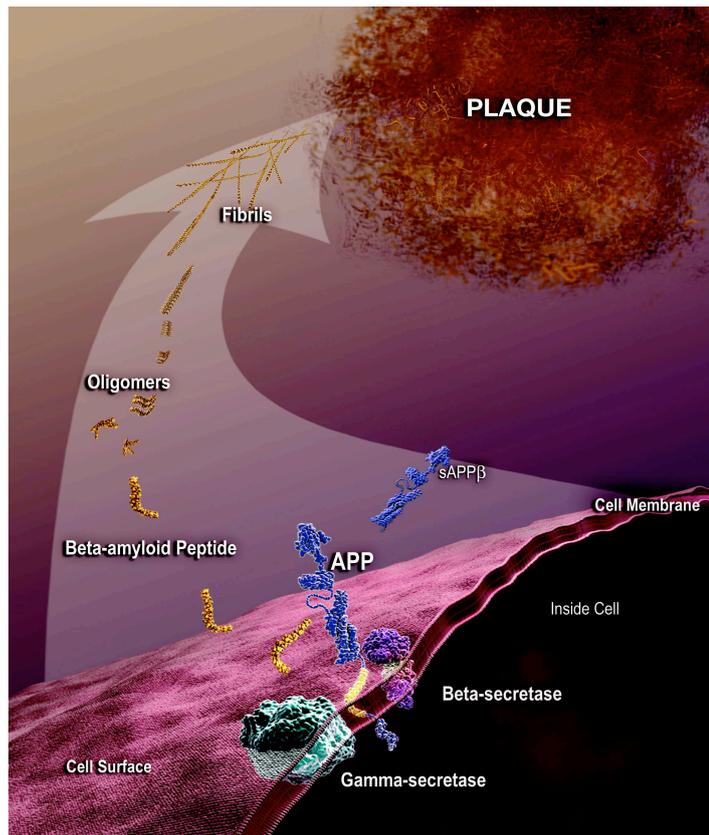


**Illustration 2 : Métabolisme du peptide A $\beta$ -amyloïde (8)**

Dans la maladie d'Alzheimer, le clivage majeur de la protéine APP est dit amyloïdogénique. Il implique le clivage de la protéine APP par une autre enzyme : la  $\beta$ -sécrétase. Cette enzyme libère un fragment soluble (différent de celui libéré par l'enzyme  $\alpha$ -sécrétase) : APPs $\beta$  et produit un fragment transmembranaire :  $\beta$ -CTF.

Par la suite, l'enzyme  $\gamma$ -sécrétase clive les CTF produits par les deux voies (non-amyloïdogénique et amyloïdogénique), libérant le peptide p3 à partir de  $\alpha$ -CTF et le peptide A $\beta$ -amyloïde à partir de  $\beta$ -CTF.

Le peptide A $\beta$ -amyloïde de la voie amyloïdogénique s'agrège alors sous forme de fibrilles insolubles qui forment les plaques séniles. (8)



*Illustration 3 : Formation des plaques séniles (9)*

Cependant, il est à noter que le peptide amyloïde  $A\beta$  a néanmoins d'importantes fonctions physiologiques et qu'il ne devrait être considéré comme toxique que lorsque sa production est excessive et sa dégradation déséquilibrée. Ce dernier ne nécessite donc pas une éradication pour éviter la démence comme la maladie d'Alzheimer.

Les niveaux physiologiques du peptide amyloïde  $A\beta$  ont en effet pour fonctions :

- Le contrôle physiologique de l'activité synaptique
- La protection contre une libération excessive de glutamate.

Ainsi ils peuvent même être cruciaux pour la survie des cellules neuronales. (10)

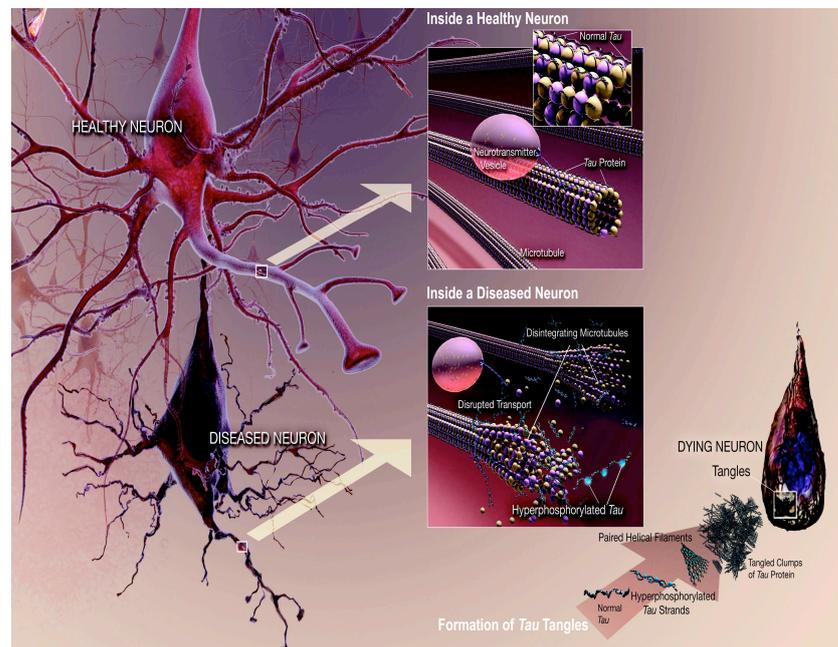
### **1.3.2. Les dégénérescences neurofibrillaires**

Lorsqu'un neurone communique avec un autre, un signal va du corps du neurone (soma) à la synapse pour transférer l'information. Ce signal passe à travers le squelette du neurone constitué de microtubules. Ces microtubules sont stabilisés par la protéine Tau. Cette dernière possède donc un rôle important dans le transport axonal.

Dans la maladie d'Alzheimer, la protéine Tau devient anormalement phosphorylée ; elle se désagrège, se détache des microtubules et forme des faisceaux de neurofilaments en hélice enroulés les uns autour des autres. L'accumulation intracytoplasmique de ces neurofilaments constitue alors la dégénérescence neurofibrillaire.

Ainsi, le squelette du neurone se dissocie car il n'est plus maintenu. La communication neuronale n'est plus efficace et les neurones dégèrent aboutissant à terme à la mort de ce dernier.

Les dégénérescences neurofibrillaires ne sont pas spécifiques de la maladie d'Alzheimer. Ces lésions sont également retrouvées dans d'autres pathologies neurodégénératives. Cependant, leur association à une pathologie amyloïde (plaques séniles) et leur distribution topographique dans le cerveau sont spécifiques et reflètent un mécanisme particulier à la maladie d'Alzheimer. (6) (11)



**Illustration 4 : La dégénérescence neurofibrillaire (12)**

### 1.3.3. Progression de la maladie

Les plaques séniles et les dégénérescences neurofibrillaires n'ont pas les mêmes progressions au cours du temps.

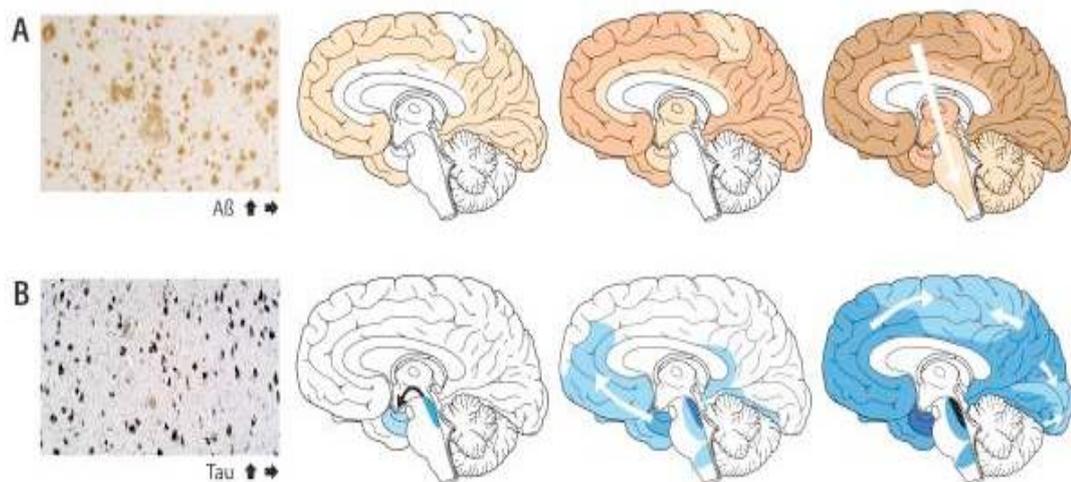
Les plaques séniles se propagent d'abord dans le cortex, puis atteignent la région appelée hippocampe (essentielle à la mémoire et à l'apprentissage) et se propagent ensuite à l'ensemble du cerveau par un mouvement centripète.

Leurs progressions ne sont pas liées aux symptômes de la maladie.

Les dégénérescences neurofibrillaires se développent d'abord dans l'hippocampe ; elles se propagent ensuite par un mouvement centrifuge à l'ensemble du cerveau.

On observe alors une atrophie du cerveau ce qui provoque un dysfonctionnement global.

Les symptômes de la maladie sont en lien avec ce schéma ; débutant par les troubles de la mémoire puis des troubles du langage, de la reconnaissance et finalement l'incapacité d'effectuer des gestes du quotidien. (11)



*Illustration 5 : Progression cérébrale du peptide A $\beta$ -amyloïde (A) et de la protéine Tau (B) au cours du temps (13)*

## **1.4. Manifestations cliniques**

Les prémices de la maladie d'Alzheimer sont souvent insidieuses, à peine perceptibles par l'entourage. Les symptômes de la pathologie évoluent progressivement dans le temps et de manière variable d'un individu à un autre. Le schéma évolutif de ces derniers se décomposent ainsi (6) (7) :

Le syndrome démentiel débute souvent par les troubles de la mémoire des faits récents, de l'attention, du langage, des fonctions exécutives et des désorientations temporelles puis spatiales.

Progressivement, la maladie évolue vers le syndrome aphaso-apraxo-agnosique. Les patients perdent alors significativement leur autonomie, et l'ensemble des fonctions cognitives s'altère ; le tout associé à des troubles psycho-comportementaux.

En phase terminale, l'aggravation progressive conduit à des troubles psycho-comportementaux majeurs. Des symptômes neurologiques apparaissent : hypertonies, myoclonies et crises d'épilepsie, libération des réflexes archaïques et crises convulsives. La perte d'autonomie est complète. La mort survient dans un état grabataire après une durée d'évolution moyenne de 7 à 10 ans.

## **1.5. Traitements**

Il n'existe actuellement aucun médicament capable de guérir la maladie d'Alzheimer. Les traitements actuels ne permettent que d'améliorer la qualité de vie des malades.

### **1.5.1. Traitements médicamenteux**

Quatre médicaments ont une autorisation de mise sur le marché (AMM) afin de traiter certains symptômes du malade mais ils n'empêchent pas la progression de la maladie. (14)

Les médicaments anti-cholinestérasiques indiqués dans les stades légers à modérément sévères sont :

- Le Donépézil (Aricept)
- La Rivastigmine (Exelon)
- La Galantamine (Réminyl).

Ces trois premières molécules agissent sur la voie cholinergique, ce sont des inhibiteurs de l'*acétylcholinestérase*. Ils empêchent donc la dégradation de l'acétylcholine et permettent ainsi d'augmenter sa quantité au niveau de la synapse.

Le médicament modulateur (antagoniste non compétitif) des récepteurs NMDA indiqué dans les formes modérément sévères à sévères :

- La Mémantine (Ebixa).

La molécule Mémantine agit sur la voie du glutamate en bloquant les récepteurs NMDA pour contrer la destruction neuronale.

Un effet positif avéré de ces quatre médicaments a été démontré sur la cognition à court terme malgré l'apparition d'effets indésirables pouvant nécessiter l'arrêt du traitement : troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), cardiovasculaires (bradycardie, HTA), céphalées, perte de poids...

Cependant, selon un arrêté publié au «Journal officiel», le gouvernement a décidé de dérembourser les traitements anti-démenciels contre l'avis de la majorité des spécialistes. Ces quatre médicaments ne sont donc plus remboursés depuis le 1<sup>er</sup> Aout 2018 car jugés insuffisamment efficaces et potentiellement risqués.

### **1.5.2. Traitements non médicamenteux**

Les prises en charge non pharmacologiques : prise en charge psychologique, orthophonie, kinésithérapie, ostéopathie, ergothérapie, psychomotricité... peuvent aider à stimuler les capacités cognitives et motrices du malade, et également à atténuer l'anxiété, le stress et les changements d'humeur. De plus, par des techniques de communications adaptées, l'adaptation de l'environnement, la stimulation de manière

proportionnée des capacités restantes, cognitives, sensorielles, motrices, l'attitude de l'entourage (aidants familiaux et professionnels de santé) influencent considérablement le quotidien du malade. (6) (7) (15)

Depuis octobre 2017, en supplément de cette prise en charge non médicamenteuse, des ateliers d'éducation thérapeutique ont été lancés par l'association France Alzheimer et le CHU de Lille. L'objectif de ces ateliers est double : que les patients s'adaptent à leur maladie et deviennent les acteurs de leur santé/qualité de vie.

## **2. Partie II : Les maladies parodontales**

Les maladies parodontales sont définies comme étant des pathologies infectieuses d'origine bactérienne, à composante inflammatoire. Elles se caractérisent par une inflammation gingivale et affectent les tissus de soutien dentaires superficiels dans le cas des gingivites, et superficiels et profonds dans le cas des parodontites.

Nous avons décidé de nous intéresser en particulier aux parodontites puisque le lien évoqué entre les deux pathologies les concerne principalement.

### **2.1. Les parodontites**

#### **2.1.1. Définition**

Les parodontites sont caractérisées par une destruction progressive des tissus de soutien de la dent (fibromuqueuse gingivale, cément, desmodonte, os alvéolaire) due à une contamination par des bactéries pathogènes (micro-organismes Gram - principalement) et à la présence d'une réponse immuno-inflammatoire inadéquate face à l'agression bactérienne. Les lésions tissulaires des parodontites sont, contrairement aux gingivites, irréversibles. (16) (17)

#### **2.1.2. Épidémiologie**

##### **2.1.2.1. Prévalence et incidence**

Un programme intitulé « santé parodontale et facteurs de risque associés » a été mis en place par l'Union Française de Santé Bucco-Dentaire (UFSBD) dans le but d'établir une estimation de la prévalence nationale des maladies parodontales de l'adulte.

En se basant sur la classification internationale des maladies parodontales (Armitage, 1999 (18)), les résultats ont montré que 78 % des sujets de cette étude étaient atteints d'une parodontite chronique légère, 18 % d'une parodontite chronique modérée et 4 % d'une parodontite chronique sévère.

Ainsi, 50 % des adultes en France présenteraient un problème de perte d'attache dû à une maladie parodontale. (19)

D'après une autre étude : ICSII réalisée par l'ADF (Association Dentaire Française) sous l'égide de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) : plus de 80 % de la population française entre 35 et 44 ans souffrirait de maladies parodontales (comprenant les gingivites). (20)

### 2.1.2.2. Étiologie primaire et facteurs de risque

Les parodontites sont des maladies multifactorielles dont le déclenchement et la progression sont sous la dépendance de facteurs de risque.

#### 2.1.2.2.1. Le facteur étiologique

- Les bactéries parodontopathogènes

D'après les études de Socransky, il existe au sein du biofilm dentaire différentes alliances bactériennes qu'il nomme « complexes ».

Ces bactéries anaérobies à gram négatifs, dites parodontopathogènes ne produisent pas ou peu d'effets si elles sont isolées. En effet, c'est leur accumulation et leur coopération au sein du biofilm infra-gingival qui, si l'hôte est susceptible, initieraient la destruction parodontale. (21) (22)

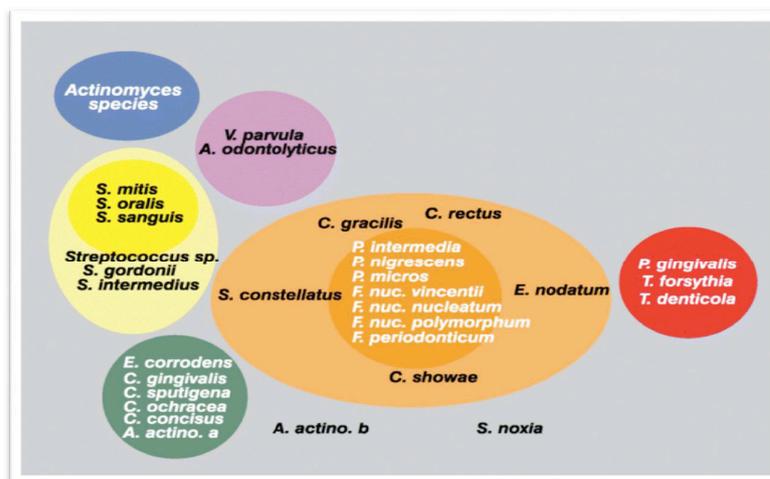


Illustration 6 : Complexes bactériens de Socransky et Haffajee (21)

Plus récemment, est apparu le terme de dysbiose microbienne dans les maladies parodontales, induisant la notion d'un déséquilibre dans la composition des bactéries au sein des biofilms. Ainsi, toute modification du microbiote buccal induit ce déséquilibre, en partie, à l'origine de la dérégulation de la réponse immunitaire de l'hôte aboutissant à une inflammation chronique des muqueuses et à la destruction des tissus parodontaux. (23)

#### **2.1.2.2.2. Les facteurs de risques associés aux maladies parodontales**

##### **2.1.2.2.2.1. Les facteurs non modifiables**

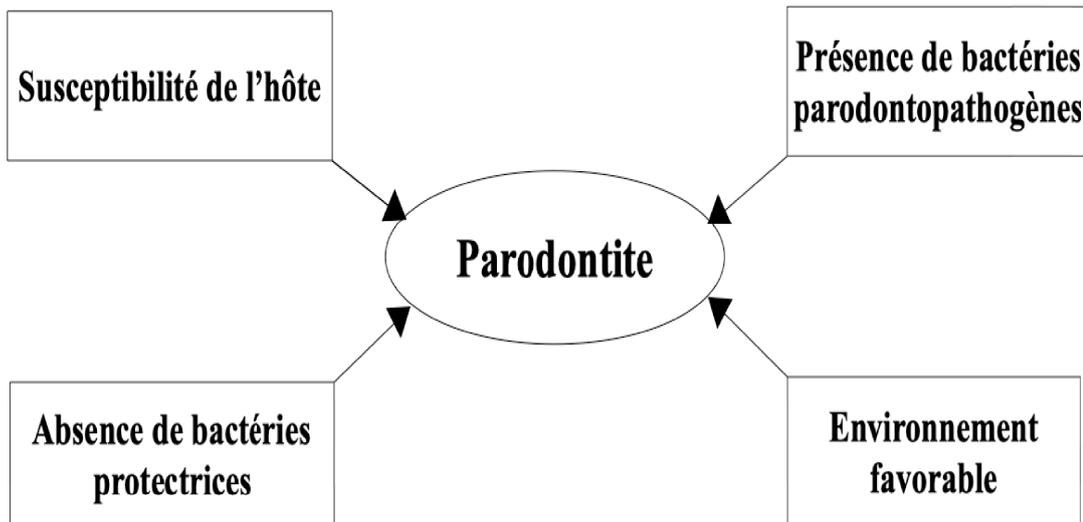
- L'âge : diminution des défenses immunitaires et effet cumulatif des épisodes de progression
- Le sexe : les hommes étant plus atteints que les femmes
- L'origine ethnique
- La génétique : transmission familiale, les maladies génétiques : syndrome de Down, neutropénie cyclique congénitale, syndrome de Papillon-Lefèvre, syndrome de Chédiak-Higashi...

##### **2.1.2.2.2.2. Les facteurs modifiables**

- Une consommation tabagique : principal facteur de risque : modifications vasculaires, cellulaires et de la cicatrisation tissulaire
- Un diabète non contrôlé : autre principal facteur de risque : état d'hyperglycémie et hyperlipidémie constituant un état inflammatoire chronique
- Certaines autres maladies systémiques : infectieuses, immunitaires, endocriniennes, hématologiques, oncologiques
- Un faible statut socio-économique : niveau d'éducation/faibles revenus
- Le stress : une résistance inadaptée
- Les déficits nutritionnels
- Les addictions. (24)

### 2.1.3. Physiopathologie

D'après Socransky et Haffajee en 1992, quatre conditions doivent être réunies simultanément pour déclencher la destruction des tissus parodontaux : la susceptibilité de l'hôte, la présence de bactéries parodontopathogènes, l'absence de bactéries protectrices et un environnement favorable. (25)



*Illustration 7 : Modèle étiopathogénique de Socransky et Haffajee (illustration personnelle) (22)*

En effet, c'est le déséquilibre entre les réactions de défense de l'hôte face à l'agression bactérienne qui engendre une réponse inflammatoire exacerbée voire disproportionnée et dans le cas de la parodontite, on observe alors :

Une destruction tissulaire irréversible : une alvéolyse et une rupture de l'attache épithélio-conjonctive (AEC) engendrant la formation d'une poche parodontale sont retrouvées. La rupture de l'AEC laisse une partie de cément exposé qui sera infiltré par les bactéries ainsi que par leurs endotoxines.

L'apparition d'une récession parodontale ou d'une poche parodontale : il s'agit d'un approfondissement du sillon gingivo-dentaire provoqué par la migration apicale de l'AEC et par l'alvéolyse.

Un infiltrat lympho-plasmocytaire : c'est un ensemble de cellules issues de la réaction inflammatoire non spécifique puis spécifique (plasmocytes, lymphocytes). Ce sont les témoins de l'adaptation de l'individu à un contexte bactérien non spécifique engendrant une réaction inflammatoire spécifique.

L'épithélium de poche : il tapisse la poche parodontale, il est aminci et ulcéré.

Des bactéries intra-tissulaires : les bactéries du biofilm sous-gingival ont la capacité de s'infiltrer dans le ciment radiculaire ou dans le tissu gingival de la poche pour échapper aux cellules de défense de l'hôte. Elles vont alors échapper aux mécanismes de phagocytose et pouvoir libérer des enzymes ou toxines contre les cellules de l'immunité.

## **2.1.4. Manifestations cliniques**

### **2.1.4.1. Aspects cliniques**

Lors de l'examen clinique, la parodontite peut se manifester par :

- Une inflammation gingivale chronique : avec altération de la couleur, de la texture, de la consistance et du niveau marginal gingival
- Une perte d'attache sous forme de récession et/ou de poche parodontale : signe pathognomonique de la parodontite
- Un saignement au sondage des poches
- Une réduction de la résistance au sondage des tissus marginaux
- Une atteinte des furcations radiculaires
- Une augmentation de la mobilité
- La présence importante et fréquente de plaque et de tartre sous-gingivaux
- La présence fréquente de facteurs locaux aggravants : restaurations débordantes, altérations fonctionnelles occlusales...

### **2.1.4.2. Aspects radiologiques**

Lors de l'examen radiologique, la parodontite peut se manifester par :

- Une alvéolyse : globalement horizontale car l'évolution est lente
- Des alvéolyses angulaires en regard des sites très actifs
- Une lamina dura floue en période d'activité
- Des septa alvéolaires flous
- Du tartre sous-gingival.

La présence simultanée d'un maximum de ces symptômes permet d'établir le diagnostic de « parodontite ». Ils peuvent être plus ou moins présents et à des degrés de sévérité différents. (26)

### **2.1.5. Traitements**

Le premier objectif du traitement de la parodontite est d'arrêter le processus de destruction des tissus parodontaux et de prévenir une perte d'attache supplémentaire. Ainsi, le but sera d'éliminer l'inflammation pour créer des conditions qui favoriseront une réponse tissulaire et une réparation/régénération (gain d'attaches, gain osseux, réduction de la profondeur des poches parodontales et des mobilités...).

La base du traitement est constituée par :

- La réduction de la masse bactérienne via un programme de mise en place d'une hygiène bucco-dentaire rigoureuse
- L'élimination du tartre et la désorganisation des biofilms des poches parodontales par des détartrages aux instruments manuels et ultrasonores
- L'élimination ou le contrôle des facteurs de risque modifiables et facteurs locaux aggravants
- L'utilisation, si nécessaire, d'antiseptiques et antibiotiques.

Le traitement standard des parodontites est donc dans un premier temps un traitement anti-infectieux non chirurgical dit « à l'aveugle ». (26) (27) (28)

## 2.2. Influences des maladies parodontales sur les pathologies systémiques

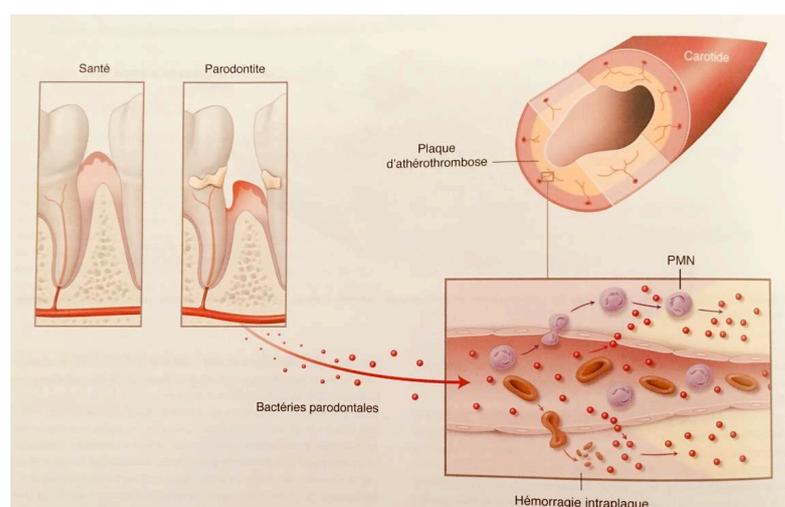
Ces dernières années, un intérêt grandissant est apparu concernant le potentiel d'influence des maladies parodontales sur les pathologies systémiques telles que les maladies cardiovasculaires, le diabète ou encore la polyarthrite rhumatoïde. (29)

Trois mécanismes reliant les infections parodontales aux effets systémiques secondaires ont été proposés. Nous allons dans cette partie les présenter en prenant exemple sur les pathologies les plus décrites dans la littérature :

### 2.2.1. Translocation bactérienne

Les bactéries parodontales peuvent échapper aux différents systèmes de défense (non spécifiques ou spécifiques) et rejoindre la circulation sanguine systémique pouvant ainsi provoquer une bactériémie transitoire. En effet, les micro-organismes qui pénètrent dans le sang et circulent dans tout le corps sont généralement éliminés par le système réticulo-endothélial en quelques minutes. Cependant, si les micro-organismes disséminés trouvent des conditions favorables, ils peuvent se fixer sur un site donné et commencer à se multiplier après un certain temps. (30)

- Les pathologies cardiovasculaires

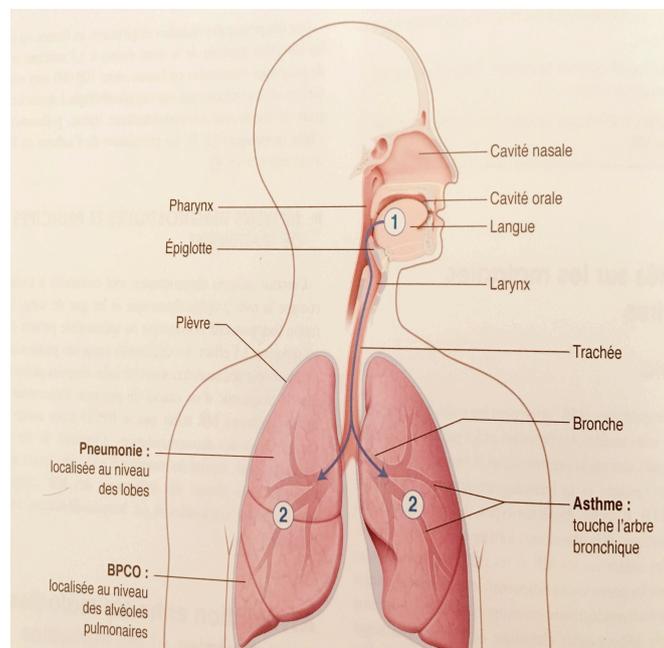


**Illustration 8 : Bactériémie induite par les parodontites au sein des plaques d'athérome carotidiennes (24)**

Ceci a été appuyé par l'étude de Figuro et ses collaborateurs, en 2011, qui a permis d'identifier la présence de bactéries parodontopathogènes au sein des plaques d'athérome (*Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* et *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*). (31)

- Les pathologies respiratoires

Le biofilm bactérien dentaire constitue un réservoir de pathogènes oraux créant un environnement favorable à la colonisation secondaire par des pathogènes respiratoires (pneumocoques). Ceux-ci vont se détacher dans les sécrétions orales et l'aspiration oropharyngée de bactéries vers les poumons va contaminer l'arbre respiratoire inférieur.



**Illustration 9: Mécanismes anatomopathologiques du lien entre les maladies respiratoires et les maladies parodontales**

1 : réservoirs de pathogènes oraux provoquant des infections pulmonaires.

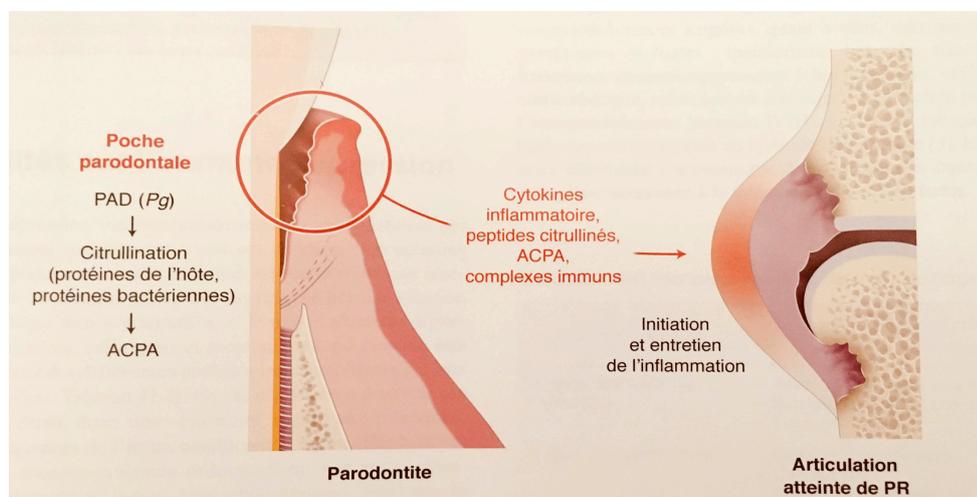
2 : changements cellulaires de l'épithélium respiratoire par des cytokines produites en réponse aux parodontopathogènes inhalés avec les bactéries respiratoires. (24)

De plus, la dissémination de bactéries parodontopathogènes (*Porphyromonas gingivalis* et *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*) au niveau pulmonaire entraînerait des infections. (31)

En effet, le parodonte peut servir de réservoir pour les infections respiratoires et les bactéries orales sont des isolats communs de la pneumonie d'aspiration et des abcès pulmonaires. (32) (33)

- La polyarthrite rhumatoïde (PR)

Le passage de bactéries d'origine parodontale notamment *Porphyromonas gingivalis* dans le sang favoriserait l'évolution de l'inflammation articulaire via une réaction inflammatoire locale et une réaction immunitaire (détaillées dans les paragraphes suivants). (34) (35)



**Illustration 10 : Rôle de la parodontite dans la pathogénie de la PR (24)**

### **2.2.2. Réaction inflammatoire locale et systémique**

Dans le cas des maladies parodontales, l'agression bactérienne des tissus du parodonte entraîne une réaction immuno-inflammatoire locale, se traduisant par la production de nombreux médiateurs de l'inflammation : cytokines pro-inflammatoires (interleukines, TNF- $\alpha$ ...), prostaglandines et chimiokines. Une fois libérés, ces différents médiateurs agissent non seulement au niveau des tissus parodontaux, mais peuvent entrer dans la circulation sanguine, induire et perpétuer des effets systémiques sur l'ensemble de l'organisme.

Ils génèrent ainsi des perturbations systémiques. (36) (37)

- Les pathologies cardiovasculaires

La production de médiateurs et marqueurs pro-inflammatoires favorise le développement de l'athérosclérose intervenant notamment dans la déstabilisation de la plaque et dans la formation du noyau lipidique pro-coagulant. (38)

- Les pathologies respiratoires

Les bactéries orales aspirées avec les pneumocoques influencent leur adhésion en stimulant la production de cytokines induisant des changements cellulaires de l'épithélium respiratoire. Une étude *in vivo* montre que *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* est la bactérie qui stimule le plus cette production de cytokines. (39)

Les cytokines et autres médiateurs de l'inflammation libérés lors de parodontites léseraient les tissus de revêtement du tractus et diminueraient ses mécanismes de défense.

En effet, les cytokines induites par les bactéries parodontales favorisent la production par les cellules de l'épithélium respiratoire de nouvelles cytokines ce qui permet un recrutement des cellules de l'inflammation (neutrophiles) sur le site pulmonaire. Ces neutrophiles produisent des enzymes hydrolytiques qui endommagent l'épithélium et le rendent plus vulnérable à la colonisation par les bactéries pathogènes. (40)

- Le diabète

L'élévation du taux de ces médiateurs pro-inflammatoires systémiques exacerbe la résistance à l'insuline et affecte négativement le contrôle glycémique. (41) Il est avéré que le traitement des parodontites améliore l'équilibre glycémique, avec un impact significatif sur le statut inflammatoire systémique. (36)

- La polyarthrite rhumatoïde

Le passage de cytokines pro-inflammatoires d'origine parodontale dans le sang favoriserait l'évolution de l'inflammation articulaire. (34) (35)

### 2.2.3. Réaction immunitaire

Les bactéries parodontales peuvent subvertir l'interaction avec les réponses immunitaires de l'hôte telles que les neutrophiles et le système du complément dans le but d'améliorer les conditions bactériennes. Ainsi, les neutrophiles surnuméraires ou surexprimés peuvent causer des dommages aux tissus collatéraux par la libération de substances inflammatoires et toxiques ou des enzymes dégradant les tissus.

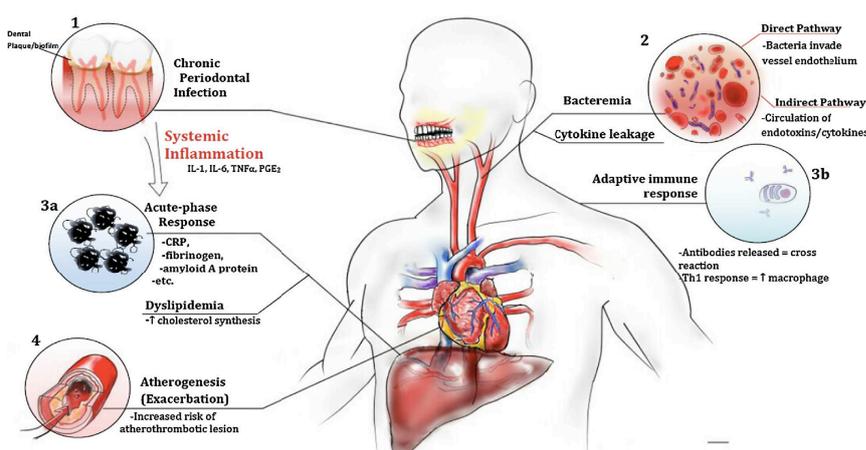
Ainsi, les agents pathogènes parodontaux en bouleversant la fonction du complément, vont permettre leur persistance dans l'environnement inflammatoire local de la parodontite et induire des pathologies ou des complications aux sites systémiques. (33)

- Les pathologies cardiovasculaires

Les plasmocytes ayant reconnu les motifs moléculaires associés aux agents pathogènes (PAMP), des bactéries circulantes libèrent des anticorps qui peuvent interagir (réaction croisée) avec l'endothélium et les lipoprotéines de basse densité (LDL), entraînant la migration de davantage de lipides dans les cellules endothéliales (cercle 3b).

En outre, certains anticorps libérés peuvent favoriser la réponse Th1 activant ainsi davantage la prolifération et la migration des macrophages au sein de l'athérome.

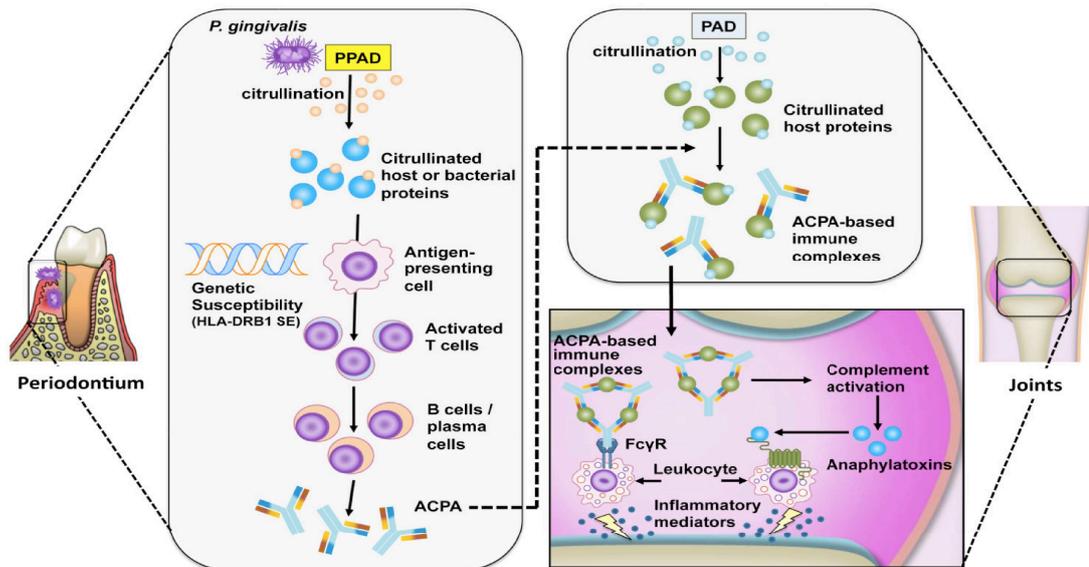
Ces mécanismes contribuent à l'initiation et à la propagation de l'athérogenèse. (42)



**Illustration 11 : Les mécanismes biologiquement plausibles de la parodontite en tant que facteur de risque d'athérogenèse (42)**

- La polyarthrite rhumatoïde

Il a été découvert qu'une enzyme de *P. gingivalis* était capable de modifier (citrullination) des protéines dérivées de l'hôte en présence d'un environnement inflammatoire. Cette modification protéinique entraîne la production d'anticorps anti-protéines citrullinées (ACPA) et forme des complexes immuns capables d'intervenir dans l'inflammation synoviale locale et les destructions articulaires. (33)



**Illustration 12 : Citrullination médiée par *Porphyromonas gingivalis* et induction des ACPA dans la PR (33)**

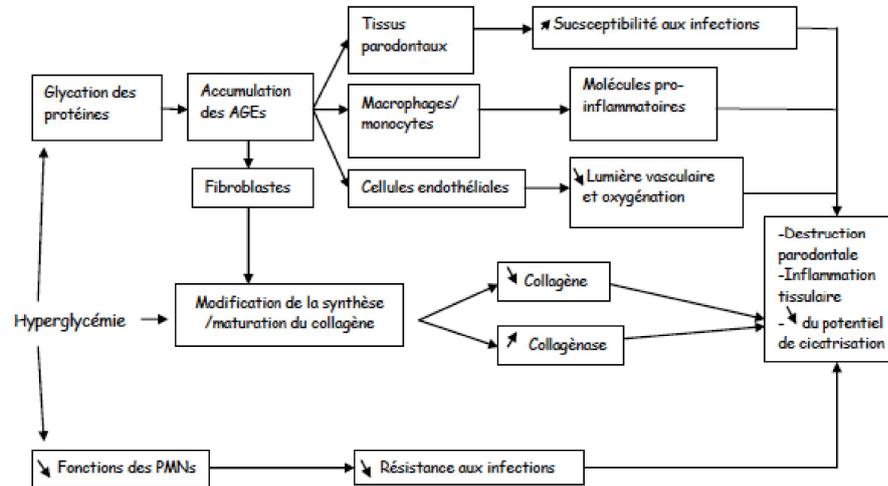
- Le diabète

Le diabète se manifeste par une production accrue d'AGE (produits avancés de la glycation) ce qui entraîne plusieurs modifications :

- Augmentation de la réponse inflammatoire par libération de cytokines (IL18 et TNF- $\alpha$ )
- Dépression du système immunitaire
- Réduction de la production de collagène par les fibroblastes
- Augmentation de l'activité des collagénases.

L'hyperglycémie réduit la fonction des polynucléaires neutrophiles ce qui diminue la résistance de l'hôte aux infections et augmente donc la susceptibilité à ces dernières.

(43)



**Illustration 13 : Influences de l'hyperglycémie sur le parodonte (43)**

### **3. Partie III : Maladie d'Alzheimer et maladies parodontales : Revue systématique de la littérature**

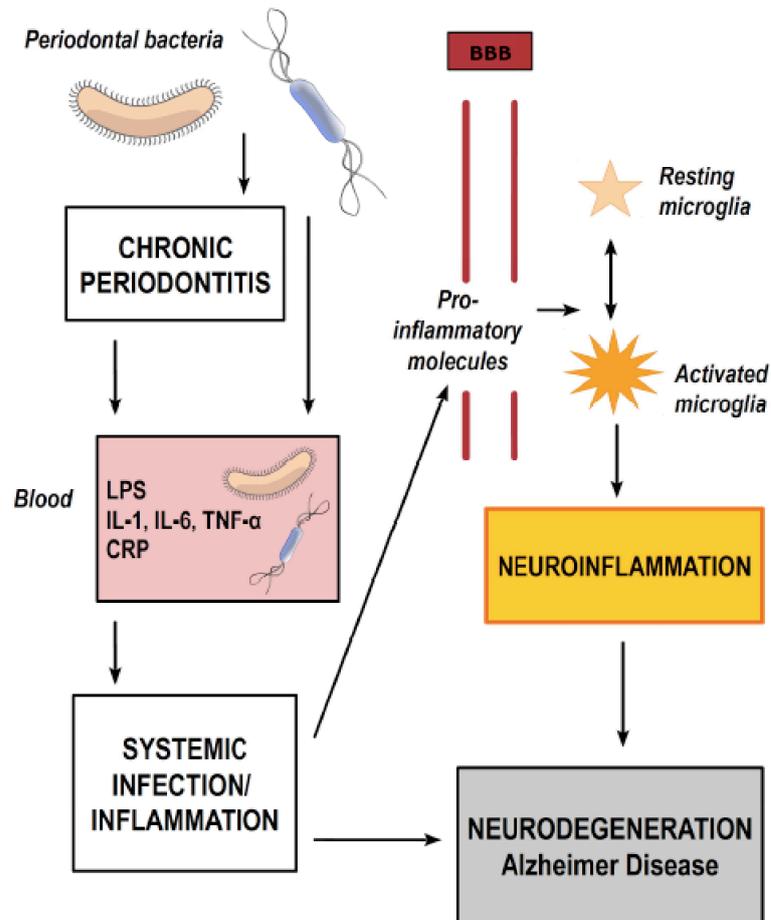
#### **3.1. Contexte**

Bien que les mécanismes moléculaires impliqués dans l'étiologie et la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer ne sont pas encore totalement élucidés, l'inflammation du système nerveux central semble y avoir un rôle majeur. La pathologie est ainsi caractérisée par une neuro-inflammation progressive induite notamment par l'activation des cellules gliales qui aboutissent en une augmentation de la production de cytokines pro-inflammatoires (comme le TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) et de la protéine C-réactive (CRP), effecteurs de la neurodégénération. En effet, des études *in vitro* et cliniques ont mis en évidence le rôle de ces médiateurs de l'inflammation dans la synthèse du peptide A $\beta$  amyloïde et la phosphorylation de la protéine Tau. (44) (45)

En outre, ces peptides et protéines sont également capables de stimuler à nouveau par les cellules gliales la production des cytokines pro-inflammatoires, amplifiant les phénomènes de neurodégénération. (46)

Comme nous l'avons évoqué précédemment, la maladie parodontale induit une réponse immuno-inflammatoire de l'hôte, se traduisant par une libération de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ) ainsi que par l'augmentation des CRP dans la circulation sanguine.

Les bactéries parodontales induisant ainsi des médiateurs communs à ceux impliqués dans la neuro-inflammation, pourraient être responsables d'une stimulation des cellules gliales et notamment des microglies aboutissant à l'hyperproduction du peptide amyloïde et à l'hyperphosphorylation de la protéine Tau ; mais aussi à une boucle d'amplification des phénomènes inflammatoires délétères perpétuant ainsi la cascade neuropathologique. (47)



**Illustration 14 : Association entre parodontite chronique et maladie d'Alzheimer (48)**

Des auteurs ont donc proposé que les infections périphériques comme les maladies parodontales puissent contribuer non seulement à l'aggravation des maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer, mais aussi jouer un rôle fondamental dans son développement. (49) (50)

De nombreux articles ont été publiés depuis une quinzaine d'années sur les mécanismes potentiels d'influence des maladies parodontales sur la maladie d'Alzheimer.

Ainsi, nous nous proposons dans cette troisième partie de réaliser une revue systématique de la littérature étudiant le lien entre la maladie d'Alzheimer et les pathologies parodontales.

## 3.2. Objectifs

Les objectifs de cette troisième partie sont :

- Situer les connaissances actuelles et mieux appréhender les mécanismes en jeu entre pathologies parodontales et maladie d'Alzheimer
- Transmettre ces connaissances et le rationnel du lien entre les deux pathologies au travers de cette thèse aux chirurgiens-dentistes
- Émettre d'éventuels messages de prévention concernant la prise en charge des patients atteints de maladie d'Alzheimer.

## 3.3. Matériel et méthodes

### 3.3.1. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion des articles étaient :

- Études cliniques (études transversales, études cas/témoins, études de cohorte) ou biologiques (*in vitro* et *in vivo*)
- De 2008 à 2018
- En langue anglaise ou française
- Présentant des critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer (score MMSE (annexe 1), critères NINCDS–ADRDA (annexe 2), échelle CDR (annexe 3), critères ICD-9-CM code 331.0 (annexe 4), critères DSM-IV et V (annexe 5))
- Et des critères diagnostiques de la maladie parodontale (indice gingival de Løe et Silness (1967) (annexe 6), indice de plaque de Silness et Løe (1964) (annexe 7), indice de plaque d'O'Leary (annexe 8), indice CPITN (annexe 9), critères ICD-9-CM code 523.4 (annexe 4))

- Ou présentant des déterminants impliqués dans l'étiopathogénie de la maladie d'Alzheimer (peptide amyloïde, phosphorylation de la protéine Tau, statut ApoE)
- Et des déterminants impliqués dans l'étiopathogénie de la maladie parodontale (médiateurs pro-inflammatoires, bactéries parodontopathogènes, profondeur de poche, niveau d'attache clinique, saignement au sondage, degrés de mobilité des dents).

Les articles de revue, ceux traitant de démences non identifiées comme maladie d'Alzheimer ou ceux ne présentant pas au moins l'un des critères diagnostiques ou impliqués dans l'étiopathogénie des deux pathologies cités précédemment, ont été exclus.

Les études *in vivo* étant essentiellement basées sur la perte dentaire et non sur des déterminants parodontaux (bactéries, médiateurs de l'inflammation, indices cliniques parodontaux) n'ont pour la plupart pas été incluses.

### **3.3.2. Méthodes de recherche des études**

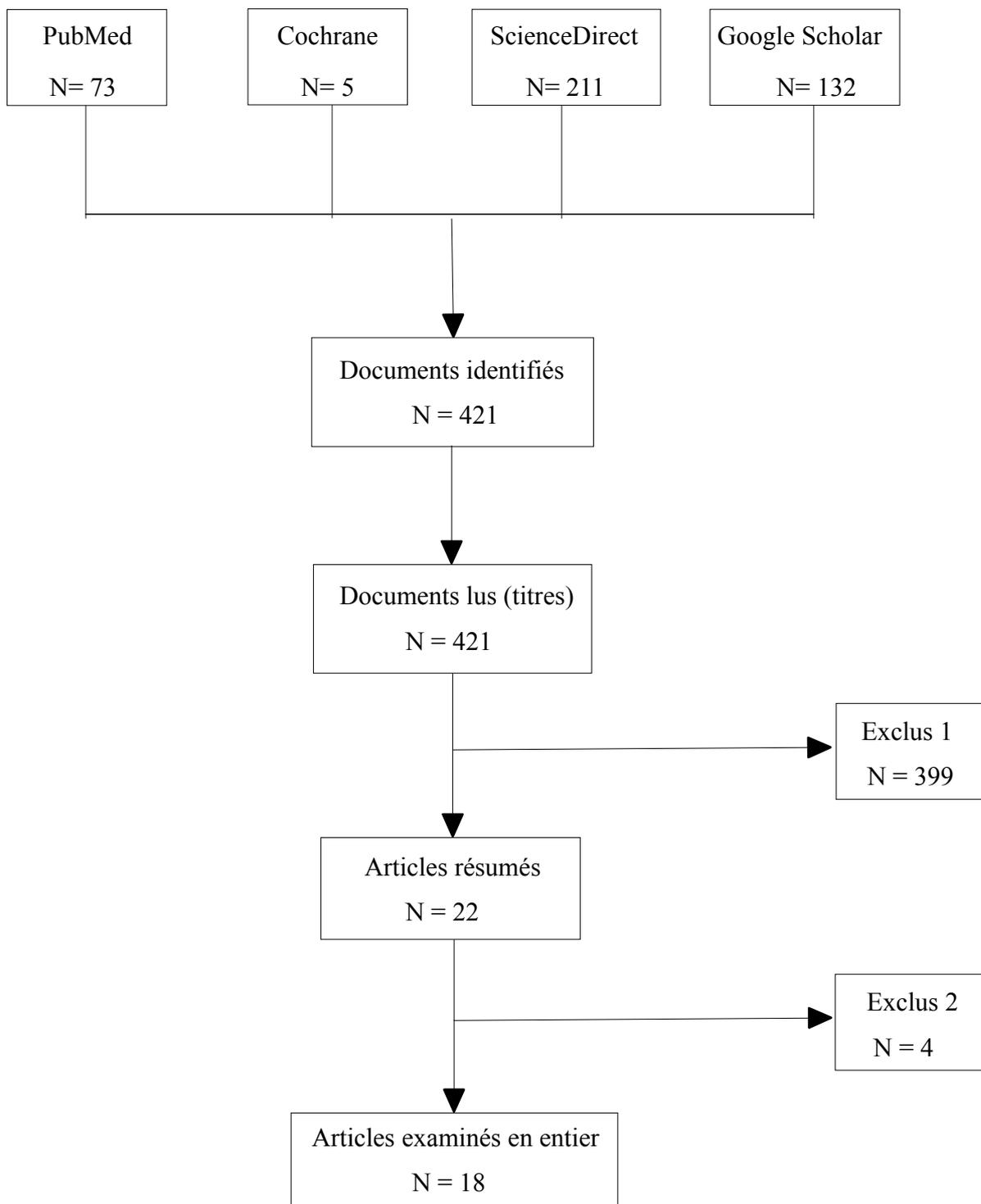
Une recherche électronique des articles originaux a été entreprise en utilisant le terme «Alzheimer disease» combiné avec le terme «Periodontal disease» entre 2008 et 2018 pour chaque base de données suivante :

- PubMed
- Cochrane Library
- ScienceDirect
- Google Scholar.

Toutes les études identifiées lors des recherches ont été évaluées sur leur titre puis sur leur résumé. Si les critères d'inclusion étaient respectés, les articles ont été entièrement lus et synthétisés dans les tableaux de résultats.

Le recueil des données a ainsi été réalisé à partir du texte entier des articles inclus.

A partir des mots clés employés, 421 articles ont été identifiés dont 403 études ont été exclues et 18 ont été retenues.



Exclus 1 : documents en double, documents non écrits en anglais ou français, erratum ou articles de revue.

Exclus 2 : documents ne traitant pas de la maladie d'Alzheimer (mais de démences) ou n'ayant aucun déterminant de la maladie parodontale.

### **3.3.3. Collecte des données et analyse**

Nous avons collecté les informations suivantes : auteurs et date de publication, type d'étude, objectifs de l'étude, population étudiée, méthodes, critères de diagnostics ou impliqués dans l'étiopathogénie de la maladie d'Alzheimer et des maladies parodontales, autres critères de jugement, ajustement et les résultats.

### **3.3.4. Qualité des études incluses**

La plupart des études retrouvées dans la littérature sont des études de grade C (annexe 10) avec de nombreux facteurs de confusion qui ne sont pas bien pris en compte.

En effet, il est difficile de mener des études dans une population de patients âgés.

D'une part, au regard de la difficulté d'obtention de leur coopération/de leur compliance, et d'autre part, car ce sont généralement des patients polypathologiques (diabète, pathologies cardio-vasculaires...) dont des liens d'influence ont déjà été mis en évidence avec les maladies parodontales.

De plus, il faut obtenir l'accord/le consentement éclairé du patient ce qui peut être un frein car la pathologie rend son obtention difficile.

### 3.4. Tableaux de synthèse des résultats des études

Tableau 1 : Indices cliniques parodontaux

Auteurs et date de publication	Type d'étude	Objectifs de l'étude	Population étudiée	Méthodes	Critères diagnostiques ou associés à la maladie d'Alzheimer	Critères diagnostiques ou associés des maladies parodontales	Autres critères de jugement de l'étude	Ajustement sur les covariables	Résultats
D'Alessandro et al. (2018) (51)	Étude transversale observationnelle	Comparer l'état de santé orale entre des patients atteints de MA institutionnalisés ou non et un groupe contrôle de personne âgées sans démences.	<p>- 120 patients italiens MA = 60 institutionnalisés en public et 60 dans un centre de jour</p> <p>- 103 personnes italiennes dans un groupe contrôle</p> <p><u>Inclusion</u> = absence d'ATCD de démences et &gt; 65 ans.</p>	<p>- Recherche dans les dossiers médicaux des patients</p> <p>- Interview des patients, famille de patients et personnels médicaux</p> <p>- Examen dentaire</p>	- Sévérité de la MA (échelle CDR)	<p>- Indice CPI(TN)</p> <p>- Indice GI</p>	<p>- Indice CAOD</p> <p>- Prises médicamenteuses</p> <p>- État physique (classification ASA)</p>	<p>- Âge similaire entre les groupes</p> <p>- Nombre hommes / femmes similaire entre les groupes</p>	<p>Les indices CAOD (<math>p &lt; 0,005</math>), CPI(TN) (<math>2.15 \pm 0.74</math> vs <math>1.83 \pm 0.06</math>) <math>p &lt; 0,001</math>) et GI (<math>2,47 \pm 0,68</math> vs <math>1,58 \pm 0,79</math>, <math>p &lt; 0,001</math>) sont plus élevés chez les patients atteints de MA / patients contrôles.</p> <p>Les patients MA institutionnalisés ont un indice GI également plus élevé / non institutionnalisés (<math>2,70 \pm 0,66</math> vs <math>2,23 \pm 0,70</math>, <math>p &lt; 0,001</math>).</p>

Aragón et al. (2018) (52)	Étude cas/témoins	Évaluer la santé orale chez des patients atteints de MA.	<p>- 70 patients MA (résidents en centre) et 36 patients contrôles</p> <p><u>Exclusion</u> = autres maladies neurologiques (patients MA) ou pathologies neurologiques (patients contrôles), absence de coopération.</p>	<p>- Examen neuropsychologique</p> <p>- Examen dentaire</p> <p>- Prélèvement salivaire (non-stimulée puis stimulée)</p>	<p>- Critères NINCDS–ADRDA</p> <p>- Scores MMSE</p> <p>- GDS</p> <p>- CDR</p> <p>- The clock draw test</p> <p>- Mini-Cog test.</p>	<p>- Indice CPI(TN)</p> <p>- Questionnaire sur les habitudes d'hygiène orale</p>	<p>- Indice CAOD</p> <p>- Présence de réhabilitation prothétique, bruxisme, pathologies des muqueuses buccales (candidose, chéilite)</p> <p>-Volume et pH salivaire</p>	<p>- Différence d'âge entre les 2 groupes : groupe MA plus âgé que les contrôles</p> <p>- Même milieu socio-économique</p>	<p><u>Parodontaux</u> : Différence significative concernant le nombre de sextants sains (CPI0 : 0.1 ± 0.4 vs 1.4 ± 2.1, p&lt;0,001) avec cependant moins de sextants présentant des saignements au sondage (CPI1: 0.0 ± 0.3 vs 1.0 ± 1.4, p&lt;0,001) et absence de différence dans les indices CPI 2, 3 ou 4.</p> <p>pH salivaire plus acide chez patients MA quand non-stimulée (53,8% vs 20%, p=0,004).</p> <p><u>Habitude d'hygiène oral</u> : Différence significative entre les patients MA et contrôles sur la fréquence de brossage (1 fois par jour plutôt que 2-3 fois/jour, p=0,007), l'absence de brossage interdentaire (96,9% vs 69,4%, p&lt;0,001),</p>
---------------------------	-------------------	--	---	---	--	--	---	--	--

									<p>la date de dernière consultation chez le dentiste (supérieure à 1an pour 66,7% vs 41,7%, p=0,021),</p> <p>Indice CAOD : significativement plus élevé dans le groupe malade/contrôle (dents manquantes <math>21.0 \pm 10.4</math> vs <math>8.3 \pm 6.5</math>, p&lt;0,001 ; moins de dents soignées <math>2.2 \pm 3.4</math> vs <math>6.6 \pm 5.6</math>, p&lt;0,001),</p> <p>Plus de prothèse complète chez patients MA ainsi que plus de pathologies des muqueuses (p&lt;0,05).</p>
Chen et al. (2017) (53)	Étude de cohorte appariée rétrospective	Déterminer si les patients atteints de MP chronique sont plus à risque de développer une MA.	- Échantillon de 9291 patients : $\geq 50$ ans diagnostiqués entre 1997 et 2004 d'une parodontite chronique et suivis	- Recherche dans la base de données NHIRD de Taiwan (1996-2013)	- Critères ICD-9-CM code 331.0	- Critères ICD-9-CM code 523.4		- Âge similaire entre les deux groupes  - Nombre d'hommes / femmes	Les patients atteints de MP ont tendance à avoir plus de risques de développer une MA et ce risque devient significatif après 10 ans d'exposition à la maladie parodontale (1.707 - p<0,01).

			plus de 2 fois par an  - 18 672 patients contrôles sans parodontite chronique					similaires	
De Souza et al. (2014) (54)	Étude cas/témoins	Évaluer l'état oral / parodontal, la fonction mandibulaire et les douleurs orofaciales chez des patients atteints de MA.	- 29 patients MA (forme légère)  - 30 patients contrôles  <u>Inclusion</u> = score MMSE de 18 à 26 (patients MA), absence de pathologies neurologiques (patients contrôles).  <u>Exclusion</u> = présence de toute autre	-Questionnaire clinique et de douleur McGill  - Examens dentaire et parodontal	- Score MMSE	- PI  - GBI  - PPD → diagnostic de gingivite, parodontite modérée ou sévère	- Indice CAOD  - Pathologies des ATM	- Âge similaire entre les deux groupes  - Nombre hommes et femmes similaire entre les groupes  - Présence de pathologies systémiques équivalentes (p>0,05) entre les groupes	Les patients atteints de MA présentent plus de parodontites sévères (20,7% vs 6,7%, p = 0.002), de gingivites (31% vs 10%), de douleurs orofaciales (20.7% vs 6,7%, p <0.001), d'anomalités de l'ATM que les patients contrôles ainsi qu'un indice CAOD élevé (27,17±5,69).

			pathologie neurologique tumeurs faciales ou cérébrales, diagnostic de MA modérée à sévère (MMSE<18).						
Martande et al. (2014) (55)	Étude cas/témoins	Évaluer l'état de santé parodontale de patients atteints de MA.	- 58 patients MA - 60 cognitivement normaux ou non-déments  <u>Exclusion</u> = individus avec des troubles psychiatriques ou comportementaux (ex : dépression ou dépendances), prise de médicaments affectant la cognition (ex : benzodiazépines),	- Examen parodontal  - Examen neurologique	- Score MMSE  - NINCDS-ADRDA	- Indice GI  - Indice PI  - PPD  - CAL  - BOP sur 6 sites par dent		- Âge similaire entre les groupes	Tous les paramètres parodontaux évalués sont plus élevés chez les patients MA et l'état parodontal se détériore avec la progression de la MA (faible<modéré<sevère).

			individus édenté ou avec moins de 12 dents.						
Cicciù et al. (2013) (56)	Étude transversale	Évaluer l'impact de la santé bucco-dentaire sur la qualité de vie de patients atteints de MA.	- 158 patients MA  <u>Exclusion</u> = patient totalement édenté.	- Examen dentaire + examen complémentaire avec radiographie panoramique  - Auto-questionnaire OHIP-14	- Recrutés par l'IRCCS (Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico) – [centre spécialisé dans la recherche notamment sur la MA]  - Critères diagnostiques non précisés	- PPD  - GBI  - Degrés de mobilité des dents  - PI	- Indice CAOD  - Score du questionnaire OHIP-14	- Plus d'hommes que de femmes	Les malades atteints de MA : 87,2% de poche $\geq$ 4mm PI de 70,86% BOP 75% mobilité dentaire moyenne de grade 3 et un indice CAOD moyen de $23,56 \pm 2,78$ (avec un nombre moyen de dents absentes de $14,04 \pm 4,39$ ).  Les scores OHIP-14 relevés montrent que les patient atteints de MA sont insatisfaits de leurs conditions orales (41% score 4 = très souvent et 31% de score 3 = plutôt souvent).  Le saignement gingival et PPD ( $>4$ mm) sont positivement corrélés avec

									un impact négatif important sur la qualité de vie (p<0,05).
Syrjälä et al. (2012) (57)	Étude transversale	Analyser les associations entre différents types de démence (dont MA) et la santé bucco-dentaire.	- 354 patients malades = 49 MA, 16 démences vasculaires et 11 autres démences  - 278 patients sains	- Interviews  - Examen clinique	- Critères DSM-IV	- Nombre de dents avec PPD ≥ 4mm  - Présence de plaque bactérienne visible à l'oeil nu (>50% ou <50%)	- Nombre de dents cariées  - Nombre de dents absentes	- Âge, nombre femmes / hommes, nombre de dents présentes et nombre de fumeurs similaire entre les groupes	Les patients atteints de MA ont plus de risque d'avoir des dents cariées (RR=2,8), des dents présentant des PPD ≥ 4mm (RR= 1,4), et une faible HBD (OR=12,2).

Liste des abréviations tableau 1 : MA : Maladie d'Alzheimer, ATCD : AnTéCéDents, échelle CDR : Clinical Demence Ratio/échelle clinique de démence, indice CPI : Community Periodontal Index/indice communautaire parodontal, indice GI : Gingival Index/indice gingival, indice CAOD (annexe 11) : Dents Cariées, Absentes ou Obturées, classification ASA : American Society of Anesthesiologists, critères NINCDS-ADRDA : National Institute of NeurologiCal Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association, score MMSE : Mini-Mental State Examination, GDS: Global Deterioration Scale (annexe 12), clock draw test : test de dessin de l'horloge (TDC) et mini-Cog test (annexe 13), MP : Maladie Parodontale, base de données NHIRD de Taiwan : National Health Insurance Research Database, critères ICD-CM : International Classification of Diseases-Clinical Modification, PI : Parodontal Index/indice de plaque, GBI : Gingival Bleeding Index /indice de saignement gingival, PPD : Probing Pocket Depth/profondeur de poche parodontale, ATM : Articulation Temporo-Mandibulaire, CAL : Clinical Attachment loss/perte d'attache, BOP : Bleeding On Probing/saignement au sondage, questionnaire OHIP-14 : Oral Health Impact Profile-14 , critères DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, HBD : Hygiène Bucco-Dentaire.

Tableau 2 : Peptide amyloïde ou son précurseur (APP)

Auteurs et date de publication	Type d'étude	Objectifs de l'étude	Population étudiée	Méthodes	Critères diagnostiques ou associés de la maladie d'Alzheimer	Critères diagnostiques ou associés des maladies parodontales	Autres critères de jugement	Ajustement sur les covariables	Résultats
Kamer et al. (2015) (58)	Étude transversale	Évaluer l'association entre la sévérité de la maladie parodontale et les taux de peptides amyloïdes retrouvés dans le cerveau de personnes cognitivement saines.	- 38 patients cognitivement sains  <u>Inclusion</u> = - au moins 12 ans d'éducation - 10 dents évaluables - capacité physique de gérer leur propre hygiène dentaire.  <u>Exclusion</u> = - ATCD médicaux pouvant affecter	- Examen parodontal  - Examen médical  - Examen neuropsychologique  - Images tomographiques	- Dépôt des peptides amyloïdes  - Score MMSE  - Échelle globale de détérioration  - Statut APOE (génotype)	- Indice PI au niveau de 6 sites  - CAL  - PPD  - BOP  - Accumulation de sites avec perte d'attache $\geq$ 3mm (CAL3) ou CAL4 ou profondeur de poche $\geq$ 3mm (PD3)	- Nombre de dents présentes	- Moyenne d'âge 61 ans	Les mesures cliniques de la MP (CAL3) sont positivement associées à l'augmentation des dépôts de peptides amyloïdes dans des aires cervicales de patients cognitivement sains ( $r=0,22$ , $p=0,022$ ).

			<p>la structure ou les fonctions cérébrales ( ex : AVC, HTA non contrôlé, diabète, trauma crânien avec perte de conscience, dépression chronique, hydrocéphalie ou tumeur intracrânienne).</p> <p>- Prise de traitement pour des pathologies chroniques (AINS, anti TNF-<math>\alpha</math>, ATB).</p> <p>- Traitement parodontal 3 mois avant.</p>						
--	--	--	---	--	--	--	--	--	--

<p>Kubota et al. (2014) (59)</p>	<p>Étude de cohorte</p>	<p>Analyser les niveaux d'expression d'APP, d'IL-1B et de C1QA et déterminer la localisation d'APP dans les tissus gingivaux.</p>	<p>- 14 patients atteints de parodontite chronique</p> <p>- 14 patients sains.</p> <p><u>Inclusion</u> =</p> <p>- japonais en bonne santé</p> <p>- minimum 20 dents avec une bonne hygiène orale.</p> <p><u>Exclusion</u> =</p> <p>- patients atteints de diabètes</p> <p>- femmes enceintes</p> <p>- fumeurs</p> <p>- patients ayant pris des ATB ou AI dans les 6 mois précédents,</p>	<p>- Prélèvement gingivaux</p> <p>- Analyse par puces à ADN (microarray)</p> <p>- qRT-PCR (PCR quantitative en temps réel après reverse transcription)</p> <p>- Coloration immuno-histochimique APP des tissus intégrés en paraffine</p> <p>- Immuno-fluorescence en multi-marquage</p>	<p>- APP</p> <p>- IL-1B et C1QA</p>	<p>- Sites sains prélevés = PS ≤ 2 mm, absence de perte d'attache ou inflammation gingivale</p> <p>- Sites malades prélevés = présence de PPD, saignement au sondage, GI ≥ 2 et perte d'attache ≥ 5mm</p>			<p>Le niveau d'expression des gènes d'APP, IL-1B et C1QA est significativement plus élevé dans les tissus gingivaux malades que dans les tissus sains.</p> <p>La protéine APP est principalement exprimée par les macrophages situés au niveau du tissu conjonctif.</p> <p>Ces résultats sont confirmés par l'observation microscopique.</p>
----------------------------------	-------------------------	---	--	---	-------------------------------------	---	--	--	--

			ou ayant reçu traitement parodontal dans les 4-8 semaines précédentes.						
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Liste des abréviations tableau 2 : AVC : Accidents Vasculaires Cérébraux, HTA : HyperTension Artérielle, AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien, TNF : Tumor Necrosis Factor, ATB : AnTiBiotiques, APOE : APOLipoprotéine E, APP : Amyloid beta (A4) Precursor Protein/protéine précurseur du peptide amyloïde, IL : InterLeukine, C1QA : Complement component 1 (q subcomponent A chain), ADN : Acide DésoxyriboNucléique, qRT-PCR : quantitative Reverse Transcription real-time Polymerase Chain Reaction/Reverse transcription et PCR en temps réel, PS: Profondeur de Sondage.

Tableau 3 : Étude pangénomique

Auteurs	Type d'étude	Objectifs de l'étude	Population étudiée	Méthodes	Critères de jugement	Résultats
Carter et al. (2017) (60)	Étude pangénomique	Étudier l'interactome <i>P. gingivalis</i> /hôte et comparer les profils d'expression génique de macrophages stimulés par <i>P. gingivalis</i> ou de tissus gingivaux humains de patients atteints de parodontite avec ceux de tissus hippocampiques de patients atteints de MA.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Données issues des bases de données GWASdb et NHGRI-EBI</li> <li>- Tissus gingivaux humains de patients atteints de parodontite</li> <li>- Macrophages humains, <i>P. gingivalis</i> vivant, LPS de <i>P. gingivalis</i>, <i>Fimbriae</i> (FimA) de <i>P. gingivalis</i></li> <li>- 22 hippocampes de patients atteints de MA récupérés post-mortem</li> </ul>	- Puces à ADN	- Sur-expression et sous-expression génique	<p>Après enrichissement des bases de données avec les susceptibilités géniques impliquées dans l'interactome <i>P. gingivalis</i>/hôte :</p> <p>Les gènes sur-exprimés ou sous-exprimés dans les tissus parodontaux de patients atteints de parodontite ou dans les macrophages stimulés par <i>P. gingivalis</i> (bactérie, LPS, FimA) correspondent à ceux sur-exprimés ou sous-exprimés dans les hippocampes de patients atteints de MA.</p> <p>Les dérégulations géniques similaires retrouvés dans les modèles d'infection à <i>P. gingivalis</i> ou les tissus de patients malades et ceux de tissus de patients atteints de MA confortent la possible association entre les deux pathologies.</p>

Liste des abréviations tableau 3 : GWASdb : Genome-Wide Association Study database, NHGRI-EBI : National Human Genome Research Institute – European Bioinformatics Institute, LPS : LipoPolySaccharide.

Tableau 4 : Bactéries ou Anticorps contre les bactéries parodontopathogènes

Auteurs	Type d'étude	Objectifs de l'étude	Population étudiée	Méthodes	Critères de jugement	Résultats
Poole et al. (2015) (61)	<i>In vivo</i>	- Évaluer la capacité des bactéries parodontopathogènes ( <i>P.gingivalis</i> , <i>T. denticola</i> et <i>T. forsythia</i> ) à accéder au cerveau dans un modèle d'infection orale de souris transgéniques déficientes en APOE et à induire une réaction inflammatoire locale.	- 12 souris infectées oralement par une bactérie ( <i>P.gingivalis</i> ) ou plusieurs bactéries <i>P.gingivalis</i> , <i>T.denticola</i> , <i>T.forsythia</i>	- Administration locale orale de l'inoculum bactérien répétée 4 jours consécutifs 1 semaine sur 2 chez des souris sacrifiées au bout de 12 ou 24 semaines  - PCR (ADN bactérien) et immunotransfert  - Immunodetection de pathogènes parodontaux dans le cerveau de souris  Immunofluorescence (marquage de pathogènes parodontaux dans le cerveau de souris)	- ADN de <i>Porphyromonas gingivalis</i> , <i>treponema denticola</i> , <i>Tannerella forsythia</i>  - Activation du complément (C3 et complexe attaque membranaire)	6/12 ApoE-/- cerveaux de souris contiennent de l'ADN de <i>P.gingivalis</i> à 12 semaines (p = 0.006), et 9/12 à 24 semaines de l'infection (p = 0.0001).  mais lors poly-infection, l'ADN de <i>P.gingivalis</i> est absent à 12 semaines et 2/12 à 24 semaines.  Activation C3 en intracellulaire au niveau de la microglie et présence des fragments activés de C3 (C3b et C3d) et du complexe d'attaque membranaire au niveau des neurones pyramidaux de l'hippocampe à 24 semaines et pas à 12 (mono infection à <i>P.gingivalis</i> ou poly-infection).
Poole et al. (2013) (62)	<i>In vitro</i>	Déterminer si les bactéries parodontopathogènes du complexe rouge de Socransky ( <i>P.gingivalis</i> , <i>T.denticola</i> , <i>T.</i>	- 10 cerveaux obtenus post-mortem (4-12h) de patients atteints de MA vs 10 cerveaux patients	- Cerveaux post-mortem : dissections des lobes pariétaux  - Immunofluorescence de <i>P.</i>	- <i>P.gingivalis</i>  - Facteurs de virulence de <i>P.gingivalis</i> : LPS, gingipaines	Le LPS de <i>P.gingivalis</i> est présent dans les cerveaux de patients atteints de MA (4/10) avec un délai post mortem de

		<p><i>forsythia</i>) ou leurs facteurs de virulence sont retrouvés dans le cerveau de patients atteints de MA.</p>	<p>sans Alzheimer (16-43h)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Appariement sur l'âge des donneurs entre cerveaux des malades et des témoins</li> </ul>	<p><i>gingivalis</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lyse et western blot</li> <li>- Culture de la lignée cellulaire SVGp12 (cellules gliales fœtales) : - stimulation par <i>P. gingivalis</i></li> <li>- immunofluorescence de <i>P. gingivalis</i>,</li> <li>- western blot</li> </ul>		<p>12 heures et est absent des cerveaux de patients sains (0/10).</p> <p>Aucun résultats avec <i>T. forsythia</i> et <i>T. denticola</i> significatif n'est retrouvé.</p> <p>Le LPS de <i>P. gingivalis</i> active les cellules SVGp12 (initiation d'une cascade de médiateurs pro-inflammatoires).</p>
--	--	--	---	--	--	---

Auteurs et date de publication	Type d'étude	Objectifs de l'étude	Population étudiée	Méthodes	Critères diagnostiques ou associés de la maladie d'Alzheimer	Critères diagnostiques ou associés des maladies parodontales	Autres critères de jugement	Ajustement sur les covariables	Résultats
Noble et al. (2014) (63)	Étude cas/témoins rétrospective	Analyser le niveau d'anticorps (IgG) dirigé contre les bactéries parodontopathogènes.	- 219 sujets issus de l'étude WHICAP (cognitivement sains lors de phlébotomie réalisée entre 1999 et 2000 et suivi >1 an avec examens neuropsychologiques tous les 18-24 mois et dont les prélèvements sanguins initiaux étaient exploitables) = - 110 patients MA	- Immuno-transfert	- Score MMSE	- Niveaux d'anticorps sanguins dirigés contre les 7 bactéries parodontopathogènes : <i>P. gingivalis</i> souche FDC381, <i>T. forsythia</i> souche ATCC43037, <i>A. actinomycetemcomitans</i> FDCY4, <i>T. denticola</i> OMGS3271, <i>C. rectus</i> ATCC33238 <i>E. nodatum</i>		- Appariement sur l'ethnie mais moyenne d'âge entre MA et contrôle est significativement différente (79 vs 72, p>0,001), les MA ont été moins éduqués (7,8 vs 11,9, p>0,001) avec plus d'ATCD d'AVC (17 vs 3, p=0,001)	Pas de différence entre les cas et les contrôles sur les proportions de bactéries retrouvées avec des hauts niveaux pour <i>C. rectus</i> (69%), <i>T. forsythia</i> (63%), <i>T. denticola</i> (53%), <i>P. gingivalis</i> (23%), <i>E. nodatum</i> (19%), <i>A.a</i> (11%), <i>A. naeslundii</i> (10%) (proportions moyennes entre cas et témoins).  Les patients présentant les plus hauts niveaux d'anticorps contre <i>A. naeslundii</i> présentent plus de risques d'apparition de MA (80 à 100% : HR=2.0, 95% CI: 1.1–3.8).  Des hauts niveaux de <i>E. nodatum</i> sont associés à moins

			- 109 patients contrôles sans troubles cognitifs			OMGS3356, <i>A. naeslundii</i> ATCC15987			de risques de MA (HR=0.7, 95% CI: 0.4-1.2, p=0.19).
Sparks et al. (2012) (64)	Étude cas/témoins	Évaluer les niveaux d'anticorps sanguins dirigés contre des bactéries parodontopatho- gènes et les comparer entre des patients atteints de troubles cognitifs, de MA et des patients cognitivement sains.	- 158 participants ayant fait partie du programme de recherche BRAINS (Kentucky) sans troubles cognitifs = - 81 patients ont potentiellement développé des troubles cognitifs légers - TCL (46) ou ont développé une MA (35) durant la première année du programme, - 77 patients sont restés sans troubles cognitifs.	- Test ELISA à partir d'échantillons de sang veineux issus du programme de recherche BRAINS	- NINCDS- ADRDA work group (MA)	- Niveaux d'anticorps sanguins dirigés contre 7 bactéries parodontopatho- gènes ( <i>A.</i> <i>actinomycetemco</i> <i>mitans</i> , <i>P.</i> <i>gingivalis</i> , <i>C.</i> <i>rectus</i> , <i>T.</i> <i>denticola</i> , <i>F.</i> <i>nucleatum</i> , <i>T.</i> <i>forsythia</i> , <i>P.</i> <i>intermedia</i> )		- Population comparable sur sexe, éducation, tabagisme, proportion de diabétique, ethnie mais pas sur l'âge (plus âgés pour le groupe TCL)	Le niveau d'anticorps de <i>F.nucleatum</i> et <i>P.intermedia</i> est significativement plus élevé (p<0,05) chez les patients MA comme chez les patients atteints de TCL par rapport aux patients contrôles dans les prélèvements de départ (avant la pose du diagnostic).  Les patients atteints de MA ont des niveaux d'Ac anti <i>P.</i> <i>gingivalis</i> et <i>T.denticola</i> plus élevés avant la pose du diagnostic (p<0,05).

			<p><u>Inclusion</u> =  analyses  sanguines en  quantité  suffisante et  patients  cognitivement  sains à  l'inclusion dans  le programme.</p>						
--	--	--	---	--	--	--	--	--	--

Liste des abréviations tableau 4 : Ig : Immunoglobuline, TCL : Troubles Cognitifs Légers, Test ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (annexe 14).

Tableau 5 : Médiateurs pro-inflammatoires

Auteurs et date de publication	Type d'étude	Objectifs de l'étude	Population étudiée	Méthodes	Critères diagnostiques ou associés de la maladie d'Alzheimer	Critères diagnostiques ou associés des maladies parodontales	Autres critères de jugement	Ajustement sur les covariables	Résultats
Sochocka et al. (2017) (65)	Étude transversale	Déterminer si le statut parodontal et les capacités cognitives sont corrélés avec les niveaux de cytokines pro et anti-inflammatoires.	- 128 participants  <u>Exclusion</u> = - traitement parodontal dans les 6 mois précédents - traumatismes crâniens, - céphalées, - usage de drogues ou de stéroïdes, dépendance à l'alcool, - perte de 25% de poids dans le passé, - AVC ou un risque vasculaire, - ATCD	- Examen parodontal  - Examen neuropsychologique (tests de laboratoire, ECG, TDM et IRM)  - Culture cellulaire de leucocytes isolés à partir de prélèvements de sang périphérique  - Tests ELISA (cytokines)	- Score MMSE  - DSM-V  - NINCDS-ADIRDA	- Diagnostic basé sur la classification de Page et Eke  - Indices cliniques parodontaux : PPD, perte d'attache, BOP, indice PI (6 sites par dent)  - Concentrations des cytokines IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$	- Nombre de dents	- Plus de femmes que d'hommes  - Âge de 55 à 90 ans	Les concentrations des cytokines pro-inflammatoires IL-1, IL-6 et TNF- $\alpha$ mais aussi la cytokine anti-inflammatoire IL-10 (corrélation p=0,013) produites par les leucocytes <i>ex vivo</i> augmentent avec l'augmentation du saignement au sondage et avec la diminution du score MMSE (déclin cognitif).

			psychiatrique, maladie du SNC ou autres pathologies graves.						
Cestari et al. (2016) (66)	Étude de cohorte	Analyser la prévalence des infections orales et le niveau sanguin d'IL-6 et TNF- $\alpha$ chez les patients MA, avec déficience cognitive légère en comparaison de patients âgés non-déments.	- 65 personnes âgées = 25 MA, 19 déficients légers, 21 patients sains contrôles <u>Exclusion</u> = patients présentant d'autres maladies neurodégénératives ou neurologiques (ex maladie de Parkinson, scléroses, autres démences, infections neurologiques, AVC), tumeurs cérébrales, faciales ou cervicales.	- Auto questionnaire - Évaluations dentaire et parodontale - Analyse par Multiplex	- NINCDS-ADRDA - Score MMSE - Questionnaire des activités fonctionnelles (Pfeffer questionnaire)	- Indice de plaque d'O'Leary - BOP - PPD - CAL - Distance entre la gencive et la jonction émail-cément - Niveau sérique (IL-6, IL-1, et TNF- $\alpha$ ) dans des échantillons de sang veineux	- Présence de pathologies de la muqueuse buccale - Indice CAOD	- Appariement sur le niveau socio culturel, l'âge, le sexe et la prévalence de l'HTA et du diabète entre les patients MA, TCL et contrôles	Les patients MA ont un niveau plus élevé d'IL-6 (p=0,029) que les patients contrôles.  Association entre IL-6 et TNF- $\alpha$ chez les patients avec MA ou TCL et MP (p= 0,023).  Il y a plus d'IL-6 et TNF- $\alpha$ chez les patients MA+MP que chez les patients MA sans MP.  Pas de différence au niveau des paramètres parodontaux (p>0,05) entre MA et contrôles. Indice CAOD plus élevé chez MA ou déficients

									<p>légers (dents absentes : 72% vs 38,1%, p= 0.032) et sont édentés depuis plus longtemps (33,8 ans vs 23,5 ans, p=0,033).</p> <p>Les patients MA montrent une plus grande prévalence de candidoses sur la langue (72% vs 19% p&lt;0,001).</p>
Farhad et al. (2014) (67)	Étude cas/témoins	Évaluer l'effet des parodontites chroniques sur les concentrations sériques TNF- $\alpha$ chez des patients atteints de MA.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 80 patients MA : - 40 avec une MP chronique</li> <li>- 40 avec un parodonte sain</li> </ul> <p><u>Exclusion</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- autres maladies systémiques, malignités, désordres sanguins,</li> <li>- fumeurs, alcooliques, drogués</li> <li>- patients avec moins</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Examen clinique</li> <li>- Évaluation de la perte osseuse</li> <li>- Tests ELISA (TNF-<math>\alpha</math> issus de prélèvements de sang veineux)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diagnostic effectué par le département de neurologie de l'hôpital de Nour (Iran)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diagnostic de MP par examen parodontal à la recherche des pertes d'attaches clinique au sein de l'hôpital de Nour</li> <li>- Concentrations sériques de TNF-<math>\alpha</math></li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Âge de 40 à 70 ans</li> </ul>	<p>La concentration moyenne de TNF-<math>\alpha</math> chez les patients présentant une MA et une MP était approximativement 3 fois supérieure à celle retrouvée chez les patients MA sans MP (749,1ng/ml vs 286,8 ng/ml; p&lt;0,001).</p>

			de 20 dents - prise d'ATB dans les 6 mois précédents et patients ayant bénéficié d'un traitement dentaire ou d'un détartrage et surfaçage.						
Kamer et al. (2009) (68)	Étude transversale	Comparer les concentrations de cytokines et la présence d'anticorps contre des bactéries parodontopathogènes entre des patients MA et des patients sains.	- 18 patients MA - 16 patients cognitivement sains  <u>Exclusion</u> = sujets présentant des pathologies confondantes.	- Test ELISA (Ac)  - Multiplex (Cytokines)  à partir de prélèvements sanguins	- Statut du gène APOE ε4  - NINCDS-ADRDA  - DSM-IV (évaluation neuropsychologique, médical, comportemental)	- IgG contre <i>P. gingivalis</i> , <i>A. actinomycetemcomitans</i> (sérotypage b) et <i>T. forsythia</i>  - TNF-α, IL-1B, IL-6		- Différence d'âge entre les deux groupes (p=0,04) mais pas de différence au niveau du genre, de l'ethnie ou de l'éducation	Les patients atteints de MA ont un nombre d'Ac contre les bactéries parodontopathogènes significativement plus élevé (1,1±0,9 vs 0,5±0,73) / patients sains.  Les concentrations de TNF-α sont significativement plus élevées / sains.  Pas de différence concernant les concentrations d' IL-1B et IL-6 entre les patients MA

									et sains.
--	--	--	--	--	--	--	--	--	-----------

Liste des abréviations tableau 5 : SNC : Système Nerveux Central, ECG : ElectroCardioGramme, TDM : TomoDensitoMétrie, IRM : Imagerie par Résonance Magnétique, Classification de Page et Eke (annexe 15), Pfeffer questionnaire (annexe 16), Indice de plaque d'O'Leary, Ac : Anticorps.

### 3.5. Résultats

- Résultats des études épidémiologiques basées sur l'évaluation des indices cliniques parodontaux :

Les différentes études épidémiologiques analysées s'accordent sur une prévalence augmentée de maladies parodontales (De Souza et al., 2014) et la présence d'indices cliniques parodontaux plus élevés chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer par rapport aux patients cognitivement sains.

Ainsi, D'Alessandro et collaborateurs en 2018 retrouvent des indices CPI et GI significativement plus élevés chez les patients malades ( $p < 0,001$ ) et plus encore chez les patients institutionnalisés en concordance avec les études de Aragón et collaborateurs de 2018 et Martande et collaborateurs en 2014.

Dans cette dernière étude, en plus de l'indice gingival de Løe et Silness, l'indice de plaque, la profondeur de poche parodontale, la perte d'attache et la présence d'un saignement au sondage sont également plus importants avec une détérioration clinique en lien avec le stade de l'atteinte cognitive (gradient : déficience faible < déficience modérée < déficience sévère).

Ces résultats concordent aussi avec ceux des études de Cicciù et collaborateurs de 2013 et Syrjälä et collaborateurs de 2012. En effet, dans la première étude, 87,2 % des patients atteints de maladie d'Alzheimer présentaient des poches parodontales de plus de 4 mm associées à un saignement au sondage pour 75 % des dents sondées et la présence de plaque bactérienne évaluée à  $70,86 \pm 13,76$  %. De plus, les atteintes des tissus parodontaux semblent impacter négativement la qualité de vie des patients malades. Dans la deuxième étude, un risque légèrement plus élevé d'avoir des poches parodontales de plus de 4 mm (RR=1,4) et d'avoir une faible hygiène bucco-dentaire (OR= 12,2) sont retrouvés dans la population malade.

De plus, l'étude de Kamer et collaborateurs de 2015 conclut sur la présence de plus de sites avec une perte d'attache  $> 3$  mm chez les patients malades.

Une seule étude est en contradiction avec les précédentes : celle de Cestari et collaborateurs de 2016 où aucune différence dans les paramètres cliniques parodontaux recherchés (indice de plaque d'O'Leary, BOP, PPD et perte d'attache) n'est observée entre les deux groupes.

L'indice CAOD, autre indice évalué par la plupart des études épidémiologiques, diffère entre les patients atteints de maladie d'Alzheimer et les patients sains avec un nombre de dents manquantes plus important dans les groupes malades (D'Alessandro et al., 2018 ; Aragón et al., 2018 ; Cicciù et al., 2013).

Enfin, Aragón et collaborateurs retrouvent une incidence plus élevée des pathologies des muqueuses buccales telles que des candidoses (11.8 vs 0.0 %) et des chéilites (15.9 vs 0.0 %) chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer. De Souza et collaborateurs ainsi que Cestari et collaborateurs confirment que la prévalence de candidose est supérieure chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer (respectivement  $p=0,008$  et  $p<0,001$ ).

Les patients atteints de maladie d'Alzheimer ont donc une prévalence augmentée de maladies parodontales. Ces différences avec les patients sains semblent s'expliquer entre autres par la faible hygiène bucco-dentaire retrouvée chez ces patients.

En outre, dans l'étude d'un éventuel lien bidirectionnel des pathologies parodontales et cognitives, Chen et collaborateurs en 2017 ont observé que les patients atteints de maladie parodontale présentaient un risque plus élevé de développer une maladie d'Alzheimer devenant significatif après 10 ans d'exposition à la parodontite.

- Résultats concernant la présence du peptide amyloïde ou de son précurseur (APP) :

En parallèle des études cliniques, un certain nombre d'auteurs tentent de mieux comprendre les liens biologiques existants entre les deux pathologies. Ainsi, deux études recherchant le peptide amyloïde ou son précurseur chez des patients atteints de

maladies parodontales ou avec des indices cliniques parodontaux élevés ont été réalisées.

En effet, Kamer et collaborateurs en 2015, ont observé que les patients qui accumulaient des sites avec une perte d'attache  $\geq 3$  mm, présentaient une augmentation des dépôts de peptides amyloïdes dans des aires cervicales ( $p=0,022$ ).

En outre, le gène APP faisant partie des quatre gènes impliqués dans l'étiopathogénie de la maladie d'Alzheimer, (puisque'une mutation de ce gène est responsable d'une accumulation du peptide amyloïde), a été étudié par Kubota et collaborateurs en 2014. Les résultats de cette étude suggèrent que les composants de la pathogénie de la maladie d'Alzheimer comme la protéine précurseur APP sont retrouvés en grande quantité dans les tissus gingivaux obtenus à partir de patients atteints de parodontite chronique.

De plus, des sur-expressions des gènes de APP mais aussi codants pour l'IL-1 $\beta$  ou C1QA (protéine du complément) sont observées dans les tissus parodontaux malades.

Ces résultats sont particulièrement intéressants, d'autant plus lorsque l'on connaît les fonctions que peuvent posséder les protéines APP au niveau extra-cérébral (Herzog et al., 2004) (69) :

- Contrôle de la croissance cellulaire et de l'apoptose
- Adhésion cellulaire et extracellulaire
- Fonction dans la réparation des tissus mais aussi dans leur destruction.

La protéine APP pourrait ainsi aggraver les dommages des tissus parodontaux notamment en cas de maladies parodontales.

Ainsi, les auteurs de cette étude concluent sur une régulation identique de certains gènes impliqués dans l'étiopathogénie de la maladie d'Alzheimer chez les patients atteints de pathologie parodontale, ou tout du moins au niveau tissulaire.

Ces résultats sont corroborés par l'étude pangénomique de Carter et collaborateurs de 2017 dans laquelle les auteurs montrent que les gènes sur-exprimés ou sous-exprimés dans les tissus parodontaux de patients atteints de parodontite ou dans les macrophages

stimulés par la bactérie *P. gingivalis* ou ses facteurs de virulence (LPS, FimA) sont similaires à ceux sur-exprimés ou sous-exprimés dans les hippocampes de patients atteints de la maladie d'Alzheimer.

Cette similarité d'expressions géniques retrouvée dans les modèles d'infection à *P. gingivalis* ou les tissus malades chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer confortent la possible association bidirectionnelle entre les deux pathologies.

- Résultats concernant la présence des bactéries ou Anticorps contre les bactéries parodontopathogènes :

A côté des études sur les gènes ou les marqueurs biologiques de la maladie d'Alzheimer, d'autres études se sont intéressées aux bactéries parodontopathogènes chez les patients atteints de la pathologie.

Ainsi, pour Poole et collaborateurs en 2015, la bactérie parodontopathogène *P. gingivalis* est capable d'accéder au cerveau de souris ApoE<sup>-/-</sup> (prédisposées génétiquement à développer une maladie d'Alzheimer) et alors de contribuer à l'activation du complément et du complexe d'attaque membranaire, potentiellement responsables de lésions neuronales.

Ces résultats *in vivo* sont confortés par une autre étude de 2013 (Poole et al.), dans laquelle les mêmes auteurs avaient pu observer la présence du LPS de *P. gingivalis* dans les cerveaux récupérés post-mortem de patients qui avaient été diagnostiqués d'une maladie d'Alzheimer (4/10) avec un délai post mortem de 12 heures et son absence au niveau des cerveaux de patients sains (0/10). Aucun résultat significatif n'a été retrouvé avec *T. forsythia* et *T. denticola*.

De plus, un modèle *in vitro* de cellules gliales stimulées par du LPS de *P. gingivalis* a permis la mise en évidence de l'activation de ces cellules gliales. Potentiellement, le LPS de *P. gingivalis* qui accéderait au niveau des microglies, activerait les cellules gliales et serait responsable d'une initiation d'une cascade de médiateurs pro-inflammatoires.

D'autres auteurs ont souhaité comparer les taux circulants des bactéries parodontopathogènes entre patients atteints de maladies d'Alzheimer et patients cognitivement sains.

Ainsi, Noble et collaborateurs en 2014 notent qu'il n'y a pas de différence entre les cas et les contrôles sur les proportions de bactéries retrouvées avec des hauts niveaux pour *C. rectus* (69 %), *T. forsythia* (63%), *T. denticola* (53 %), *P. gingivalis* (23 %), *E. nodatum* (19 %), *A. actinomycetemcomitans* (11 %) et *A. naeslundii* (10 %). Cependant, les patients présentant les plus hauts niveaux d'anticorps contre *A. naeslundii* semblaient avoir plus de risques de développer une maladie d'Alzheimer et inversement les hauts niveaux de *E. nodatum* semblaient associés à moins de risques de développer la pathologie.

En contradiction, Sparks et collaborateurs en 2012 observent des niveaux significativement plus élevés d'anticorps contre les bactéries *F. nucleatum*, *P. intermedia*, *P. gingivalis* et *T. denticola* ( $p < 0,05$ ) chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer par rapport aux patients contrôles dans des prélèvements sanguins réalisés avant la pose du diagnostic de la maladie (diagnostic posé 9 à 10 ans plus tard).

Ces derniers résultats sont en concordance avec ceux de Kamer et collaborateurs où les patients atteints de la maladie d'Alzheimer possédaient un nombre d'anticorps contre les bactéries parodontopathogènes significativement plus élevés (nombre d'anticorps positifs :  $1,1 \pm 0,9$  vs  $0,5 \pm 0,73$ ) par rapports aux patients sains.

Il peut être noté que ces trois dernières études ne tiennent pas compte du statut parodontal des patients inclus. Ainsi, les prélèvements des patients peuvent potentiellement provenir de malades atteints de pathologies parodontales.

Cependant, il peut être souligné en se basant sur l'étude de Sparks et collaborateurs de 2012 un étonnant rapprochement avec celle de Chen et collaborateurs de 2017.

En effet, si les patients inclus à l'étude sont potentiellement atteints de parodontite au moment des prélèvements avec des taux d'anticorps contre des bactéries parodontopathogènes élevés confortant cette idée (translocation bactérienne), le fait que les patients ont été diagnostiqués d'une maladie d'Alzheimer entre 9 et 10 ans plus

tard, renforce l'idée de risque augmenté d'initiation de maladie d'Alzheimer après 10 ans d'exposition aux pathologies parodontales.

- Résultats concernant la présence de médiateurs pro-inflammatoires :

Parallèlement à l'étude des bactéries parodontopathogènes, la théorie inflammatoire a été explorée : Sochocka et collaborateurs en 2017 affirment en effet que les concentrations des cytokines pro-inflammatoires IL-1, IL-6 et TNF- $\alpha$  mais aussi la cytokine anti-inflammatoire IL-10 produits par les leucocytes *ex vivo* augmentent avec l'augmentation du saignement au sondage et avec la diminution du score MMSE (traduisant le déclin cognitif).

Ces résultats sont en concordance avec les observations précédentes de Cestari et collaborateurs de 2016. Ainsi, dans cette étude, des niveaux plus élevés d'IL-6 et TNF- $\alpha$  ont été retrouvés chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer et de maladie parodontale que chez les patients atteints de la pathologie au parodonte sain.

Il en est de même pour l'étude de Farhad et collaborateurs de 2014 où la concentration moyenne de TNF- $\alpha$  chez les patients présentant une maladie d'Alzheimer et une maladie parodontale était approximativement 3 fois supérieure à celle retrouvée chez les patients malades sans atteinte parodontal.

Seule l'étude de Kamer et collaborateurs de 2009, qui est en concordance en ce qui concerne les résultats des concentrations de TNF- $\alpha$  (significativement plus élevées également chez les patients atteints de maladies d'Alzheimer par rapport aux patients sains), est en discordance concernant ceux sur les concentrations d'IL-1B et IL-6 (absence de différence significative).

Cependant, il s'agit de la seule étude (Kamer et al., 2009) pour laquelle le diagnostic de maladie parodontale n'a pas été recherché. Ainsi, les différences des études précédentes s'appuient sur des patients atteints des deux pathologies (maladie d'Alzheimer et maladie parodontale versus maladie d'Alzheimer seule) alors que ce n'est pas le cas pour cette dernière étude (maladie d'Alzheimer  $\pm$  maladie parodontale versus patients

cognitivement sains ± maladie parodontale) pouvant expliquer les différences de résultats observées.

### **3.6. Discussion**

Les résultats des études analysées, datant de ces dix dernières années, tendent vers les mêmes conclusions : une prévalence augmentée de maladie parodontale chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ainsi qu'un rôle joué par les bactéries parodontopathogènes et un rôle primordial des phénomènes inflammatoires dans le lien entre maladie parodontale et maladie d'Alzheimer.

Les hypothèses d'un lien bidirectionnel entre les deux pathologies peuvent alors être avancées :

- Impact de la présence d'une maladie d'Alzheimer sur les maladies parodontales :

La détérioration des fonctions cognitives, comme les fonctions exécutives, la mémoire, l'attention ou l'apraxie compliquent les capacités des patients atteints de maladies neurodégénératives à effectuer les soins d'hygiène orale au quotidien (Wu et al., 2016). (70) Cette constatation peut ainsi expliquer la présence d'une mauvaise hygiène bucco-dentaire et les indices de plaque bactérienne élevés retrouvés chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer dans les études épidémiologiques analysées. La diminution de la dextérité, voire l'incapacité à effectuer ces gestes ordinaires par eux-même peuvent éclaircir la prévalence augmentée de maladies parodontales chez ces patients ; le rôle étiologique des bactéries contenues dans la plaque dentaire étant mondialement reconnu. Cette prévalence est d'autant plus importante chez les patients institutionnalisés présentant un déclin cognitif modéré à majeur et pour qui le brossage dentaire doit être réalisé par le personnel soignant dans des conditions de travail et de coopération ne permettant pas la plupart du temps cette prise en charge de manière optimale.

En outre, il est également à considérer que des gènes impliqués dans les relations hôte/bactéries comme la bactérie *P. gingivalis*, parodontopathogène majeur des parodontites, avaient des hauts degrés de correspondance avec ceux liés aux désordres cognitifs et notamment à la maladie d'Alzheimer (Carter et al., 2017).

Ainsi, une relation entre les gènes et les protéines utilisées par les pathogènes oraux est mise en évidence avec les gènes de susceptibilité à la fois de la maladie parodontale mais aussi ceux de la maladie d'Alzheimer. Les interactions entre gènes et environnement affectent donc probablement les manifestations (phénotypes) observées dans les deux pathologies avec la possibilité que la prédisposition de l'une d'elles puisse affecter l'autre maladie. En effet, les mêmes mécanismes physiologiques seraient perturbés de même que les interactions hôte/bactéries, présentes entre autres de manière importante dans les pathologies parodontales.

De plus, la localisation extra-cérébrale de la protéine APP, molécule impliquée dans l'étiopathogénie de la maladie d'Alzheimer, au niveau du tissu conjonctif gingival, suggère une relation dans la pathogenèse des deux maladies.

Un lien bidirectionnel ne s'en trouve alors que conforté.

- Impact de la maladie parodontale sur la maladie d'Alzheimer :

Deux grands mécanismes biologiques ressortent des études analysées concernant l'impact des maladies parodontales sur la maladie d'Alzheimer :

- la translocation bactérienne et l'activation de la microglie :

De nombreuses études ont constaté des localisations extra-orales de micro-organismes présents dans le biofilm dentaire traduisant leur capacité à passer dans la circulation sanguine et nerveuse périphérique.

En effet, les poches parodontales, signe des maladies du même nom, fournissent une superficie importante de tissus ulcérés offrant un accès facile pour les bactéries parodontopathogènes (entre autres) au système sanguin (Van dyke et al. 2013). (71)

De plus, ces pathogènes possèdent pour la plupart des facteurs de virulence leur permettant d'échapper aux mécanismes de défense et sont donc capables d'envahir les différents tissus du corps humain.

Ainsi, il n'est pas surprenant que les études présentées dans la partie « résultats » concernant les bactéries parodontopathogènes comme *P. gingivalis*, retrouvent cette dernière au niveau des tissus cérébraux post-mortem de patients atteints de maladies d'Alzheimer ou dans des modèles *in vivo* de souris prédisposées (*APOE-/-*).

Ces études ont également observé que le LPS de *P. gingivalis* pouvaient activer les cellules gliales ou la microglie les rendant prêtes à exprimer des molécules pro-inflammatoires impliquées dans des dommages tissulaires. Ainsi, une activation du système immunitaire inné résultant en une initiation de la cascade de molécules pro-inflammatoires avec le relargage potentiel de substances neurotoxiques comme des cytokines, des facteurs du complément, des dérivés réactifs de l'oxygène a pu être mise en évidence (Poole et al., 2013).

En outre, le LPS de *P. gingivalis* semble capable d'augmenter la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique et ainsi les dommages cérébraux *in vivo* par l'augmentation des niveaux du peptide amyloïde (Jaeger et al., 2009). (72)

L'inflammation induite par les bactéries parodontopathogènes semble donc avoir un rôle et constitue la deuxième hypothèse biologique.

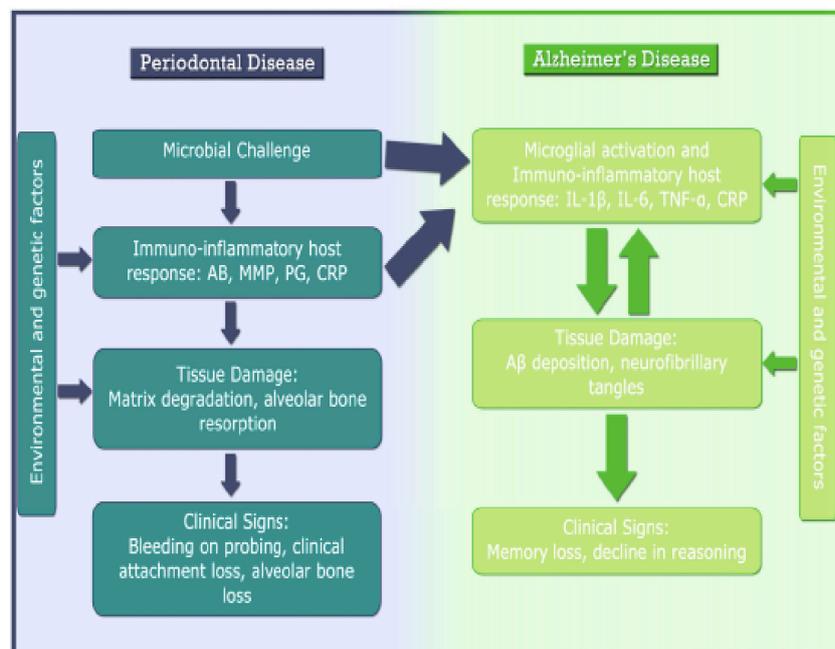
→ L'inflammation/infection périphérique et neuro-inflammation :

Plusieurs auteurs ont avancé que la neuro-inflammation posséderait un rôle central dans la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer (Heneka et al., 2015). (73) En effet, le SNC n'est pas un environnement isolé d'un point de vue immunitaire mais il existe une communication bidirectionnelle entre le cerveau et le système immunitaire périphérique. Ainsi, les inflammations périphériques peuvent contribuer à la progression de la neurodégénération mais peuvent aussi posséder un rôle fondamental dans l'apparition de la pathologie (VanItallie et al., 2017). (74)

Dans les maladies parodontales, suite à l'interaction entre les parodontopathogènes et le système immunitaire de l'hôte, un certain nombre de médiateurs de l'inflammation, comme IL-1 $\beta$ , IL-6, et TNF- $\alpha$ , sont produits localement et peuvent après passage dans la circulation sanguine induire une inflammation systémique (par exemple entraîner la production de CRP) puis atteindre d'autres organes périphériques. Des niveaux élevés de ces trois cytokines pro-inflammatoires ont en effet été retrouvés dans les études analysées dans les prélèvements sanguins de patients atteints de maladies d'Alzheimer et de maladies parodontales. Ces médiateurs périphériques inflammatoires sont alors capables d'activer la microglie ou les autres cellules gliales du SNC induisant la production de plus de molécules pro-inflammatoires, qui chez les personnes âgées ou cognitivement non saines, exacerbent la neuro-inflammation et aggravent la neurodégénération (Holmes et al., 2013). (75)

De plus, dans ces situations, une augmentation du risque de dépôt cérébral du peptide amyloïde a pu être constatée (Kamer et al., 2015 et Kubota et al., 2014) de même que la phosphorylation de la protéine Tau favorisant alors la formation des plaques séniles et la neurofibrillation (Teixera et al., 2017). (76)

Le schéma ci-dessous résume les différents mécanismes présentés :



**Illustration 15 : Pathogénie de la maladie d'Alzheimer et maladie parodontale et leurs relations (76)**

### 3.6.1. Les limites de cette revue de littérature

- Diagnostic de la maladie d'Alzheimer:

Les premières complications rencontrées se retrouvent dans la définition de la maladie d'Alzheimer et son diagnostic. Il est difficile de distinguer de manière franche les patients atteints de la maladie d'Alzheimer de ceux atteints d'autres formes de démences. En effet, la plupart des critères cliniques de diagnostic utilisés (comme les recommandations NINCDS-ADRDA) permette d'établir un diagnostic probable ou possible de la pathologie car elle repose essentiellement sur un profil clinique évocateur. Le score MMSE est un autre des moyens diagnostiques le plus fréquemment utilisé dans les études analysées de part notamment sa faisabilité, son accessibilité et son coût. Cependant, il ne peut pas à lui seul permettre le diagnostic de la maladie d'Alzheimer mais celui de démence et quantifier sa sévérité.

Des études montrent qu'environ 1/3 des patients auraient eu un diagnostic erroné de maladie d'Alzheimer notamment dans les stades précoces des signes cliniques. Certains auteurs avancent alors l'importance de l'utilisation de plusieurs tests cliniques associés à des analyses biologiques comme la quantification des protéines amyloïdes dans le liquide céphalo-rachidien ou d'imagerie comme les IRM (visualisation des atrophies) ou la TEP amyloïde (utilisation d'un traceur pour visualiser les plaques séniles) (Molin et Rockwood, 2016) (77) notamment au stade dit « prodromal » de la maladie.

Une autre difficulté rencontrée est l'apparition tardive des signes cliniques amenant à la suspicion de la pathologie et donc à la démarche diagnostique. Il est en effet difficile de déterminer la chronologie d'apparition entre l'exposition au facteur étudié et l'expression de la maladie rendant quasiment impossible l'établissement de liens de cause à effet.

- Diagnostic des maladies parodontales :

Il n'existe également pas de consensus sur les critères diagnostiques ou les indices cliniques parodontaux à préférer rechercher dans le diagnostic des maladies

parodontales. Ainsi, les études analysées présentent des indices cliniques parodontaux diverses ainsi que des critères diagnostiques différents. Certains auteurs ont alors, ces dernières années, tenté d'établir un gradient des critères à utiliser dans les études épidémiologiques de prévalence des parodontites chroniques afin d'obtenir des comparabilités des résultats (Holtfreter et al., 2015) (annexe 17). (78)

- Représentativité des échantillons de population :

En épidémiologie, un des principes fondamentaux est que l'échantillon de population étudié doit être représentatif de la population générale ; dans notre cas, de l'ensemble des patients atteints de maladie d'Alzheimer, afin de pouvoir extrapoler des résultats fiables. L'échantillon devrait donc comprendre des patients institutionnalisés ou non, avec des formes légères, modérées ou sévères de la pathologie. Ainsi, au sein des études analysées, les résultats pourraient dans certains cas être sous-estimés lorsque les patients sélectionnés sont des patients non institutionnalisés présentant une forme légère ou modérée de la pathologie. En effet, les patients ayant des formes sévères de la maladie sont souvent exclus de part le manque de coopération et l'impossibilité d'obtenir l'acceptation de la participation à l'étude (Berr et al., 2009). (3)

- Faible niveau de preuves des études :

Les études épidémiologiques incluses, en faible nombre, sont des études de grade C (étude cas/témoins, étude de cohorte) donc de faible niveau de preuves. Ces études ne permettent pas d'établir de lien de cause à effet entre les pathologies étudiées selon notamment les critères de Bradford Hill (1965). (79)

- Les biais :

La maladie d'Alzheimer est retrouvée dans une population vieillissante et donc sujette à une augmentation des pathologies chroniques et une multiplication des comorbidités. Ces pathologies, pouvant constituer des biais, ont été retrouvées dans la plupart des études cliniques analysées. Il est compréhensible que ces biais puissent compliquer le recrutement des sujets amenant un choix des auteurs orienté vers la tentative

d'ajustement des groupes formés sur les pathologies systémiques pouvant constituer des facteurs confondants.

### **3.7. Conclusion de la revue de littérature**

En dépit des efforts des chercheurs, aucun médicament ne peut traiter à ce jour la maladie d'Alzheimer. C'est pourquoi, un intérêt particulier est accordé à la recherche de facteurs de risque modifiables de la pathologie dans l'objectif de développer des stratégies préventives (Barnes et Yaffe, 2011). (80)

Parmi les facteurs de risque connus de la maladie d'Alzheimer (tabagisme, hypertension, dépression, diabète, obésité) est avancé, depuis plusieurs années, celui des infections/inflammations périphériques. De façon intéressante, les pathologies parodontales, maladies inflammatoires chroniques initiées par des bactéries parodontopathogènes activant une réponse immuno-inflammatoire inadéquate aboutissant en la destruction des tissus parodontaux font partie de cette catégorie.

Ainsi, l'étude du lien potentiel entre les maladies parodontales et la maladie d'Alzheimer prend toute sa place.

Dans cette revue de littérature, plusieurs mécanismes ont pu être discutés: - L'aspect inflammatoire des pathologies parodontales, responsables d'une inflammation systémique qui contribue à la neuro-inflammation et donc à la neurodégénération.

- La capacité de bactéries parodontopathogènes à accéder au niveau cérébral et pouvant activer la microglie (ou les autres cellules gliales). Cette dernière induit des phénotypes hyper-inflammatoires de ces cellules, aggravant à nouveau la neuro-inflammation ; d'autant plus que les mécanismes de production du peptide amyloïde et de la phosphorylation de la protéine Tau sont influencés par ces mécanismes et contribuent à accentuer la boucle d'amplification des phénomènes inflammatoires.

L'amélioration de la qualité méthodologique des études afin de mieux comprendre les mécanismes/potentiels facteurs de risque et leurs interactions sont actuellement une priorité de recherche dans la prévention de la maladie d'Alzheimer.

## Conclusion

Depuis une dizaine d'années, la multiplication des travaux épidémiologiques sur la maladie d'Alzheimer, menés sur de larges cohortes a permis de distinguer un certain nombre de facteurs de risque qui pourraient augmenter la probabilité de survenue de la pathologie. Ainsi, il a été proposé que les maladies parodontales identifiées comme facteurs de risque pour certaines conditions systémiques comme les maladies cardiovasculaires, le diabète ou encore la polyarthrite rhumatoïde, le soient aussi pour les pathologies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer.

Ainsi, nous avons proposé dans ce travail, une revue de la littérature sur le sujet de l'association potentielle entre les maladies parodontales et la maladie d'Alzheimer afin d'identifier les mécanismes biologiques impliqués dans le rationnel de l'influence bidirectionnelle entre ces pathologies.

La faible hygiène orale des patients atteints de maladie d'Alzheimer semble être l'explication principale de la prévalence augmentée de maladies parodontales chez ces patients.

Inversement, l'influence des maladies parodontales sur la maladie d'Alzheimer semble impliquer deux mécanismes biologiques retrouvés également pour d'autres pathologies systémiques : la translocation bactérienne ainsi que l'inflammation systémique amplifiant les phénomènes inflammatoires locaux.

Malgré des faibles niveaux de preuves scientifiques de la plupart des études analysées et les résultats parfois discordants, la maladie parodontale doit être considérée comme un facteur de risque modifiable de la maladie d'Alzheimer.

Ainsi, ces pathologies buccales bénéficiant de traitements efficaces doivent être prises en charge chez les patients malades. Le diagnostic précoce par le chirurgien dentiste pourrait permettre de limiter l'initiation ou le développement de la maladie d'Alzheimer. En outre, une fois la pathologie diagnostiquée, les patients malades devraient bénéficier de stratégies thérapeutiques préventives pour améliorer la prise en charge bucco-dentaire permettant de ne pas développer ou aggraver les maladies

parodontales. Une prise en charge pluridisciplinaire entre neurologues, chirurgiens-dentistes, parodontistes, avec de meilleures gestions au sein des institutions par le personnel médical soignant pourraient être une solution dans l'axe de développement de stratégies préventives dans le but d'améliorer la qualité de vie des malades.

## Table des illustrations

<i>Illustration 1 : Métabolisme de l'acétylcholine (illustration personnelle)</i> .....	18
<i>Illustration 2 : Métabolisme du peptide A<math>\beta</math>-amyloïde (8)</i> .....	19
<i>Illustration 3 : Formation des plaques séniles (9)</i> .....	20
<i>Illustration 4 : La dégénérescence neurofibrillaire (12)</i> .....	21
<i>Illustration 5 : Progression cérébrale du peptide A<math>\beta</math>-amyloïde (A) et de la protéine Tau (B) au cours du temps (13)</i> .....	22
<i>Illustration 6 : Complexes bactériens de Socransky et Haffajee (21)</i> .....	27
<i>Illustration 7 : Modèle étiopathogénique de Socransky et Haffajee (illustration personnelle) (22)</i> .....	29
<i>Illustration 8 : Bactériémie induite par les parodontites au sein des plaques d'athérome carotidiennes (24)</i> .....	32
<i>Illustration 9 : Mécanismes anatomopathologiques du lien entre les maladies respiratoires et les maladies parodontales (24)</i> .....	33
<i>Illustration 10 : Rôle de la parodontite dans la pathogénie de la PR (24)</i> .....	34
<i>Illustration 11 : Les mécanismes biologiquement plausibles de la parodontite en tant que facteur de risque d'athérogenèse (42)</i> .....	36
<i>Illustration 12 : Citrullination médiée par Porphyromonas gingivalis et induction des ACPA dans la PR (33)</i> .....	37
<i>Illustration 13 : Influences de l'hyperglycémie sur le parodonte (43)</i> .....	38
<i>Illustration 14 : Association entre parodontite chronique et maladie d'Alzheimer (48)</i> .....	40
<i>Illustration 15 : Pathogénie de la maladie d'Alzheimer et maladie parodontale et leurs relations (76)</i> .....	76

## Références bibliographiques

1. La maladie d'Alzheimer. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2015. Disponible sur: <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-neurodegeneratives/article/la-maladie-d'alzheimer> [cité 9 juin 2018].
2. Ankri J. Maladie d'Alzheimer : l'enjeu des données épidémiologiques. :36.
3. Berr C, Vercambre M-N, Akbaraly TN. Épidémiologie de la maladie d'Alzheimer : aspects méthodologiques et nouvelles perspectives. Psychol Neuropsychiatr Vieil. 1 déc 2009;7(1):7-14.
4. La maladie d'Alzheimer et les autres démences / Maladies neurodégénératives. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Maladies-neurodegeneratives/La-maladie-d'Alzheimer-et-les-autres-demences>. [cité 9 juin 2018].
5. Maladie d'Alzheimer | Inserm. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/alzheimer-maladie>. [cité 9 juin 2018].
6. Dr D.Leys, Dr L.Defebvre. Neurologie Confusion et démences du sujet âgé : Maladie d'Alzheimer. In: ellipses.
7. Dr N.Danziger, Dr S.Alamowitch. Neurologie Maladie d'Alzheimer. In Med-line;
8. Hémar A, Mulle C. Maladie d'Alzheimer, peptide  $\beta$ -amyloïde et synapses. médecine/sciences. 1 août 2011;27(8-9):733-6.
9. Sanchez R. Plaques and Tangles in the Alzheimer's Brain-Which One Is Most To Blame For Alzheimer's Disease? The Alzheimer's Solution - Ralph Sanchez. 2008
10. Pearson HA, Peers C. Physiological roles for amyloid  $\beta$  peptides. J Physiol. 15 août 2006;575(1):5-10.
11. Comprendre la maladie d'Alzheimer grâce LECMA-Vaincre Alzheimer Fondation Vaincre Alzheimer. Disponible sur: <https://www.vaincrealzheimer.org/mieux-comprendre-la-maladie-d-alzheimer/> [cité 9 juin 2018].
12. Hilburn RL. National Institute on Aging. Disponible sur: <https://www.nia.nih.gov/node>. [cité 28 oct 2018].
13. Jucker M, Walker LC. Pathogenic Protein Seeding in Alzheimer's Disease and Other Neurodegenerative Disorders. Ann Neurol. oct 2011;70(4):532-40.
14. C.Thomas-Antérion. Prise en charge de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées . 2015 EM-Consulte.

15. Traitements de la maladie d'Alzheimer: quels sont-ils? Fondation Vaincre Alzheimer. Disponible sur: <https://www.vaincrealzheimer.org/traitements-maladie-alzheimer/>. [cité 9 juin 2018].
16. Maladies parodontales: Thérapeutiques et prévention. Rapport. Paris : Les éditions Inserm, 1999, XI- 297p. - (Expertise collective).ISBN 2-85598-709-1
17. Predin T, Djuric M, Nikolic N, Mirnic J, Gusic I, Petrovic D. Clinical and microbiological effects of quadrant versus full-mouth root planing-A randomized study. *J Dent Sci.* 1 déc 2014;9(4):400-6.
18. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol.* déc 1999;4(1):1-6.
19. Bourgeois D, Bouchard P, Mattout C. Epidemiology of periodontal status in dentate adults in France, 2002-2003. *J Periodontal Res.* juin 2007;42(3):219-27.
20. Association Dentaire Française - Dossiers de presse. Disponible sur: [http://www.adf.asso.fr/fr/presse/dossiers de presse congres/52 france/presse et communication/fiches pratiques](http://www.adf.asso.fr/fr/presse/dossiers%20de%20presse%20congres/52%20france/presse%20et%20communication/fiches%20pratiques).
21. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol.* Févr 1998;25(2):134-44.
22. Socransky SS, Haffajee AD. The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current concepts. *J Periodontol.* avr 1992;63(4 Suppl):322-31.
23. Meuric V, Le Gall-David S, Boyer E, Acuña-Amador L, Martin B, Fong SB, et al. Signature of Microbial Dysbiosis in Periodontitis. *Appl Environ Microbiol.* 15 2017;83(14).
24. Philippe Bouchard. Parodontologie & Dentisterie implantaire. Lavoisier. Vol. 1- Médecine parodontale. France; 2014. 670 p.
25. Haffajee AD, Socransky SS. Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. *Periodontol* 2000. 5(1):78-111.
26. Wolf HF, Rateitschak EM, Rateitschak KH, Page RC, Tonetti MS. Parodontologie. Paris, France; 2005. In :Masson.
27. Detienville R. Le traitement des parodontites sévères. Paris, France: Quintessence international; 2002. 117 p.
28. Ouhayoun J-P. Le traitement parodontal: en omnipratique. Paris, France: Quintessence international; 2011. 186 p.
29. 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.

30. Li X, Kolltveit KM, Tronstad L, Olsen I. Systemic Diseases Caused by Oral Infection. *Clin Microbiol Rev.* oct 2000;13(4):547-58.
31. Figuero E, Sánchez-Beltrán M, Cuesta-Frechoso S, Tejerina JM, del Castro JA, Gutiérrez JM, et al. Detection of periodontal bacteria in atheromatous plaque by nested polymerase chain reaction. *J Periodontol.* oct 2011;82(10):1469-77.
32. Micheau C., Ouhayoun J.P. Influence des parodontites sur les pathologies systémiques. *J Paro Impl Orale.* 2001;20(4) :293-303.
33. Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat Rev Immunol.* janv 2015;15(1):30-44.
34. De Smit MJ, Brouwer E, Vissink A, van Winkelhoff AJ. Rheumatoid arthritis and periodontitis; a possible link via citrullination. *Anaerobe.* août 2011;17(4):196-200.
35. Mangat P, Wegner N, Venables PJ, Potempa J. Bacterial and human peptidylarginine deiminases: targets for inhibiting the autoimmune response in rheumatoid arthritis? *Arthritis Res Ther.* 2010;12(3):209.
36. Buxeraud J. Conséquences systémiques des maladies parodontales. *Actual Pharm.* 1 juin 2017;56(567):47-50.
37. Page RC. The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: inversion of a paradigm. *Ann Periodontol.* juill 1998;3(1):108-20.
38. Schenkein HA, Loos BG. Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. *J Clin Periodontol.* avr 2013;40 Suppl 14:S51-69.
39. Scannapieco FA. Role of oral bacteria in respiratory infection. *J Periodontol.* juill 1999;70(7):793-802.
40. Leuckfeld I, Obregon-Whittle MV, Lund MB, Geiran O, Bjørtuft Ø, Olsen I. Severe chronic obstructive pulmonary disease: association with marginal bone loss in periodontitis. *Respir Med.* avr 2008;102(4):488-94.
41. Santos Tunes R, Foss-Freitas MC, Nogueira-Filho G da R. Impact of periodontitis on the diabetes-related inflammatory status. *J Can Dent Assoc.* 2010;76:a35.
42. Nguyen CM, Kim JWM, Quan VH, Nguyen BH, Tran SD. Periodontal associations in cardiovascular diseases: The latest evidence and understanding. *J Oral Biol Craniofacial Res.* 2015;5(3):203-6.
43. Kuo L-C, Polson AM, Kang T. Associations between periodontal diseases and systemic diseases: a review of the inter-relationships and interactions with diabetes, respiratory diseases, cardiovascular diseases and osteoporosis. *Public Health.* avr 2008;122(4):417-33.
44. Meda L, Cassatella MA, Szendrei GI, Otvos L, Baron P, Villalba M, et al. Activation of microglial cells by beta-amyloid protein and interferon-gamma. *Nature.* 13 avr 1995;374(6523):647-50.

45. McGeer PL, Rogers J, McGeer EG. Inflammation, anti-inflammatory agents and Alzheimer disease: the last 12 years. *J Alzheimers Dis JAD*. 2006;9(3 Suppl):271-6.
46. Griffin WST, Liu L, Li Y, Mrak RE, Barger SW. Interleukin-1 mediates Alzheimer and Lewy body pathologies. *J Neuroinflammation*. 16 mars 2006;3:5.
47. Kamer AR, Dasanayake AP, Craig RG, Glodzik-Sobanska L, Bry M, de Leon MJ. Alzheimer's Disease and Peripheral Infections: The Possible Contribution from Periodontal Infections, Model and Hypothesis. Miklossy J, Martins RN, éditeurs. *J Alzheimers Dis*. 28 avr 2008;13(4):437-49.
48. Sochocka M, Zwolińska K, Leszek J. The Infectious Etiology of Alzheimer's Disease. *Curr Neuropharmacol*. 2017;15(7):996-1009.
49. Perry VH, Cunningham C, Holmes C. Systemic infections and inflammation affect chronic neurodegeneration. *Nat Rev Immunol*. févr 2007;7(2):161-7.
50. Cunningham C, Hennessy E. Co-morbidity and systemic inflammation as drivers of cognitive decline: new experimental models adopting a broader paradigm in dementia research. *Alzheimers Res Ther*. 2015;7(1):33.
51. D'Alessandro G, Costi T, Alkhamis N, Bagattoni S, Sadotti A, Piana G. Oral Health Status in Alzheimer's Disease Patients: A Descriptive Study in an Italian Population. *J Contemp Dent Pract*. 1 mai 2018;19(5):483-9.
52. Aragón F, Zea-Sevilla MA, Montero J, Sancho P, Corral R, Tejedor C, et al. Oral health in Alzheimer's disease: a multicenter case-control study. *Clin Oral Investig*. 23 févr 2018; <https://doi.org/10.1007/s00784-018-2396->.
53. Chen C-K, Wu Y-T, Chang Y-C. Association between chronic periodontitis and the risk of Alzheimer's disease: a retrospective, population-based, matched-cohort study. *Alzheimers Res Ther*. 8 août 2017;9(1):56.
54. De Souza Rolim T, Fabri GMC, Nitrini R, Anghinah R, Teixeira MJ, de Siqueira JTT, et al. Oral Infections and Orofacial Pain in Alzheimer's Disease: A Case-Control Study. *J Alzheimers Dis*. 10 déc 2013;38(4):823-9.
55. Martande SS, Pradeep AR, Singh SP, Kumari M, Suke DK, Raju AP, et al. Periodontal Health Condition in Patients With Alzheimer's Disease. *Am J Alzheimers Dis Dementiasr*. sept 2014;29(6):498-502.
56. Ciccì M, Maticena G, Signorino F, Brugaletta A, Ciccì A, Bramanti E. Relationship between oral health and its impact on the quality life of Alzheimer's disease patients: a supportive care trial. *Int J Clin Exp Med*. 2013;6(9):766-72.
57. Syrjälä A-MH, Ylöstalo P, Ruoppi P, Komulainen K, Hartikainen S, Sulkava R, et al. Dementia and oral health among subjects aged 75 years or older: Dementia and oral health. *Gerodontology*. mars 2012;29(1):36-42.

58. Kamer AR, Fortea JO, Videla S, Mayoral A, Janal M, Carmona-Iragui M, et al. Periodontal disease's contribution to Alzheimer's disease progression in Down syndrome. *Alzheimers Dement Diagn Assess Dis Monit.* 2016;2:49-57.
59. Kubota T, Maruyama S, Abe D, Tomita T, Morozumi T, Nakasone N, et al. Amyloid beta (A4) precursor protein expression in human periodontitis-affected gingival tissues. *Arch Oral Biol.* juin 2014;59(6):586-94.
60. Carter CJ, France J, Crean S, Singhrao SK. The Porphyromonas gingivalis/Host Interactome Shows Enrichment in GWASdb Genes Related to Alzheimer's Disease, Diabetes and Cardiovascular Diseases. *Front Aging Neurosci.* 2017;9:408.
61. Poole S, Singhrao SK, Chukkapalli S, Rivera M, Velsko I, Kesavalu L, et al. Active Invasion of Porphyromonas gingivalis and Infection-Induced Complement Activation in ApoE<sup>-/-</sup> Mice Brains. *J Alzheimers Dis.* 30 oct 2014;43(1):67-80.
62. Poole S, Singhrao SK, Kesavalu L, Curtis MA, Crean S. Determining the Presence of Periodontopathic Virulence Factors in Short-Term Postmortem Alzheimer's Disease Brain Tissue. *J Alzheimers Dis.* 5 août 2013;36(4):665-77.
63. 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. *PloS One.* 2014;9(12):e114959.
64. Sparks Stein P, Steffen MJ, Smith C, Jicha G, Ebersole JL, Abner E, et al. Serum antibodies to periodontal pathogens are a risk factor for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* mai 2012;8(3):196-203.
65. Sochocka M, Sobczyński M, Sender-Janeczek A, Zwolińska K, Błachowicz O, Tomczyk T, et al. Association between Periodontal Health Status and Cognitive Abilities. The Role of Cytokine Profile and Systemic Inflammation. *Curr Alzheimer Res.* 2017;14(9):978-90.
66. Cestari JAF, Fabri GMC, Kalil J, Nitrini R, Jacob-Filho W, de Siqueira JTT, et al. Oral Infections and Cytokine Levels in Patients with Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment Compared with Controls. *J Alzheimers Dis.* 7 juin 2016;52(4):1479-85.
67. Farhad SZ, Amini S, Khalilian A, Barekatin M, Mafi M, Barekatin M, et al. The effect of chronic periodontitis on serum levels of tumor necrosis factor-alpha in Alzheimer disease. *Dent Res J.* sept 2014;11(5):549-52.
68. Kamer AR, Craig RG, Pirraglia E, Dasanayake AP, Norman RG, Boylan RJ, et al. TNF- $\alpha$  and antibodies to periodontal bacteria discriminate between Alzheimer's disease patients and normal subjects. *J Neuroimmunol.* 30 nov 2009;216(1-2):92-7.
69. Herzog V, Kirfel G, Siemes C, Schmitz A. Biological roles of APP in the epidermis. *Eur J Cell Biol.* déc 2004;83(11-12):613-24.

70. Wu B, Fillenbaum GG, Plassman BL, Guo L. Association Between Oral Health and Cognitive Status: A Systematic Review. *J Am Geriatr Soc.* avr 2016;64(4):739-51.
71. Van Dyke TE, van Winkelhoff AJ. Infection and inflammatory mechanisms. *J Clin Periodontol.* avr 2013;40 Suppl 14:S1-7.
72. Jaeger LB, Dohgu S, Sultana R, Lynch JL, Owen JB, Erickson MA, et al. Lipopolysaccharide Alters the Blood-brain Barrier Transport of Amyloid Beta Protein: A Mechanism for Inflammation in the Progression of Alzheimer's Disease. *Brain Behav Immun.* mai 2009;23(4):507-17.
73. Heneka MT, Carson MJ, El Khoury J, Landreth GE, Brosseron F, Feinstein DL, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's Disease. *Lancet Neurol.* avr 2015;14(4):388-405.
74. VanItallie TB. Alzheimer's disease: Innate immunity gone awry? *Metabolism.* avr 2017;69S:S41-9.
75. Holmes C. Review: systemic inflammation and Alzheimer's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol.* févr 2013;39(1):51-68.
76. Teixeira FB, Saito MT, Matheus FC, Prediger RD, Yamada ES, Maia CSF, et al. Periodontitis and Alzheimer's Disease: A Possible Comorbidity between Oral Chronic Inflammatory Condition and Neuroinflammation. *Front Aging Neurosci.* 2017;9:327.
77. Molin P, Rockwood K. Les nouveaux critères de la Maladie d'Alzheimer – Perspective gériatrique\*. *Can Geriatr J.* 29 juin 2016;19(2):74-82.
78. Holtfreter B, Albandar JM, Dietrich T, Dye BA, Eaton KA, Eke PI, et al. Standards for reporting chronic periodontitis prevalence and severity in epidemiologic studies: Proposed standards from the Joint EU/USA Periodontal Epidemiology Working Group. *J Clin Periodontol.* mai 2015;42(5):407-12.
79. Critères de causalité. sur: [https://www.med.uottawa.ca/sim/data/Causation\\_f.htm](https://www.med.uottawa.ca/sim/data/Causation_f.htm). [cité 22 oct 2018].
80. Barnes DE, Yaffe K. The Projected Impact of Risk Factor Reduction on Alzheimer's Disease Prevalence. *Lancet Neurol.* sept 2011;10(9):819-28.
81. Mmse.pdf sur: <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/mmse.pdf>. [cité 24 oct 2018].
82. CDR.pdf Disponible sur: <http://www.investimed.ch/CDR.pdf>. [cité 24 oct 2018].
83. What is ICD-9-CM (International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification)? - Definition from WhatIs.com . SearchHealthIT. Disponible sur: <https://searchhealthit.techtarget.com/definition/ICD-9-CM>. [cité 24 oct 2018].

84. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES). Acta Endosc. Avr 1998;28(2):151-5.
85. État des lieux niveau preuve gradation.pdf Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-06/état des lieux niveau preuve gradation.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-06/état_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf). [cité 24 oct 2018].
86. Hubbard EJ, Santini V, Blankevoort CG, Volkers KM, Barrup MS, Byerly L, et al. Clock Drawing Performance in Cognitively Normal Elderly. Arch Clin Neuropsychol Off J Natl Acad Neuropsychol. mai 2008;23(3):295-32

# Annexes

## Annexe 1 : Score MMSE (1999) (81)

**Mini-Mental State Examination**  
Version GRECO, 1999

NOM : \_\_\_\_\_ Prénom : \_\_\_\_\_  
Date : \_\_\_\_\_ Examineur : \_\_\_\_\_  
SCORE : \_\_\_\_\_

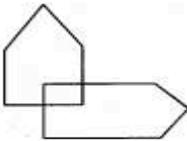
**Orientation** (1 point par réponse juste : maxm A = 5 ; B = 5)  
A. – « En quelle année sommes nous ? »  
– « En quelle saison ? »  
– « En quel mois ? »  
– « Quel jour du mois ? »  
B. – « Dans quelle ville sommes nous ? »  
– « Dans quel département est située cette ville ? »  
– « Dans quelle province est situé ce département ? »  
– « Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ? »  
– « A quel étage sommes-nous ? »

**Apprentissage** (1 point par mot répété correctement : maxm 3)  
– « Je vais vous donner 3 mots, je voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir, je vous les redemandrai tout à l'heure : citron, clé, ballon (cigare, fleur, porte) »  
[Nombre d'essais pour une répétition correcte : maxm 6]

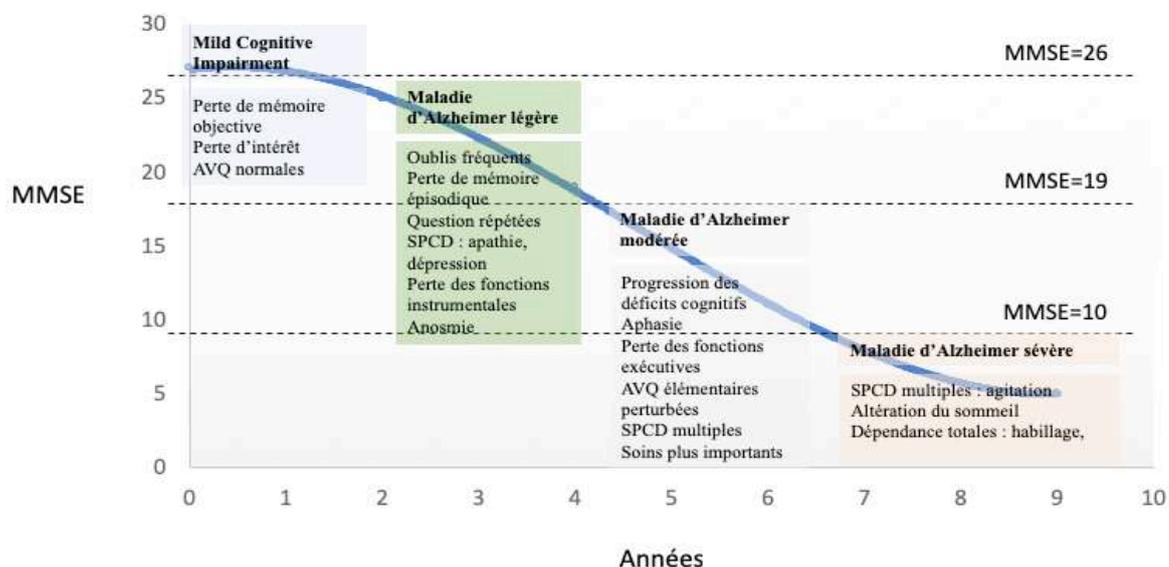
**Attention et calcul** (1 point par soustraction exacte : maxm 5)  
– « Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois jusqu'à ce que je vous arrête »  
[Faire effectuer 5 soustractions]  
[« Voulez-vous m'épeller le mot « monde » à l'envers, en commençant par la dernière lettre. »  
EDMON:]

**Rappel des 3 mots** (1 points par mot rappelé, maxm 3)

**Langage, praxies**  
– « Comment s'appelle cet objet ? » Crayon, montre (1 point par objet : maxm 2)  
– « Répétez ma phrase : Pas de mais, de si, ni de et »  
(1 point seulement si la répétition est parfaitement correcte)  
– « Prenez mon papier dans la main droite, pliez-le en deux et jetez-le par terre »  
(1 point par partie de la consigne exécutée)  
– « Faites ce qui est marqué : « FERMEZ LES YEUX »  
– « Voulez-vous recopier mon dessin » (1 point si tous les angles sont présents ainsi que l'intersection de deux côtés différents)  
– « Écrivez-moi une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière »  
(1 point si au moins un sujet et un verbe)



## MMSE Bouchard (2014) (illustration personnelle)



## Annexe 2 : Critères NINCDS-ADRDA

Les critères NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) exigent que la présence d'une déficience cognitive et d'un syndrome de démence présumé soient confirmés par des tests neuropsychologiques en vue d'un diagnostic clinique de maladie d'Alzheimer possible ou probable. Ils spécifient également huit domaines cognitifs pouvant être altérés dans la pathologie. Ces critères ont démontré une bonne fiabilité et validité.

### Annexe 5. Critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer, NINCDS-ADRDA

1. Critères de maladie d'Alzheimer probable :
  - syndrome démentiel établi sur des bases cliniques et documenté par le *Mini-Mental State Examination*, le *Blessed Dementia Scale* ou tout autre test équivalent et confirmé par des preuves neuropsychologiques
  - déficit d'au moins deux fonctions cognitives
  - altérations progressives de la mémoire et des autres fonctions cognitives
  - absence de trouble de conscience
  - survenue entre 40 et 90 ans, le plus souvent au-delà de 65 ans
  - en l'absence de désordres systémiques ou d'une autre maladie cérébrale pouvant rendre compte par eux-mêmes, des déficits mnésiques et cognitifs progressifs
2. Ce diagnostic de maladie d'Alzheimer probable est renforcé par :
  - la détérioration progressive des fonctions telles que le langage (aphasie), les habilités motrices (apraxie) et perceptives (agnosie)
  - la perturbation des activités de la vie quotidienne et la présence de troubles du comportement
  - une histoire familiale de troubles similaires surtout si confirmés histologiquement
  - le résultat aux examens standards suivants :
    - normalité du liquide céphalo-rachidien
    - EEG normal ou siège de perturbations non spécifiques comme la présence d'ondes lentes
    - présence d'atrophie cérébrale d'aggravation progressive
3. Autres caractéristiques cliniques compatibles avec le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable après exclusion d'autres causes :
  - période de plateaux au cours de l'évolution
  - présence de symptômes tels que dépression, insomnie, incontinence, idées délirantes, illusions, hallucinations, réactions de catastrophe, désordres sexuels et perte de poids. Des anomalies neurologiques sont possibles surtout aux stades évolués de la maladie, notamment des signes moteurs tels qu'une hypertonie, des myoclonies ou des troubles de la marche.
  - crises comitiales aux stades tardifs
  - scanner cérébral normal pour l'âge
4. Signes rendant le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable incertain ou improbable :
  - début brutal
  - déficit neurologique focal tel que hémiparésie, hypoesthésie, déficit du champ visuel, incoordination motrice à un stade précoce
  - crises convulsives ou troubles de la marche en tout début de maladie
5. Le diagnostic clinique de la maladie d'Alzheimer possible :
  - peut être porté sur la base du syndrome démentiel, en l'absence d'autre désordre neurologique, psychiatrique ou systémique susceptible de causer une démence, en présence de variante dans la survenue, la présentation ou le cours de la maladie ;
  - peut être porté en présence d'une seconde maladie systémique ou cérébrale susceptible de produire un syndrome démentiel mais qui n'est pas considérée comme la cause de cette démence ;
  - et pourrait être utilisé en recherche clinique quand un déficit cognitif sévère progressif est identifié en l'absence d'autre cause identifiable.
6. Les critères pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer certaine sont :
  - les critères cliniques de la maladie d'Alzheimer probable ;
  - et la preuve histologique apportée par la biopsie ou l'autopsie.

## Annexe 3 : Échelle Clinique de démence (CDR) – Hughes (1982) (82)

L'échelle CDR (Clinical Demence Ratio), a été développée pour caractériser la sévérité des démences de type Alzheimer.

C'est une échelle graduée de 0 (absence de démence) à 3 (démence sévère) qui prend en compte six domaines cognitifs : mémoire, orientation, jugement et résolution de problèmes, socialisation, domicile et loisirs, et soins personnels.

	Mémoire	Orientation	Jugement - résolution de problèmes	Habilités sociales	Famille et loisirs	Soins personnels
Normale CDR 0	Mémoire intacte ou légers oublis occasionnels	Bonne orientation	Résout des problèmes quotidiens (et des aspects monétaires) sans difficulté ; bon jugement en accord avec le fonctionnement passé	Autonomie inchangée pour le travail, la vie sociale	Vie à la maison, activités et intérêts maintenus	Indépendance totale.
Démence incertaine CDR 0,5	Oublis légers fréquents, rappel partiel des événements, ou oublis bénins	Bonne orientation sauf légère difficulté avec les relations temporelles	Doute quant à sa capacité de résoudre des problèmes, à retrouver des similitudes et différences	Doute ou légère difficulté pour ces activités	Vie à la maison, activités et intérêts légèrement diminués	Indépendance totale.
Démence légère CDR 1	Atteinte modérée de la mémoire ; plus marquée pour les faits récents et qui interfère avec les activités de la vie quotidienne	Difficulté modérée avec les relations temporelles ; orienté pour l'espace et les personnes à l'examen mais peut présenter une désorientation	Difficulté modérée à composer avec des situations complexes et avec les similitudes et différences ; jugement social conservé	Difficulté modérée pour certaines de ces activités ; peut paraître superficiellement normal	Difficulté légère mais certaine aux AVQ ; abandon des tâches et des passe-temps plus complexes	A besoin d'un peu d'aide à l'initiation

		géographique				
Démence modérée CDR 2	Atteinte sévère de la mémoire : seule le matériel «surappris» est retenu; nouveau matériel rapidement perdu	Généralement désorienté dans le temps et souvent dans l'espace	Difficulté sévère à composer avec des problèmes à voir les similitudes et différences , jugement social généralement mauvais	Ne prétend pas être indépendant: paraît suffisamment bien pour qu'on puisse croire à son indépendance hors du foyer.	Maintien des activités simples seulement ; intérêts très limités et peu soutenus	A besoin d'assistance pour l'habillement, l'hygiène, et l'organisation des effets personnels
Démence sévère CDR 3	Atteinte sévère de la mémoire : seulement quelques îlots de mémoire préservés	Ne réagit qu'à son nom seulement	Incapable de porter un jugement ou de résoudre des problèmes	Ne prétend pas être indépendant : paraît trop malade pour entreprendre des activités en dehors de la maison	Aucune activité significative en dehors de sa chambre	A besoin de beaucoup d'aide pour ses soins personnels ; souvent incontinent

## Annexe 4 : Critères ICD-9-CM (83)

Ces critères sont basés sur une modification clinique de la classification internationale des maladies, neuvième révision–(CIM-9). La normalisation des codes permet une uniformité de codage dans tous les états membres de l’OMS et améliore la cohérence entre les médecins en matière d'enregistrement des symptômes et des diagnostics des patients aux fins du remboursement des demandes du donneur d'ordre et de la recherche clinique. Elle constitue la base légale de la codification internationale des causes de morbidité et de mortalité.

Le code 331.0 correspond aux démences et le code 523.4 aux parodontites chroniques.

## Annexe 5 : Critères DSM

L’ouvrage DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) décrit et classe les troubles mentaux. Le DSM-V étant l’évolution du DSM-IV.

## **Annexe 6 : Indice Gingivale (GI) – Silness et Løe (1967)**

(26)

Scores	Signes cliniques
0	Gencive saine
1	Légère inflammation, léger changement de surface et de coloration, pas de saignement au sondage
2	Inflammation modérée, rougeur, oedème, saignement au sondage et à la pression
3	Inflammation sévère, rougeur et oedème, tendance au saignement spontané, éventuellement ulcération

## **Annexe 7 : Indice de Plaque (PI) – Silness et Løe (1964) (26)**

Scores	Signes cliniques
0	Absence de plaque dans la région de la gencive marginale
1	Un film de plaque adhère à la surface dentaire, au niveau du rebord gingival. La plaque n'est détectée qu'en passant la sonde sur la surface dentaire
2	Accumulation modérée le long de la marge gingivale, visible à l'oeil nu, espaces interdentaires exempts
3	Abondance de plaque avec présence au niveau des espaces interdentaires

## **Annexe 8 : Indice d'O'Leary (1972) (84)**

Le biofilm dentaire peut être mis en évidence par le praticien de deux façons : soit par l'utilisation d'une sonde parodontale ; soit par l'emploi d'un révélateur de plaque. L'indice d'O'Leary se calcule alors en divisant le nombre de faces présentant de la plaque dentaire par le nombre de faces totales examinés. Le résultat s'exprime en pourcentage.

## Annexe 9 : Indice CPITN (26)

Scores	Code CPITN	CPITN
0	Tissus sains	Hygiène buccale personnelle
1	Saignements lors du sondage (BOP)	Instruction de l'hygiène buccale
2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tartre supra et sous-gingival</li> <li>• Irritation iatrogène marginale</li> </ul>	Élimination de la plaque et du tartre supra et sous-gingivale
3	Poche peu profonde jusqu'à 5 mm	Thérapie complexe
4	Poche $\geq$ 6mm	Thérapie complexe

L'indice dentaire CPITN ( Community Periodontal Index of Treatment Needs) est un indice communautaire des besoins en traitements parodontaux.

## Annexe 10 : Grade des recommandations et niveau de preuve scientifique (85)

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

## Annexe 11 : Indice CAOD

L'Indice « CAO » C = dent permanente cariée A = dent permanente absente O = dent permanente obturée. Cet indice est très utilisé pour les enquêtes épidémiologiques de l'expérience de la carie. Il a pour avantage d'être facilement comparable avec d'autres études similaires, peut être pris rapidement et permet de connaître les besoins en soins dentaires causés par la carie.

# Annexe 12 : GDS : Global Deterioration Scale

## Echelle globale de détérioration (Global Deterioration Scale-GDS) pour la maladie d'Alzheimer et les désordres cognitifs liés à l'âge

Degré de détérioration	Stade clinique	Caractéristiques cliniques
1. Pas de déficit cognitif	Normal	<p>Pas de plaintes subjectives</p> <p>Pas de déficit évident lors de l'interrogatoire</p>
2. Déficit cognitif très léger	Léger déficit mnésique	<p>Plaintes subjectives de troubles de la mémoire particulièrement fréquents dans les domaines suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) oubli de la place des objets familiers</li> <li>b) oubli de noms propres auparavant bien connus</li> </ul> <p>Pas de troubles objectifs lors de l'interrogatoire</p> <p>Pas de modifications de la vie sociale et professionnelle</p>
3. Déclin cognitif léger	Troubles de la mémoire évidents, baisse de l'attention et de la concentration	<p>Premiers signes déficitaires apparents. Manifestations dans au moins 2 des domaines suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) le patient peut s'être perdu quand il se déplace dans un endroit inconnu</li> <li>b) les collègues de travail s'aperçoivent d'une baisse de l'efficacité professionnelle</li> <li>c) la difficulté à trouver des mots et des noms devient évidente pour l'entourage</li> <li>d) le patient peut lire un chapitre sur un livre mais n'en retient que peu de choses</li> <li>e) le patient a moins de facilité à retenir les noms des personnes qui lui sont présentées pour la première fois</li> <li>f) le patient peut perdre ou mal ranger un objet de valeur</li> <li>g) les difficultés de concentration sont évidentes à l'examen clinique</li> </ul> <p>La mise en évidence d'un déficit mnésique "objectif" ne peut s'obtenir que par un entretien poussé réalisé avec des épreuves psychométriques. Diminution des performances dans les situations professionnelles ou sociales difficiles. La négation du trouble par le patient devient manifeste. Une anxiété légère ou modérée accompagne les symptômes.</p>
4. Déficit cognitif modéré	Déficit prononcé des trois items ci-dessus	<p>Déficit net lors d'un interrogatoire soigneux qui se manifeste dans les domaines suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) le malade est moins au courant de l'actualité</li> <li>b) peut manifester des lacunes dans le souvenir de son propre passé</li> <li>c) trouble de la concentration évident sur le test des soustractions en série</li> <li>d) diminution de la capacité de voyager, gérer son budget</li> </ul> <p>Habituellement pas de déficit dans les domaines suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) orientation dans le temps et vis-à-vis des personnes</li> <li>b) reconnaissance des visages et des personnes familières</li> <li>c) capacité de se déplacer dans des endroits connus</li> </ul> <p>Incapacité à réaliser des tâches complexes. La négation des troubles ou leur non-conscience est fréquemment rencontrée. Eroussement de l'activité et évitement des situations de concurrence</p>

5. Déficit cognitif modérément sévère	Démence débutante	<p>Le patient ne peut pas survivre sans aide. Il est incapable lors de l'entretien de rappeler une caractéristique importante de sa vie courante (par ex. : adresse, numéro de téléphone datant de plusieurs années, nom des membres proches de sa famille comme les petits-enfants, nom du lycée ou de l'université où il a suivi ses études)</p> <p>Fréquemment il existe une désorientation temporo-spatiale. Une personne cultivée pourra avoir des difficultés à compter de 4 en 4 à l'envers à partir de 40 ou de 2 en 2 à partir de 20</p> <p>Les personnes à ce stade gardent la notion des faits majeurs qui les intéressent ou intéressent les autres. Elles connaissent toujours bien leur propre nom et généralement le nom de leurs enfants. Elles n'ont pas besoin d'aide pour se laver ou manger mais elles peuvent avoir quelques difficultés à choisir leurs vêtements et occasionnellement s'habiller de manière inadéquate (par ex. : mettre la chaussure droite au pied gauche...)</p>
6. Déficit cognitif sévère	Démence avancée	<p>Le patient peut occasionnellement oublier le nom de son conjoint (dont il dépend entièrement pour sa survie). Il est totalement inconscient de tous les événements et expériences récents de sa vie. Il retient quelques éléments de son passé mais de façon très imprécise</p> <p>En général, il ignore son environnement (année, saison). Il peut avoir des difficultés compter de 10 à 1 et parfois même de 1 à 10. Il a besoin d'aide pour les activités de la vie quotidienne (par ex. : il peut devenir incontinente). Il a besoin d'aide pour se déplacer mais quelquefois il se montre capable d'aller dans des lieux familiers. Le rythme nyctéméral est fréquemment perturbé. Il se souvient presque toujours de son propre nom. Habituellement, il reste capable de distinguer les familiers des étrangers dans son entourage. A ce stade, surviennent des modifications de la personnalité et de l'émotivité. Elles sont très variables et associent :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) des hallucinations (par ex. : le patient peut accuser son conjoint d'être un imposteur il peut parler à des personnages imaginaires ou à sa propre image dans un miroir)</li> <li>b) des manifestations obsessionnelles (par ex. le malade peut répéter continuellement des gestes de nettoyage)</li> <li>c) des signes d'anxiété, une agitation et même un comportement violent, jusque-là inconnu, peuvent survenir</li> <li>d) une aboulie cognitive c'est-à-dire une perte de la volonté car l'individu ne peut pas poursuivre une pensée suffisamment longtemps pour dégager une ligne de conduite déterminée</li> </ul>
7. Déficit cognitif très sévère	Démence avancée	<p>Toutes les capacités verbales sont perdues et fréquemment il n'y a pas de langage du tout, seulement des grognements. Incontinence urinaire. Le patient a besoin d'aide pour la toilette et le repas. Apparaissent des déficits psychomoteurs fondamentaux touchant par ex. : la marche. Le cerveau paraît ne plus être capable de signifier au corps que faire. Toutes les fonctions corticales sont touchées</p>

D'après B. Reisberg, S.H. Ferris et T. Crook

## **Annexe 13 : The clock draw test (CDT) ou Test de dessin de l'horloge (TDC) et le mini-Cog (86)**

Le test de dessin de l'horloge (TDC) est une mesure neuropsychologique commune sensible aux changements cognitifs et aux compétences fonctionnelles chez les adultes plus âgés au travers du dessin d'une horloge indiquant une heure précise. Le test mini-cog est un test de la mémoire réalisé souvent après le TDC en vue d'évaluer la capacité du patient à se rappeler de 3 mots lors de l'exécution du dessin de l'horloge.

## **Annexe 14 : Test ELISA**

Le test ELISA (Enzyme-Linked immunosorbent assay) est un examen de laboratoire de dosage immuno-enzymatique. Il est principalement utilisé pour détecter la présence d'un anticorps ou d'un antigène dans un échantillon en immunologie.

## **Annexe 15 : Classification de Page et EKE (2007)**

Définition clinique		
	Perte d'attache clinique	Profondeur de poche
Parodontite sévère	$\geq 2$ sites proximaux avec une perte d'attache $\geq 6$ mm (sur des dents différentes)	Et $\geq 1$ site proximal avec une profondeur de poche $\geq 5$ mm
Parodontite modérée	$\geq 2$ sites proximaux avec perte d'attache $\geq 4$ mm (sur des dents différentes)	Ou $\geq 2$ sites proximaux avec des profondeurs de poche $\geq 5$ mm (sur des dents différentes)
Parodontite légère ou sujet sans parodontite	Sujets ne répondant pas aux critères de la parodontite sévère ou modérée	

## Annexe 16 : Questionnaire de Pfeffer

Veuillez répondre à chacune des questions en encerclant l'énoncé qui correspond le mieux à votre situation (ou à celle du patient)	Le fait seul sans difficulté (normal) ou n'a jamais pratiqué cette activité, mais pourrait y parvenir seul actuellement	Le fait seul, mais éprouve de la difficulté ou n'a jamais pratiqué cette activité et pourrait difficilement y parvenir actuellement	Le fait avec de l'aide	Ne peut pas le faire seul
1. Faire des chèques, payer des factures, vérifier ses comptes	0	1	2	3
2. Assembler des dossiers d'impôts, des documents d'affaires ou autres	0	1	2	3
3. Faire des courses seul pour se procurer des vêtements, des articles ménagers, des aliments	0	1	2	3
4. Jouer à un jeu d'adresse, s'adonner à un passe-temps	0	1	2	3
5. Faire chauffer de l'eau, préparer une tasse de café, éteindre la cuisinière	0	1	2	3
6. Préparer un repas équilibré	0	1	2	3
7. Suivre le fil des événements courants	0	1	2	3
8. Prêter attention à une émission de télévision, lire un livre ou un magazine, les comprendre et pouvoir en discuter	0	1	2	3
9. Se souvenir des rendez-vous, des fêtes de famille, des congés, des médicaments à prendre	0	1	2	3
10. Se promener hors de son quartier, conduire une voiture, prendre l'autobus	0	1	2	3

Score total : \_\_\_\_\_

## Annexe 17 : Gradient des critères de parodontites chroniques d'Holtfreter (2015) (78)

Table 5. It is recommended to report several items, addressing study design, periodontal examination protocol, characteristics of study subjects, periodontal disease definitions, and other periodontal conditions in total and stratified by age group. Please provide detailed information on the listed items.

	Importance
Study design:	
I. Study and sampling design, study period and region	+++
II. Sample size, net sample size, final sample size, and response rate	+++
III. Nonresponse analyses	+
IV. Statistical consideration of complex sample designs	+++
Periodontal recording protocol:	
I. Which sites at which teeth were examined	+++
II. The periodontal probe: probing pressure, thickness and graduation	++
III. Rounding scheme	++
Characteristics of study subjects:	
I. Age	+++
II. Gender	+++
III. Smoking status	+++
IV. Education level/Socioeconomic status	+++
V. Body Mass Index	+
VI. Diabetes mellitus	++
VII. Oral hygiene and oral care utilisation	+++
VIII. Number of teeth, including and excluding third molars	+++
IX. Prevalence and number of dental implants per subject	+
X. Number of edentulous subjects, including and excluding third molars	+++
Periodontal items addressing periodontal prevalence and severity:	
I. Prevalence of CAL/PPD on subject level, equalling the percentage of subjects showing a certain condition on at least one site	+++
II. Mean CAL/PPD	++
III. Extent of CAL/PPD on site level, equalling the percentage of sites per mouth showing a certain condition	+++
IV. Extent of CAL/PPD on tooth level, equalling the percentage of teeth per mouth showing a certain condition	+++
V. CDC/AAP case definition	+++
Gingival inflammation, evaluating the percentage of positive sites per mouth for:	
I. Bleeding on probing	++

+++ , very important; ++ important; + less important

Thèse d'exercice : Chir. Dent. : Lille : Année 2018 – N°:

**Associations entre la maladie d'Alzheimer et les maladies parodontales :  
Revue systématique de la littérature.**

César FEVRIER.- p. (101): ill. (15) ; réf. (86).

**Domaines :** Neurologie ; Parodontologie.

**Mots clés Rameau:** Alzheimer, Maladie d' ; Parodontopathies

**Mots clés FMeSH:** Revue de la littérature, Maladie d'Alzheimer, Maladies parodontales

Résumé de la thèse en français

La maladie d'Alzheimer et les maladies parodontales constituent un réel enjeu de santé publique.

Dans les deux premières parties de ce travail, une présentation succincte des pathologies ainsi que des mécanismes connus dans les liens entre maladies parodontales et pathologies systémiques sont exposés.

Dans une troisième partie, une revue systématique de la littérature afin d'évaluer l'état des connaissances actuelles de l'association éventuelle entre la maladie d'Alzheimer et les maladies parodontales est réalisée.

Des mécanismes biologiques impliqués dans l'influence bidirectionnelle entre ces pathologies ont ainsi pu être mis en évidence.

Les maladies parodontales pourraient être considérées comme des facteurs de risque modifiables de la maladie d'Alzheimer.

**JURY :**

**Président : Monsieur le Professeur Guillaume PENEL**

**Asseseurs : Madame le Docteur Mathilde SAVIGNAT**

**Madame le Docteur Cécile OLEJNIK**

**Madame le Docteur Marie DUBAR**