

**UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER**

**FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE**

---

ANNEE 2021

2021 TOU3 3063

**THÈSE**

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement

par

**Marie-Clémence LAYOLE**

le 25 Octobre 2021

**L'INFLAMMATION CHRONIQUE : UN DÉNOMINATEUR COMMUN  
ENTRE LA MALADIE PARODONTALE ET 3 MALADIES  
MENTALES GRAVES**

Directeur de thèse : Dr Sara LAURENCIN-DALICIEUX

**JURY**

Président :	Pr Philippe KEMOUN
1er assesseur :	Dr Sara LAURENCIN-DALICIEUX
2ème assesseur :	Dr Marie-Cécile VALERA
3ème assesseur :	Dr Vincent BLASCO-BAQUE





## Faculté de Chirurgie Dentaire

### ➔ DIRECTION

#### DOYEN

M. Philippe POMAR

#### ASSESEUR DU DOYEN

Mme Sabine JONJOT  
Mme Sara DALICIEUX-LAURENCIN

#### DIRECTRICE ADMINISTRATIVE

Mme Muriel VERDAGUER

#### PRÉSIDENTE DU COMITÉ SCIENTIFIQUE

Mme Cathy NABET

### ➔ HONORARIAT

#### DOYENS HONORAIRES

M. Jean LAGARRIGUE +  
M. Jean-Philippe LODTER +  
M. Gérard PALOUDIER  
M. Michel SIXOU  
M. Henri SOULET

#### CHARGÉS DE MISSION

M. Karim NASR (*Innovation Pédagogique*)  
M. Olivier HAMEL (*Maillage Territorial*)  
M. Franck DIEMER (*Formation Continue*)  
M. Philippe KEMOUN (*Stratégie Immobilière*)  
M. Paul MONSARRAT (*Intelligence Artificielle*)

### ➔ PERSONNEL ENSEIGNANT

## Section CNU 56 : Développement, Croissance et Prévention

### 56.01 ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE et ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE (Mme Isabelle BAILLEUL-FORESTIER)

#### ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE

Professeurs d'Université : Mme Isabelle BAILLEUL-FORESTIER, M. Frédéric VAYSSE  
Maîtres de Conférences : Mme Emmanuelle NOIRRI-ESCLASSAN, Mme Marie- Cécile VALERA, M. Mathieu MARTY  
Assistants : Mme Marion GUY-VERGER, Mme Alice BROUTIN (associée)  
Adjoints d'Enseignement : M. Sébastien DOMINE, M. Robin BENETAH, M. Mathieu TESTE,

#### ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE

Maîtres de Conférences : M. Pascal BARON, Mme Christiane LODTER, M. Maxime ROTENBERG  
Assistants : Mme Isabelle ARAGON, Mme Anaïs DIVOL,

### 56.02 PRÉVENTION, ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, ODONTOLOGIE LÉGALE (Mme NABET Catherine)

Professeurs d'Université : M. Michel SIXOU, Mme Catherine NABET, M. Olivier HAMEL, M. Jean-Noël VERGNES  
Assistant : M. Julien ROSENZWEIG  
Adjoints d'Enseignement : M. Alain DURAND, Mlle. Sacha BARON, M. Romain LAGARD, Mme Géromine FOURNIER  
M. Fabien BERLIOZ, M. Jean-Philippe GATIGNOL, Mme Carole KANJ

## Section CNU 57 : Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

### 57.01 CHIRURGIE ORALE, PARODONTOLOGIE, BIOLOGIE ORALE (M. Philippe KEMOUN)

#### PARODONTOLOGIE

Maîtres de Conférences : Mme Sara DALICIEUX-LAURENCIN, Mme Alexia VINEL  
Assistants : Mme. Charlotte THOMAS, M. Joffrey DURAN  
Adjoints d'Enseignement : M. Loïc CALVO, M. Christophe LAFFORGUE, M. Antoine SANCIER, M. Ronan BARRE, M. Myriam KADDECH, M. Matthieu RIMBERT,

### CHIRURGIE ORALE

Professeur d'Université : Mme Sarah COUSTY  
Maîtres de Conférences : M. Philippe CAMPAN, M. Bruno COURTOIS  
Assistants : Mme Léonore COSTA-MENDES, M. Clément CAMBRONNE  
Adjoints d'Enseignement : M. Gabriel FAUXPOINT, M. Arnaud L'HOMME, Mme Marie-Pierre LABADIE, M. Luc RAYNALDY,  
M. Jérôme SALEFRANQUE,

### BIOLOGIE ORALE

Professeur d'Université : M. Philippe KEMOUN  
Maîtres de Conférences : M. Pierre-Pascal POULET, M. Vincent BLASCO-BAQUE  
Assistants : Mme Inessa TIMOFEEVA, M. Matthieu MINTY, Mme Chiara CECCHIN-ALBERTONI  
Adjoints d'Enseignement : M. Mathieu FRANC, M. Hugo BARRAGUE, M. Maxime LUIS

## **Section CNU 58 : Réhabilitation Orale**

### 58.01 DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE, PROTHESES, FONCTIONS-DYSFONCTIONS, IMAGERIE, BIOMATERIAUX (M. Franck DIEMER)

#### DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE

Professeur d'Université : M. Franck DIEMER  
Maîtres de Conférences : M. Philippe GUIGNES, Mme Marie GURGEL-GEORGELIN, Mme Delphine MARET-COMTESSE  
Assistants : M. Jérôme FISSE, M. Sylvain GAILLAC, Mme Sophie BARRERE, Mme. Manon SAUCOURT  
M. Ludovic PELLETIER, M. Nicolas ALAUX  
Adjoints d'Enseignement : M. Eric BALGUERIE, M. Jean- Philippe MALLET, M. Rami HAMDAN, M. Romain DUCASSE

#### PROTHÈSES

Professeurs d'Université : M. Philippe POMAR  
Maîtres de Conférences : M. Jean CHAMPION, M. Rémi ESCLASSAN, M. Florent DESTRUHAUT, M. Antoine GALIBOURG,  
M. Antonin HENNEQUIN, M. Bertrand CHAMPION, Mme Caroline DE BATAILLE, Mme Margaux BROUTIN, Mme Coralie BATAILLE  
Assistants : M. Christophe GHRENASSIA, Mme Marie-Hélène LACOSTE-FERRE, M. Olivier LE GAC, M. Louis Philippe GAYRARD, M. Jean-Claude COMBADAZOU, M. Bertrand ARCAUTE,  
M. Eric SOLYOM, M. Michel KNAFO, M. Alexandre HEGO DEVEZA, M. Victor EMONET-DENAND  
M. Thierry DENIS

#### FONCTIONS-DYSFONCTIONS, IMAGERIE, BIOMATERIAUX

Maîtres de Conférences : Mme Sabine JONJOT, M. Karim NASR, M. Paul MONSARRAT, M. Thibault CANCEILL  
Assistants : M. Julien DELRIEU, M. Paul PAGES  
Adjoints d'Enseignement : Mme Sylvie MAGNE, M. Thierry VERGÉ, Mme Josiane BOUSQUET, M. Damien OSTROWSKI

-----  
*Mise à jour pour le 01septembre 2021*

## REMERCIEMENTS

À Sofiane, merci pour sa grande patience, ses encouragements et la confiance qu'il m'a insufflée.

À mon frère Etienne, merci pour ton soutien. Nous clôturons nos études en même temps.

À ma binôme Audrey, en souvenir de tous ces bons moments passés à l'Hôpital.

À mes amis Toulousains et Normands, merci pour ces belles années.

Au cabinet Korbendau et à Anne-Laure, merci pour votre partage de connaissances qui m'a été si précieux lors de mes premiers pas dans la vie professionnelle.

À notre Président du jury,

**Monsieur le Professeur Philippe KEMOUN**

- Professeur des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Docteur de l'Université Paul Sabatier,
- Habilitation à diriger les recherches (HDR)
- Lauréat de l'Université Paul Sabatier
- Responsable de la Section CNU 57 : Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

*Vous nous faites le très grand honneur de présider notre jury de thèse.*

*Veillez trouver dans ce travail le témoignage de nos remerciements les plus sincères*

*et de notre profonde estime.*

A notre Directrice de thèse,

**Madame le Docteur Sara LAURENCIN-DALICIEUX**

- Maître de Conférence des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie
- Docteur en Chirurgie Dentaire
- Docteur de l'Université Paul Sabatier
- Diplôme Universitaire de Parodontologie
- Lauréate de l'Université Paul Sabatier
- Diplôme Universitaire d'injection d'acide hyaluronique en odontologie
- Diplôme Universitaire Approches Innovantes en Recherche Biomédicale et en Méta-Recherche
- Habilitation à Diriger des Recherches (H.D.R)

*Nous tenons à vous remercier grandement d'avoir accepté de diriger ce travail de thèse.*

*Votre implication, votre disponibilité et vos conseils nous ont beaucoup touché.*

*Votre gentillesse et votre engagement pédagogique suscitent en nous une sincère  
admiration.*

*Soyez assurée de toute notre reconnaissance et de notre profond respect.*

À notre jury de thèse,

**Madame le Docteur Marie-Cécile VALERA**

- Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Docteur de l'université Paul Sabatier – Spécialité : Physiopathologie cellulaire, moléculaire et intégrée,
- Master 2 recherche, mention Physiologie cellulaire intégrée
- Lauréate de l'Université Paul Sabatier

*Nous vous remercions d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse.*

*Nous sommes reconnaissants d'avoir partagé votre expérience professionnelle durant nos études.*

*Veillez trouver dans ce travail le témoignage de notre sincère gratitude.*

À notre jury de thèse,

**Monsieur le Docteur Vincent BLASCO-BAQUE**

- Maître de Conférence Universitaire et Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Docteur de l'université Paul Sabatier
- Diplôme Inter-Universitaire d'Endodontie de la Faculté de Chirurgie Dentaire de Toulouse
- Diplôme Universitaire de Pédagogie en Santé de l'université Paul Sabatier
- Responsable Diplôme Universitaire de Médecine bucco-dentaire du sport
- Lauréat de l'Université Paul Sabatier
- Habilitation à Diriger des Recherches (H.D.R)

*Nous vous remercions d'avoir accepté de siéger à ce jury.*

*Veillez trouver dans ce travail le témoignage de nos remerciements les plus sincères et de  
notre profonde estime.*

<b>Abréviations :</b> .....	<b>12</b>
<b>Introduction :</b> .....	<b>13</b>
<b>AXE 1 : Axe sociétal et épidémiologique</b> .....	<b>15</b>
<b>I. Définition des troubles mentaux graves (<i>Serious Mental Illness</i> : SMI) .....</b>	<b>15</b>
<b>II. Focus sur 3 SMI : Critères diagnostiques et données épidémiologiques .....</b>	<b>17</b>
1) Trouble Dépressif Majeur .....	17
2) Schizophrénie.....	18
3) Troubles du Spectre de l'Autisme .....	19
<b>III. Comorbidités et comportements à risque associés aux troubles psychiatriques ..</b>	<b>20</b>
1) Des conditions de vie précaires.....	20
2) Des comportements à risque : consommation de substances psychoactives .....	20
<b>IV. Santé mentale et santé bucco-dentaire (16) : .....</b>	<b>21</b>
1) Une affaire de santé publique.....	21
a. Interrelations entre pathologies chroniques et pathologies psychiatriques.....	21
b. Vers une association entre santé psychiatrique et santé bucco-dentaire .....	22
2) Symptômes buccaux chez les patients SMI (22) .....	23
a. La xérostomie .....	23
b. L'édentement .....	25
c. Les cancers de la cavité orale .....	26
3) Une prise en charge odontologique complexe .....	26
a. Les stéréotypes.....	26
b. Les inégalités sociales.....	27
c. Les difficultés inhérentes aux pathologies psychiatriques .....	27
4) Le chirurgien-dentiste, un maillon essentiel dans la prise en charge .....	29
a. Une orientation dentaire précoce .....	30
b. La prévention .....	30
c. La coordination des soins .....	31
d. Le financement.....	33
<b>AXE 2 : Axe biologique</b> .....	<b>34</b>
<b>I. Premières connexions entre la maladie parodontale et 3 troubles psychiatriques. 34</b>	<b>34</b>
1) Le Trouble Dépressif Majeur .....	34
a. Contexte socio-environnemental .....	34
b. Contexte génétique : Le polymorphisme génétique .....	35
i. Implication du gène BDNF .....	35
ii. Implication du gène transporteur de la sérotonine.....	39
iii. Exemple d'autres gènes candidats .....	41
c. Contexte biologique .....	42
i. Cortisol et dépression.....	42
ii. Maladie parodontale et dépression .....	42
d. Contexte pharmacologique .....	43
2) La schizophrénie.....	44
a. Le rôle de l'inflammation .....	44

i. L'interleukine IL-1 $\beta$ .....	45
ii. L'interleukine IL-6.....	46
b. Le rôle du microbiote oral.....	46
3) Les Troubles du Spectre de l'Autisme.....	48
a. Un microbiote buccal spécifique.....	48
b. Un microbiote intestinal spécifique.....	50
<b>II. Une ou des inflammations ?.....</b>	<b>51</b>
1) La maladie parodontale.....	51
a. Un microbiote oral dysbiotique.....	51
b. Les interactions entre hôte et bactéries du complexe rouge.....	54
i. Manipuler la réponse immunitaire de l'hôte : La subversion microbienne ....	55
Altération du système du complément.....	55
Modification du système immunitaire adaptatif.....	56
ii. Une réponse immunodestructrice de l'hôte.....	57
Les cytokines pro-inflammatoires.....	57
La prostaglandine E2 (PGE <sub>2</sub> ).....	58
Les métalloprotéinases matricielles (MMPs).....	58
c. La parodontite une inflammation chronique et systémique de bas grade.....	59
2) La neuro-inflammation.....	60
a. Aborder la neuro-inflammation.....	60
i. Émergence.....	60
ii. Une réponse inflammatoire complexe.....	61
b. La microglie.....	61
i. Le rôle spécifique de la microglie.....	61
ii. L'activation microgliale.....	62
iii. Rôle neuroprotecteur ou neurotoxique ?.....	63
<b>AXE 3 : La neuro-inflammation comme dénominateur commun.....</b>	<b>66</b>
<b>I. Mise en évidence de la neuro-inflammation dans les troubles psychiatriques.....</b>	<b>66</b>
1) La schizophrénie.....	66
2) La dépression.....	67
3) Les troubles du spectre de l'autisme.....	68
<b>II. Circulation de l'inflammation parodontale vers le tissu neural.....</b>	<b>68</b>
1) Les cytokines pro-inflammatoires.....	69
i. La voie neurale.....	69
ii. La voie humorale.....	69
iii. La voie cellulaire.....	69
2) Les bactéries parodontales ou les molécules bactériennes.....	70
i. Par la circulation sanguine.....	70
ii. Par les nerfs crâniens.....	71
3) Les leptoméninges.....	71
<b>Conclusion :.....</b>	<b>72</b>
<b>Annexes :.....</b>	<b>73</b>
<b>Bibliographie :.....</b>	<b>76</b>
<b>Table des figures :.....</b>	<b>83</b>

## Abréviations :

**ALD** : Affections de Longue Durée

**ASDES** : Accès aux Soins, Accès aux Droits et Éducation à la Santé

**BDNF** : *Brain-Derived Neurotrophic Factor*

**CP** : *Chronic Periodontitis* (parodontite chronique)

**CVO** : *Circoventricular Organs* (Organes circoventriculaires)

**DSM-III-R** : *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* 3<sup>ème</sup> édition

**HC** : *Healthy Controls* (sujets sains)

**IL** : Interleukine

**INSERM** : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

**MEOPA** : Mélange Équimolaire Oxygène Protoxyde d'Azote

**MMPs** : *Matrix MetalloProteinase* (Métalloprotéinases matricielles)

**NIMH** : *National Institut of Mental Health*

**NMDA** : N-méthyl-D-aspartate

**NTS** : Noyau du Tractus Solitarius

**OTU** : *Operational Taxonomic Units*

**PGE<sub>2</sub>** : Prostaglandine E2

**RESSY** : Réseau Santé Sud Yvelines

**SDS** : Soins Dentaires Spécifiques

**SMI** : *Serious Mental Illness*

**SNC** : Système Nerveux Central

**TDM** : Trouble Dépressif Majeur

**TEP** : Tomographie par Emissions de Positons

**TSA** : Trouble du Spectre de l'Austisme

**5-HTT** : 5-Hydroxytryptamine Transporter

**5-HTTLPR** : 5-hydroxytryptamine Promoter Region

## Introduction :

La pandémie liée au coronavirus et les mesures qui en ont découlé font, une fois de plus, émerger des problématiques récurrentes relevant de la santé mentale. L'augmentation rapide des besoins place la psychiatrie comme une discipline plus que jamais au cœur de l'actualité.

Les pathologies psychiatriques sont relativement complexes et hétérogènes, interrogeant notre capacité à prendre soin des plus vulnérables et constitue donc, à ce titre, un baromètre des performances de notre système de santé.

À ce jour, les soins psychiatriques et leur organisation appellent à des réformes :

- La prise en charge des patients nécessite un décloisonnement et une coordination des soins.
- Les politiques de repérage précoce et de prévention qui sont aujourd'hui très pauvres doivent être renforcées.

La santé buccale fait, à ce titre, partie intégrante de la prise en charge globale du patient en psychiatrie. D'autant plus que ces patients apparaissent comme particulièrement à risque de développer des pathologies bucco-dentaires.

Dans ce mémoire, le choix a été fait de se focaliser spécifiquement sur 3 troubles mentaux graves : le Trouble Dépressif Majeur, la schizophrénie et les Troubles du Spectre de l'Autisme.

La première étape de notre cheminement, qui est également la plus intuitive, nous amènera à établir des liens de corrélation entre les comorbidités psychosociales de ces 3 troubles psychiatriques et la survenue potentielle de la maladie parodontale.

Pourtant, en envisageant les choses autrement, et en se basant sur des modèles déjà connus tel que le lien entre les troubles neurodégénératifs (comme la maladie d'Alzheimer) et la maladie parodontale, nous étayerons un lien potentiel bidirectionnel entre la maladie parodontale et les troubles neuropsychiatriques.

Ce qui questionne du point de vu clinique : La maladie parodontale ne pourrait-elle pas décompenser un trouble psychiatrique ? Peut-on envisager qu'elle soit corrélée à des critères de sévérité ?

L'inflammation chronique, ses médiateurs et ses répercussions constituent le fil rouge entre ces pathologies.

Une inflammation chronique ne peut rester localisée et même si elle est de bas grade, les marqueurs qui la caractérisent peuvent venir exacerber d'autres processus inflammatoires en cours dans d'autres systèmes organiques et notamment le tissu neural avec la neuroinflammation. Nous mettrons en évidence cette circulation de l'inflammation.

## AXE 1 : Axe sociétal et épidémiologique

### I. Définition des troubles mentaux graves (*Serious Mental Illness : SMI*)

Caractériser une maladie psychiatrique n'est pas chose aisée car à ce jour il n'existe pas de consensus concernant la définition.

Au sens strict, il n'est d'ailleurs pas tout à fait correct d'employer le terme « maladie psychiatrique » puisqu'un trouble mental peut inclure un « ensemble de syndromes ».

Dans les années 1990 aux États-Unis est voté un grand plan de santé psychiatrique visant à subventionner les institutions prenant en charge des adultes atteints de troubles mentaux sévères (SMI ou *Serious Mental Illness*)(1). Chaque état devait alors fournir une estimation de l'incidence et de la prévalence des patients souffrant de SMI dans leur demande de subvention annuelle. S'est donc posée la question d'une définition opérationnelle de la SMI afin de sélectionner des critères pouvant être utilisés(2).

Sur ce sujet non plus il n'existe pas de consensus. Une équipe de chercheurs a comparé différentes définitions et a conclu que celle de la *National Institut of Mental Health* (NIMH) comportait la fourchette moyenne de prévalence la plus large et la plus représentative(3). C'est cette définition de 1993 qui a donc été retenue par le gouvernement américain et que nous emploierons également(4).

La NIMH reconnaît comme étant atteints de SMI les individus répondant à :

- Un diagnostic de trouble mental, comportemental ou émotionnel correspondant aux critères diagnostiques spécifiés pour la première fois dans le DSM-III-R (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3<sup>ème</sup> version révisée).  
À l'ensemble de ces troubles, seuls les pathologies liées à l'usage de substances et les troubles du développement sont exclus.
- Une pathologie entraînant une déficience fonctionnelle qui interfère ou limite considérablement une ou plusieurs des activités essentielles de la vie, telles que (5):

- L'autonomie
- La compréhension et l'expression orale
- Les apprentissages
- La mobilité
- L'indépendance financière.

Dans certains cas, le niveau de sévérité peut évoluer progressivement jusqu'à devenir très invalidant.

- Une durée d'au moins 12 mois, qu'il s'agisse d'un trouble présent ou d'un antécédent. Concernant la fréquence d'apparition, ils peuvent être épisodiques, récurrents ou persistants.

## II. Focus sur 3 SMI : Critères diagnostiques et données épidémiologiques

Les *Serious Mental Illness* correspondent à un sous-ensemble d'environ 300 pathologies psychiatriques. Pour la suite, nous avons fait le choix de restreindre le champ de ce travail à 3 types de SMI :

- Le trouble dépressif majeur (TDM)
- La schizophrénie
- Le Trouble du Spectre de l'Autisme (TSA)

Le DSM-V (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*), version de 2013, est le dernier système nosographique de référence décrivant les troubles mentaux(6).

### 1) Trouble Dépressif Majeur

De manière très formelle, le DSM répertorie l'ensemble des critères permettant de poser le diagnostic de trouble dépressif majeur.

De façon un peu plus large, le diagnostic de TDM nécessite un changement distinct du fonctionnement habituel de l'individu caractérisé soit par une humeur dépressive soit par la perte d'intérêt et de plaisir.

Ces épisodes dépressifs doivent être présents tous les jours, tout au cours de la journée, sur une durée d'au moins 2 semaines

Ce changement peut s'accompagner de changements psycho-physiologiques tels que la perte ou l'augmentation de l'appétit ; des troubles du sommeil (insomnie, hypersomnie) ; une agitation ou un ralentissement psychomoteur ; la perte d'énergie ; le sentiment de dévalorisation ou de culpabilité ; une baisse de la concentration ou encore des pensées suicidaires.

Ces symptômes ne sont pas imputables à la prise de substance ou à une pathologie médicale. Et en outre, ils impactent les relations sociales et professionnelles.

Le TDM touche toutes les catégories d'âge.

Une revue systématique de la littérature estime que la prévalence du TDM était d'environ 8% dans la population générale française dans les années 2000 et de presque 10% dans les

années 2010(7). La France était dans la moyenne mondiale dans les années 2000 alors que certains papiers suggèrent qu'elle pourrait désormais dépasser cette moyenne.

L'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) estime que pour un patient souffrant de TDM le risque de suicide est multiplié par 30 et que 10 à 20% des personnes atteintes passent à l'acte et en meurent(8).

## 2) Schizophrénie

Les manifestations cliniques de la schizophrénie sont extrêmement variables et hétérogènes(6).

Lors de la phase active, la personne présente durant une période d'un mois au moins 2 (ou plus) des symptômes suivants :

- Des idées délirantes
- Des hallucinations
- Un discours désorganisé

D'autres symptômes peuvent s'adjoindre comme un comportement désorganisé ou catatonique ou encore des symptômes négatifs qui signent le déclin d'une fonction normale.

La forme prodromique peut se manifester uniquement par des symptômes négatifs ou par une forme atténuée des symptômes que nous avons évoqués (type croyances bizarres ou perception modifiée).

Là encore cela perturbe les relations sociales, personnelles ou professionnelles de l'individu.

D'après l'INSERM, 600 000 personnes en France sont concernées par la schizophrénie soit environ 0,9% de la population française(9).

Elle concerne aussi bien les hommes que les femmes. Elle se révèle plus particulièrement chez les adolescents et jeunes adultes (entre 15 et 25 ans) même si la phase prodromique débute plus tôt.

Une fois encore les données sont alarmantes : 50% des patients souffrant de schizophrénie font au moins une tentative de suicide au cours de leur vie et entre 10 et 20% en décèdent.

### 3) Troubles du Spectre de l'Autisme

Le DSM-V classe le TSA dans les troubles neuro-développementaux(6).

Il décrit 2 catégories de symptômes présents lors du développement précoce et dont le niveau de sévérité est variable, on parle alors de « dyade autistique ».

Le premier symptôme décrit des déficits persistants dans la communication et les interactions sociales pouvant se produire au cours de différentes situations.

Par exemple, concernant :

- L'aspect socio-émotionnel : une incapacité à échanger lors d'une conversation ou un partage réduit d'affect ou d'émotions.
- La communication non-verbale : contact visuel ou langage du corps
- Le développement et la compréhension des relations : difficultés à se faire des amis

Le second symptôme correspond à un comportement ou à des activités restreintes et répétitives.

- Paroles et mouvements répétitifs
- Habitude et routine ritualisées
- Intérêt très orienté et très intense
- Hyper ou hypo réactivité sensorielle

La prévalence en France, toujours d'après l'INSERM, est estimée à 700 000 personnes (dont 100 000 âgées de moins de 20 ans) soit environ 1% de la population(10).

Cette prévalence présente une augmentation par rapport aux estimations précédentes probablement liée à la modification des critères diagnostic mais aussi à la sensibilisation du public et des professionnels aux TSA. Cependant ces troubles restent encore difficiles à diagnostiquer.

### III. Comorbidités et comportements à risque associés aux troubles psychiatriques

Cette définition des SMI permet de percevoir les principales difficultés de fonctionnement dont un patient peut être sujet. Parmi toutes ces répercussions, les handicaps sociaux restent ceux qui impactent le plus sa vie quotidienne, ayant comme conséquences un mode de vie défavorable et incitant aux comportements à risque.

#### 1) Des conditions de vie précaires

Pour commencer, les patients souffrant de SMI peuvent se retrouver dans des conditions de vie précaires (logement, chômage, itinérance) qui génèrent une certaine errance thérapeutique et des retards de prise de charge médicale.

Du point de vue hygiéno-diététique, ils sont davantage susceptibles, en comparaison à la population générale, de ne consommer qu'un unique repas par jour(11). En outre, la littérature révèle que la qualité et la variété de l'alimentation peuvent être problématique. Ces patients sont donc plus susceptibles d'être carencés en nutriments (Vit B12, Sélénium, Zinc ou encore Fer)(12). Le manque d'activité physique et la sédentarité ainsi que la prise de neuroleptiques peut aggraver cette situation et augmenter le risque de prise pondérale.

#### 2) Des comportements à risque : consommation de substances psychoactives

Concernant les comportements à risque, la prévalence du tabagisme chez les patients souffrant de troubles mentaux sévères dépasse largement celle de la population générale. A titre d'exemple une méta-analyse, de *Leon et al* datée de 2005, indique que le risque d'être fumeur pour un patient atteint de schizophrénie est 6 fois plus élevé que chez un individu issu de la population générale(13). La dépendance au tabagisme est d'ailleurs très forte car les patients qui fument ont tendance à le faire en quantité importante(14).

La consommation de drogues ou d'alcool est également très fréquente, le patient cherchant à stimuler ses capacités intellectuelles et à améliorer les symptômes négatifs

provoqués par ses troubles afin de s'apaiser. Pour illustrer cela, si l'on se penche une fois encore sur une étude de *Scott et al* de 2011 incluant des patients atteints de schizophrénie, ces derniers étaient 2 à 4 fois plus susceptibles de présenter un abus ou une dépendance à l'alcool et 4 à 7 fois plus susceptibles de présenter un abus ou une dépendance à des drogues au cours de l'année écoulée par rapport aux témoins issus de la population générale(15).

Enfin, le dernier point est une pratique sexuelle à risque pouvant entraîner des maladies sexuellement transmissibles(14).

La fragilité immunitaire est le corollaire de tous ces facteurs de risque.

#### IV. Santé mentale et santé bucco-dentaire (16) :

##### 1) Une affaire de santé publique

###### *a. Interrelations entre pathologies chroniques et pathologies psychiatriques*

Concernant la santé mentale, la compréhension des liens entre pathologies chroniques et pathologies psychiatriques a considérablement progressée au cours des 2 dernières décennies(17).

Au début des années 2000, la gestion des maladies chroniques devient un enjeu majeur de santé publique(18). Parallèlement, les troubles psychiatriques sont de plus en plus reconnus comme étant des obstacles à la santé.

Des articles commencent à étudier les interrelations possibles jusqu'à sous-tendre l'association entre troubles psychiatriques et maladies somatiques chroniques.

Une étude concomitante publie que la prévalence de l'obésité, du diabète, des maladies cardio-vasculaires ou encore des maladies respiratoires était multipliée par 2 chez les patients atteints de SMI en comparaison à la population générale(19).

À partir de 2010, les études deviennent moins empiriques et se basent sur des critères biologiques de définition et de diagnostic des affections chroniques et des pathologies dépressives.

Fort de ce constat, des recommandations de prise en charge de ces patients sont formulées afin de prévenir la survenue de maladies chroniques.

#### *b. Vers une association entre santé psychiatrique et santé bucco-dentaire*

Même s'il est désormais admis de tous qu'il existe une relation forte entre santé générale et santé bucco-dentaire, une attention moindre a été portée sur la question de l'interaction entre la santé bucco-dentaire et la santé psychiatrique.

A ce propos, une enquête britannique révèle que la majorité des patients interrogés avaient indiqué n'avoir jamais été questionnés sur de potentiels problèmes ou problématiques dentaires que ce soit par le personnel hospitalier ou par les soignants de l'institution psychiatrique(20).

Or ces patients sont pourtant les plus vulnérables à la négligence dentaire et à la mauvaise santé bucco-dentaire(21). D'une part parce que les traitements antipsychotiques induisent des perturbations du métabolisme et d'autre part comme nous l'avons vu plus haut à cause de comportements et des habitudes hygiéno-diététiques défavorables.

D'ailleurs, bien que la santé bucco-dentaire se soit améliorée à l'échelle mondiale ces dernières décennies, il n'en est pas de même au sein de la population de patients psychiatriques.

Les patients souffrant de SMI apparaissent donc comme particulièrement à risque de développer des pathologies bucco-dentaires.

## 2) Symptômes buccaux chez les patients SMI (22)

Fig. 3 Oral health outcomes

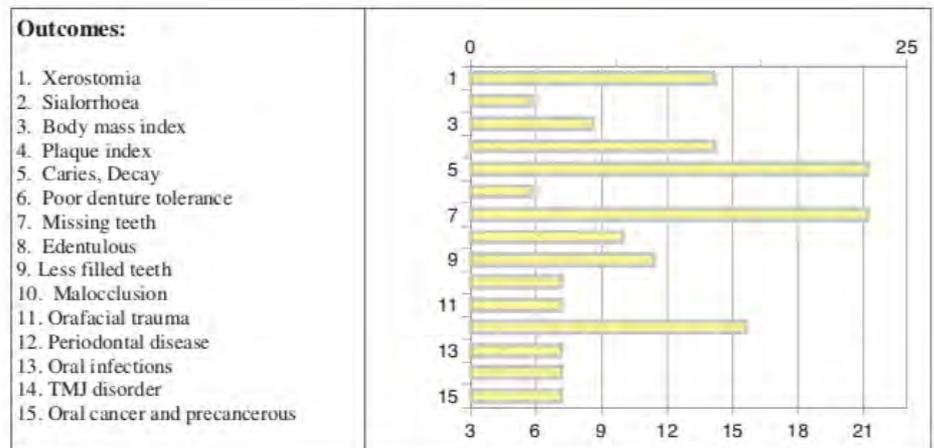


Figure 1: Pathologies bucco-dentaires (23)

En se basant sur un article de revue à propos de la santé orale chez des adultes atteints de SMI, 5 critères semblent se distinguer comme étant les plus rapportés et examinés(23). Ils sont bien évidemment inter-dépendants :

- La xérostomie
- L'indice de plaque
- L'édentement
- La maladie carieuse
- La maladie parodontale

Dans un premier temps, nous nous axerons sur 2 pathologies : la xérostomie et l'édentement.

### *a. La xérostomie*

La xérostomie est un état de sécheresse buccale résultant d'une réduction de la production de salive dite hyposialie (24). Chez les patients atteints de SMI, elle est un effet secondaire usuel causé par la prise de médicaments tels que les neuroleptiques, surtout lorsque cette pharmacothérapie est prise sur le long terme.

Or la salive joue un rôle de lubrification dans la cavité orale et son pouvoir tampon protège de l'émail dentaire en diminuant l'acidité de la cavité buccale.

Ainsi une des complications majeures chez les patients atteints de xérostomie est l'accumulation de plaque dentaire et le développement de lésions carieuses particulièrement au niveau de la région cervicale.



*Figure 2 : Rétro-alvéolaire de lésions carieuses cervicales des incisives mandibulaires(24)*



*Figure 3 : Photo endobuccale de lésions cervicales carieuses d'un patient suivi dans le service d'Odontologie du CHU de Toulouse*

En plus de cela, l'effet pervers que provoque la xérostomie chez certains patients est la consommation excessive d'aliments sucrés afin de stimuler leur flux salivaire et de se sentir plus confortable. A ces données physiologiques s'ajoute le contexte hygiéno-diététique déjà compliqué.

La deuxième complication de cet assèchement buccal est la candidose. Car une diminution salivaire prédispose à la prolifération du *Candida albicans* et encore plus dans un contexte d'immuno-dépression. En l'absence de traitement, la candidose peut s'étendre et entraîner d'importantes douleurs lors de l'alimentation. Elle aggrave alors les carences en nutriments ayant pour conséquences orales des ulcérations ou encore des saignements.

### *b. L'édentement*

Chez les patients hébergeant un microbiote buccal particulièrement pathogène couplé à une dépression immunitaire, la réponse de l'hôte aux micro-organismes devient inefficace. L'hôte induit alors une réponse inflammatoire exacerbée qui se propage et renforcée par l'accumulation de biofilm, la maladie parodontale s'installe.

La maladie carieuse et la maladie parodontale peuvent évoluer rapidement ce qui entraîne la survenue inexorable de l'édentement partiel puis complet(22). Le constat est lourd, une étude américaine de 2014 a montré que les patients souffrant de dépression étaient 20 à 30% plus susceptibles de perdre toutes leurs dents par rapport à la population générale(25).

Or l'édentement peut affecter de manière significative la qualité de vie des patients(26). D'abord car cela entraîne une perte de la fonction masticatoire, mais cela altère également l'image corporelle, diminue l'autonomie, l'estime de soi et a un retentissement au niveau social. Les impacts chez les patients souffrant de troubles psychiatriques peuvent avoir un effet négatif profond sur le bien être mental et ainsi aggraver leur pathologie.

De plus, même si un patient accepte le remplacement de ses dents par des prothèses amovibles conventionnelles, son adaptation au port des prothèses reste incertaine.

### *c. Les cancers de la cavité orale*

Pour finir, compte tenu de l'exposition des patients à certains facteurs de risque (tabac, alcool, drogues, sédentarité, alimentation ou encore retard de prise en charge), il peut sembler pertinent de faire le lien entre les SMI et la fréquence de survenue de cancer de la cavité orale afin d'éventuellement pouvoir renforcer le dépistage.

À ce jour aucune étude ne présente spécifiquement de données épidémiologiques sur les cancers de la cavité buccale chez les patients souffrant de SMI.

Même si les pathologies bucco-dentaires sont bien identifiées, cela ne signifie pas qu'une prise en charge appropriée a lieu.

#### 3) Une prise en charge odontologique complexe

C'est un fait, lors de l'élaboration du parcours de soins et de prise en charge psychiatrique d'un patient, aussi bien en structure hospitalière qu'en institution, l'évaluation et la promotion de la santé orale ne sont pas systématiquement intégrées.

A quoi imputer ce retard et parfois même défaut d'accès à la prévention et aux soins ?

### *a. Les stéréotypes*

Ce qui complexifie la prise en charge ce sont les stéréotypes dont font l'objet ces patients, parfois même de la part de l'équipe soignante, et qui creusent cette disparité des soins dentaires (27). Dans la littérature, 4 principaux stéréotypes reviennent :

- Le danger : « Les patients atteints de SMI font peur ».
- Le manque de volonté : « Leur pathologie découle d'un caractère faible ».
- L'autonomie : « Ils ont besoin d'une figure d'autorité pour prendre les décisions à leur place ».
- La vulnérabilité : « Ce sont des enfants et ils profitent de la présence de figures parentales pour s'appuyer sur eux ».

Si cette perception est celle d'un soignant et dans notre cas du chirurgien-dentiste, cela peut conditionner des attitudes négatives et entraver le recours aux soins dentaires (28) :

- Refuser d'aider un patient
- L'éviter
- Recourir à un traitement coercitif
- Ou encore considérer que les institutions psychiatriques sont les seules institutions prenant en charge les patients souffrants de SMI.

### *b. Les inégalités sociales*

Les inégalités en santé bucco-dentaire sont fortement corrélées aux inégalités sociales que peuvent engendrer les troubles psychiatriques. Les habitudes favorables à la santé orale, comme le brossage biquotidien ou une alimentation saine, sont plus souvent répandues dans la population bénéficiant d'une meilleure qualité de vie (éducation, accès à l'information et revenus). Les facteurs environnementaux comme la vie en collectivité, à domicile ou en itinérance ont un impact fort sur les inégalités sociales(29).

### *c. Les difficultés inhérentes aux pathologies psychiatriques*

Les patients souffrant de SMI peuvent ne pas participer ou ne pas adhérer à un programme de soins dentaires à cause de difficultés inhérentes à leur pathologie psychiatrique.

Déni de la maladie, dissociation entre le corps et l'esprit, apathie, baisse de l'estime de soi ou encore anxiété provoquée par les soins dentaires, entravent leur bonne prise de décision particulièrement du point de vue bucco-dentaire(30).

Les oublis ou les retards de rendez-vous sont fréquents chez les patients apathiques dus à une perte de motivation.

Les patients peuvent également souffrir de troubles de la fonction exécutive, le filtrage des stimuli de l'environnement est déficient et ne permet pas aux processus cognitifs d'exécuter correctement un comportement ou un mouvement. Ainsi, planifier une tâche ou encore rester concentré dessus peut s'avérer très compliqué.

Au niveau dentaire, cela peut avoir pour conséquences un brossage inefficace, dû au manque de dextérité, voire à une absence de brossage ce qui aggrave ou favorise le développement de maladies orales.

De plus, la perception de la douleur peut être modifiée pour certains groupes de patients à cause de dysfonctionnement du système neuronal et hormonal retardant le besoin de consulter(31) (32) (33).

Pour finir, ils ne sont pas toujours sensibilisés à la bonne compréhension des risques potentiels que provoquent les pathologies dentaires.

**Fig. 2** Weighted presentation of the determinants of suboptimal oral health

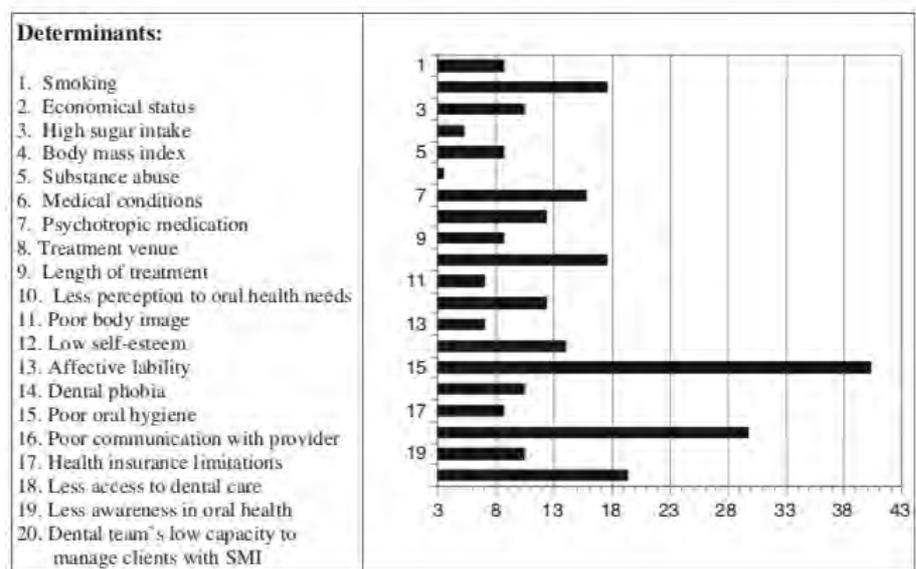


Figure 4 : Principaux déterminants impactant la santé orale (23)



Figure 5 : Figure illustrant les facteurs de risque impactant la santé orale

#### 4) Le chirurgien-dentiste, un maillon essentiel dans la prise en charge

Le principal objectif est de réduire l'écart de l'état de santé bucco-dentaire entre les patients atteints de SMI par rapport à la population générale.

Pour ce faire, le chirurgien-dentiste doit prendre part à chaque étape du parcours de soins.

### *a. Une orientation dentaire précoce*

Pour commencer, intervenir lors du diagnostic d'un trouble psychiatrique est l'occasion de réaliser une orientation dentaire précoce(29).

Lors de l'admission d'un patient à l'hôpital ou dans une institution, des fiches de « contrôles standards » peuvent être remplies (*cf annexes : grille d'évaluation bucco-dentaire et grille d'évaluation des risques*). Le but est d'enregistrer les facteurs de risque du patient pour avoir un impact sur sa santé bucco-dentaire car une fois connus il est plus facile de les maîtriser. Si ces fiches sont simples, claires et peu chronophages, elles peuvent être complétées par un membre du personnel soignant référent, qui n'est pas nécessairement qualifié en odontologie, permettant ainsi de toucher le plus grand nombre de patients.

Les principaux éléments intéressants à recueillir sont :

- Les facteurs de risque
- La prise de médicaments psychotropes et la xérostomie
- Les habitudes de brossage
- L'évocation d'une douleur/infection dentaire
- Une première évaluation de l'état bucco-dentaire

Ce questionnaire offre au chirurgien-dentiste un premier aperçu, afin de prioriser les soins à effectuer et permet de conseiller le patient de façon plus personnalisée.

### *b. La prévention*

A côté de cela, le praticien doit intervenir dans le domaine de la prévention en motivant et initiant les patients et l'équipe accompagnante (soignants et famille) aux bons gestes de brossage et d'hygiène bucco-dentaire. Par exemple si un patient souffre de fortes déminéralisations, c'est son rôle de lui indiquer que le brossage ne doit pas être vigoureux pour ne pas entraîner d'abrasion.

A ce titre, il peut éventuellement fournir ou prescrire du matériel dentaire adapté au service comme : du dentifrice chargé en fluor, des substituts salivaires ou encore une brosse à dent électrique ou possédant un manche ergonomique.

### *c. La coordination des soins*

Une institution ou un service hospitalier spécialisé en psychiatrie constituent un cadre qui peut être rassurant pour le patient atteint de SMI pouvant ainsi faciliter un suivi odontologique régulier.

Lorsque celui-ci est amené à quitter ce cadre, afin de ne pas interrompre son suivi et sa prise en charge, il doit pouvoir être identifié et orienté vers des praticiens libéraux afin que cette dynamique s'inscrive dans la durée.

Selon les caractéristiques du patient et de sa maladie, il semble pertinent de coordonner la dentisterie de ville avec les professionnels hospitaliers médicaux et para-médicaux.

Les principales difficultés étant que :

- Pour certains professionnels de santé, les soins bucco-dentaires peuvent parfois être perçus comme secondaires voire non prioritaires(34). Ils nécessitent souvent un nombre de rendez-vous importants et sont donc considérés comme chronophages.

De plus accompagner quotidiennement un patient, notamment pour l'hygiène, implique l'aide de personnels formés tels que les auxiliaires de vie ou les aides-soignants, qui demeurent souvent en sous-effectif.

- Qu'au sein du système libéral, persistent encore les stéréotypes liés aux troubles psychiatriques et qui entravent la prise en charge et les soins.

Pourtant comme nous l'avons vu, même si la prise en charge est un peu spécifique, elle ne demande pas au chirurgien-dentiste de qualifications particulières. Il peut donc être intéressant de réaliser un travail de sensibilisation. Plus ce dernier est familier des troubles psychiatriques, mieux il pourra communiquer avec les patients et leur entourage.

Il pourrait alors sembler approprié de revaloriser financièrement cette prise en charge qui est souvent plus chronophage.

Cette collaboration étroite est très importante et concerne aussi bien la prise en charge dentaire que psychiatrique.

Après une consultation dentaire classique, un praticien libéral peut être le premier clinicien à soupçonner des troubles psychiatriques chez certains patients réticents à l'idée de se présenter chez un psychiatre(23). Enfin un suivi dentaire régulier limite l'anxiété et la phobie dentaire permettant donc de limiter l'administration d'un traitement pharmacologique.

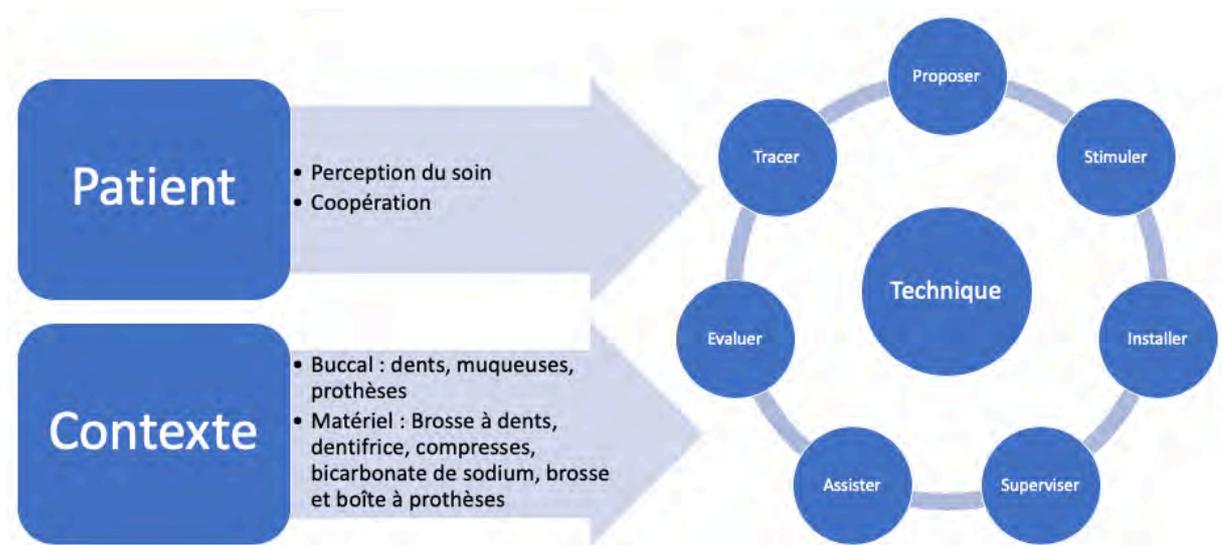


Figure 6 : Figure illustrant les éléments à prendre en compte afin d'adapter la prise en charge

Cependant dans certains cas, les patients ne peuvent se rendre au cabinet dentaire car l'accès aux soins est compliqué ou que les déplacements leurs sont difficiles. Pour pallier cette difficulté, il existe des réseaux de professionnels mobiles appelés « réseaux de soins » ayant pour objectif d'améliorer la prise en charge d'une pathologie ou d'un type de population précis. Le Conseil de l'Ordre des Chirurgiens-Dentistes répertorie les principaux réseaux de soins portés à sa connaissance et impliquant des chirurgiens-dentistes(35).

A ce jour, nous n'avons pas trouvé de réseaux de soins spécialisés dans la prise en charge des troubles psychiatriques, mais certains réseaux comme ; Réseau Santé Sud Yvelines (RESSY), Accès aux Droits et Éducation à la Santé (ASDES), Réseau Soins Dentaires Spécifiques (SDS) Bretagne ou encore Handident ; s'adressent à des problématiques de handicap et de patients dits « à besoins spécifiques » et les patients souffrant de troubles mentaux graves ont tout à fait leur place dans ces dispositifs.

Les soins dentaires seront alors réalisés par un chirurgien-dentiste libéral qui évaluera la nécessité de recourir ou non à un plateau technique adapté en milieu hospitalier, type MEOPA ou bloc opératoire pour les soins sous sédation vigile ou encore anesthésie générale.

#### *d. Le financement*

Certains pays, comme l'Australie, envisagent de fournir des soins dentaires gratuits destinés aux personnes atteintes de troubles psychiatriques afin de faire tomber les obstacles financiers. C'est d'ailleurs le cas d'un programme australien « *Dental as anything* » à Melbourne qui prend en charge gratuitement la promotion de l'hygiène buccale et les soins réguliers chez un chirurgien-dentiste(36).

En France, les SMI sont inscrites sur la liste des Affections de Longue Durée (ALD) mais ne font pas parti des ALD ouvrant droit à une prise en charge à 100% des soins dentaires.

Si tant est qu'elles entrent un jour dans le cadre des ALD exonérantes, comme cela est déjà le cas pour diabète, les réhabilitations prothétiques ne seraient quant à elles pas concernées par l'exonération du ticket modérateur.

## AXE 2 : Axe biologique

### I. Premières connexions entre la maladie parodontale et 3 troubles psychiatriques

À cette étape du cheminement, le seul lien de causalité que nous ayons établi est que les comorbidités psycho-sociales des SMI sont fortement liées à la santé bucco-dentaire et donc à la survenue potentielle de la maladie parodontale.

Mais la maladie parodontale ne pourrait-elle pas également être un facteur de risque ou d'aggravation de troubles neuropsychiatriques ?

#### 1) Le Trouble Dépressif Majeur

Si l'on se penche plus spécifiquement sur le TDM, différentes études cliniques documentent les relations entre dépression et maladie parodontale avec la mise en évidence de plusieurs déterminants (socio-environnemental, génétique, biologique et pharmacologique) communs aux 2 maladies(37) (38) (39).

##### *a. Contexte socio-environnemental*

Concernant les facteurs socio-environnementaux des patients souffrant de TDM, ce qui est intéressant de noter c'est qu'ils sont identifiés comme associés :

- D'une part à la santé parodontale, car ils augmentent la prévalence et le niveau de sévérité de la maladie parodontale(40)(37).
- D'autre part à la santé psychiatrique car ils agissent sur l'apparition et l'évolution de la dépression(41)(42).

## *b. Contexte génétique : Le polymorphisme génétique*

Un aspect majeur de la recherche fondamentale consiste à élucider si les prédispositions génétiques aux troubles dépressifs et aux maladies parodontales convergent vers une voie unique.

### *i. Implication du gène BDNF*

- **BDNF et troubles dépressifs**

BDNF (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*) est un facteur neurotrophique essentiel à la survie et la différenciation des neurones du système nerveux périphérique(43).

Les résultats de plusieurs méta-analyses montrent que des taux sériques de BDNF inférieurs ont été détectés chez des patients déprimés en comparaison à des témoins, mais également que ces taux pourraient se normaliser à l'aide des traitements antidépresseurs(44).

À partir de là, « L'hypothèse neurotrophique » de la dépression a été soutenue (39).

En plus des facteurs environnementaux, le niveau circulant de BDNF pourrait donc être influencé par une variante génétique.

Le gène BDNF se retrouve le plus souvent sous sa forme Valine à Valine au codon 66 (Val66Val)(45). Or un polymorphisme nucléotidique unique de BDNF substituant la Valine en Méthionine, et donc appelé Val66Met (ou Rs6265 ou encore G196A) interfèrerait avec la recapture du BDNF dans l'espace synaptique et au niveau des épines dendritiques.

L'absence ou la présence ectopique de BDNF dans les circuits neuronaux aurait un rôle de modulateur du système de récompense cérébrale.

C'est pourquoi l'allèle Met de Val66Met a été associée à l'introversion, aux symptômes dépressifs, à une faible énergie ou encore à des déficits de mémoire(46).

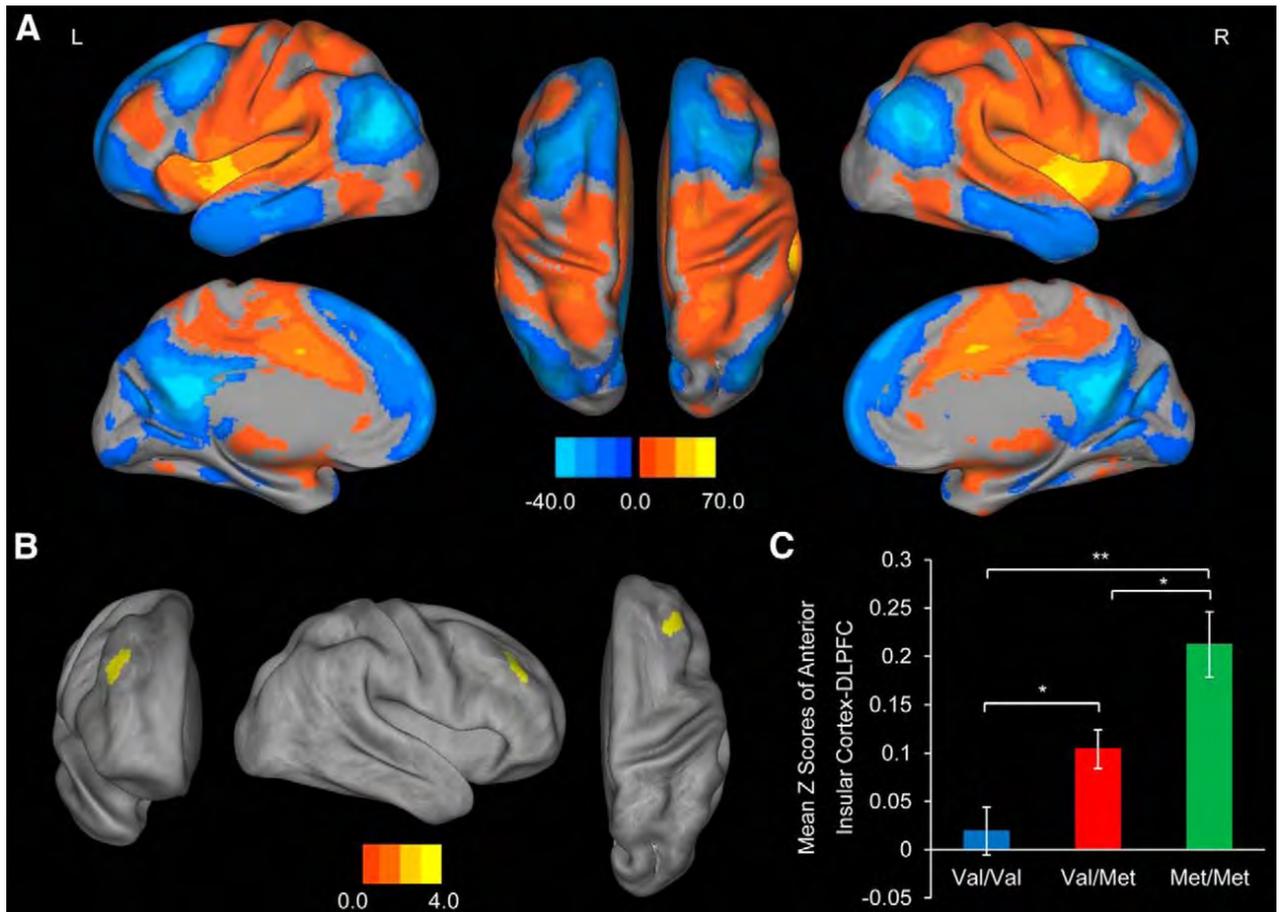


Figure 7 : Association de BDNF Val66Met à la connectivité fonctionnelle des réseaux cérébraux au repos(47).

A : La couleur rouge représente une connectivité positive, le bleu représente une connectivité négative.

B : Le jaune représente une connectivité fonctionnelle accrue entre le cortex insulaire antérieur droit (associé à la composante affective de la douleur) et le cortex dorso-latéral au repos.

C : Connectivité fonctionnelle moyenne au repos : Val-Val<Val-Met<Met-Met. Cette connectivité augmente avec le nombre d'allèle Met.

Cette figure présente les anomalies de développement du cerveau humain et de plasticité cérébrale provoquées par les changements liés à l'activité de BDNF.

- **BDNF et santé parodontale**

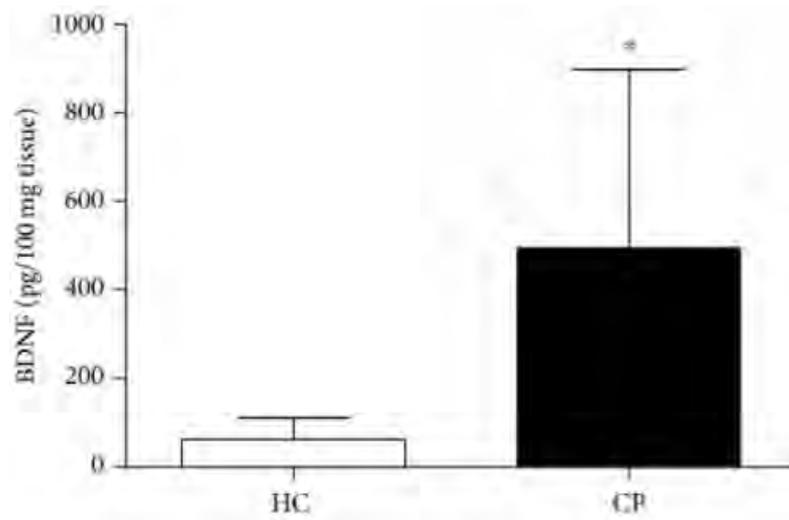
De la même manière, une partie de la variabilité de la maladie parodontale peut être attribuée aux polymorphismes génétiques et ainsi expliquer au niveau individuel la variation de la prévalence, la sévérité ou encore la progression de la maladie. Cette susceptibilité génétique se retrouve dans certaines familles où statistiquement la maladie parodontale apparaît comme anormalement élevée.

Certains gènes, bien que non impliqués dans le processus inflammatoire, sont pourtant de véritables facteurs de risque parodontaux.

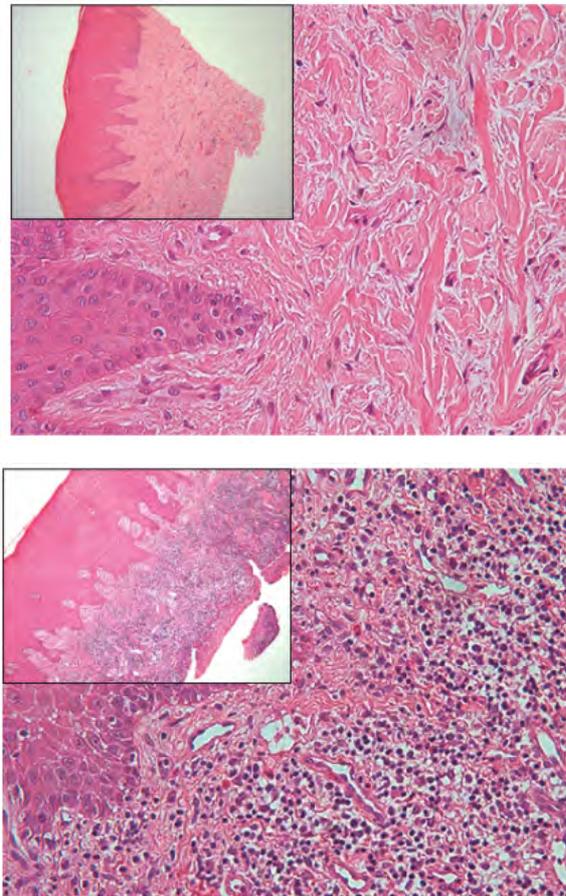
Nous avons vu plus haut que BDNF était un facteur neurotrophique, mais il est également exprimé en dehors du système nerveux dans des tissus périphériques non neuraux, notamment au sein des odontoblastes, de la pulpe dentaire et du ligament desmodontal(48).

Une étude de *Corrêa et al* (2014) a donc suggéré que BDNF pourrait être impliqué dans la maladie parodontale. Deux groupes de patients ont été constitués ; ceux atteints de parodontite chronique et les témoins parodontalement sains. L'ensemble des sujets de cette étude a ensuite été génotypé afin de déterminer s'ils étaient porteurs ou non du polymorphisme Val66Met (ou Rs6265). Les prélèvements des tissus parodontaux provenant des 2 groupes ont été analysés au microscope et les taux de BDNF ont été dosés par technique ELISA.

Les résultats de l'analyse ont démontré que les taux de BDNF étaient augmentés chez les patients atteints de parodontite chronique (CP) en comparaison des sujets sains (HC). De plus, aucune différence de fréquence des génotypes de BDNF entre les patients HC et CP n'a été observée. Pourtant le génotype Val66Met était associé à une augmentation des taux de BDNF chez les patients souffrant de parodontite chronique.



A.



B.

Figure 8 : A. Taux de BDNF chez les sujets présentant une parodontite chronique (CP) et les témoins sains (HC). (48)

B. Image des tissus parodontaux de HC (gauche) et de CP (droite) au microscope. Grossissement X400.

Au vu de ces résultats, il semblerait que le facteur BDNF soit lié à la pathogénèse de la maladie parodontale.

Il est intéressant de confronter ces résultats à des études antérieures suggérant que BDNF induirait le remodelage osseux et la régénération des tissus parodontaux en activant la différenciation cémentoblastique et la migration des cellules de l'endothélium vasculaire(49)(50).

Il est donc possible d'imaginer que des patients portant le polymorphisme Val66Met, examinés après des traitements parodontaux, pourraient afficher de meilleurs résultats de régénération tissulaire en comparaison aux patients ne possédant pas cet allèle.

La neurotrophine serait donc aussi bien impliquée dans le processus responsable de la maladie parodontale, même si on ne sait pas spécifiquement comment, que dans la réparation des tissus.

## ii. Implication du gène transporteur de la sérotonine

### • Gène transporteur de la sérotonine et dépression

Le neurotransmetteur sérotonine ou 5-HT jouerait également un rôle complexe dans la dépression(51).

La sérotonine est libérée dans la fente synaptique par les neurones sérotoninergiques avant d'être éliminée par le transporteur 5-hydroxytryptamine (5-HTT). Ce transporteur module la durée et le temps de réponse. Plus la durée de la sérotonine présente dans la fente synaptique est longue, plus la transmission sérotoninergique est prolongée et peut conduire à des symptômes dépressifs.

Le transporteur 5-HTT est codé par un gène unique SLC6A4 dont le polymorphisme de la région promotrice (5-HTTLPR : 5-hydroxytryptamine *Promoter Region*) pourrait être responsable d'une dysrégulation de la fonction sérotoninergique. L'allèle court de SLC6A4 (allèles S) a été associé à une diminution de l'absorption de 5-HTT à la différence de l'allèle long (allèle L).

Il a été démontré que cette variation de 5-HTTLPR était liée à des traits de personnalités anxieux, dépressif et agressif.

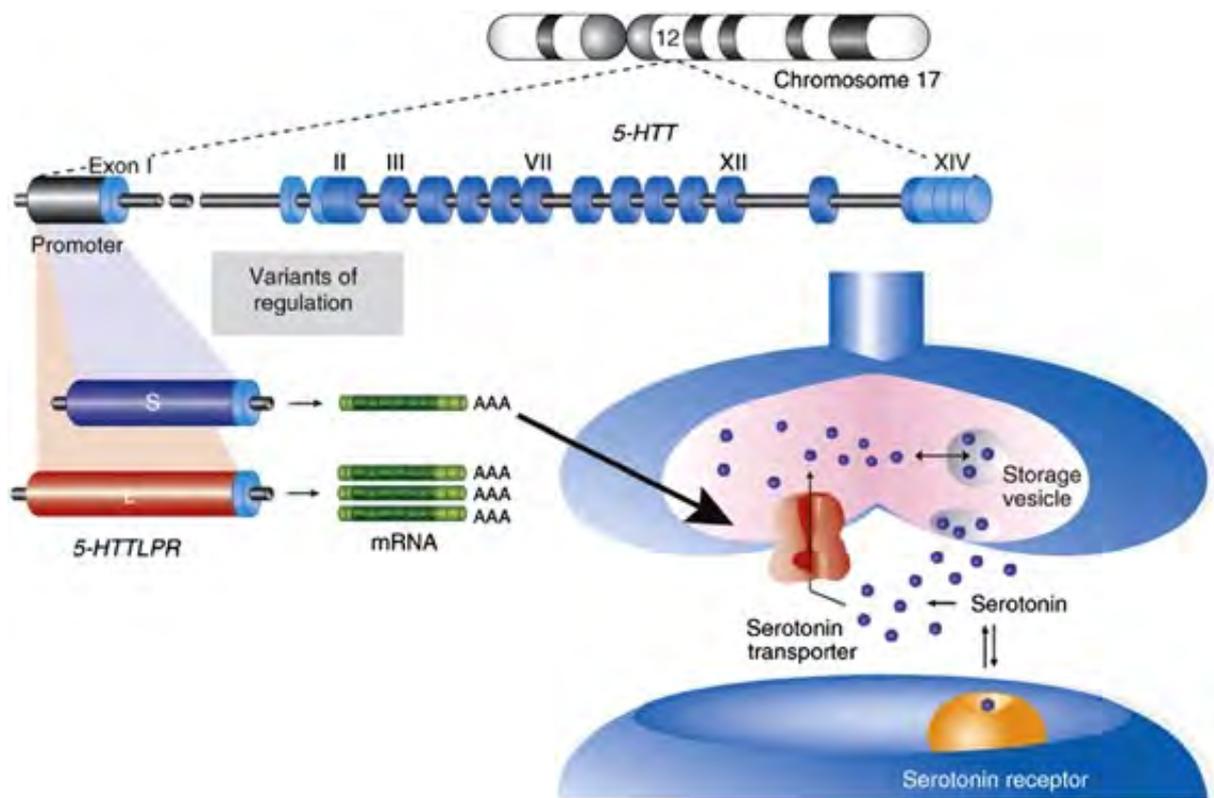


Figure 9 : Schéma représentant le polymorphisme long/court du gène 5-HTT et la libération, la réception et le recyclage de la sérotonine dans les neurones.(52)

- **Gène transporteur de la sérotonine et santé parodontale**

Une publication suggère qu'il y aurait une augmentation de la fréquence l'allèle S ou allèle court (76%) et du génotype 5-HTT SS (63,9%) chez les individus atteints de parodontite agressive par rapport aux sujets témoins (53).

Il pourrait donc y avoir une association entre la maladie parodontale et le polymorphisme de 5-HTTLPR.

### iii. Exemple d'autres gènes candidats

*Madhumita Roy et al.*

**Table 1.** Important variants involved in stress and depression.

Gene	Susceptible variant	Location	Description	Reference
Serotonergic <i>SLC6A4</i>	14–16 repeats upstream to transcript initiation site	17q11.2	Serotonin transporter	Lesch <i>et al.</i> 1996; Goodyer <i>et al.</i> 2010; Brumett <i>et al.</i> 2008
<i>HTR1A</i>	rs6295 rs878567	5q11.2-q13	Serotonin receptor subfamily	Kishi <i>et al.</i> 2013; Benedetti <i>et al.</i> 2011; Kim <i>et al.</i> 2011; Angles <i>et al.</i> 2012*; Kishi <i>et al.</i> 2011*
<i>HTR2A</i>	rs6311 rs6313	13q14.2	Serotonin receptor	González-Castro <i>et al.</i> 2013; Jin <i>et al.</i> 2013*
<i>TPH2</i>	rs4570625	12q21.1	Rate limiting enzyme in serotonin biosynthesis	Gao <i>et al.</i> 2012; Serretti <i>et al.</i> 2011*; Campos <i>et al.</i> 2010
Dopaminergic <i>DBH</i>	rs6271 rs5320	9p34	Enzyme converting dopamine to nor epinephrin	Ates <i>et al.</i> 2013; Punia <i>et al.</i> 2010; Bhaduri and Mukhopadhyay 2008
<i>DRD2</i>	rs6277	11q22-23	Dopamine G-coupled receptor inhibits adenylyl cyclase activity	Whitmer and Gotlib 2012
<i>DRD4</i>	C616G C521T	11p15.5	Dopaminergic D4 receptor	Ambrósio <i>et al.</i> 2004*
Neurotrophin <i>BDNF</i>	rs6265	11p13	Protein involved in brain development	Pattwell <i>et al.</i> 2012; Terracciano <i>et al.</i> 2010
<i>NGFR</i>	rs2072446	17q21-22	Trk receptor	Fujii <i>et al.</i> 2011
Others <i>COMT</i>	rs4680	22q11.21	Enzyme degrading catecholamines	Lachman <i>et al.</i> 1996; Hosak 2007; Kocabas <i>et al.</i> 2010
<i>GNB3</i>	rs5443	12p13	G-protein, involved in signal transduction	Cabadak <i>et al.</i> 2011; Lu <i>et al.</i> 2012*; Lee <i>et al.</i> 2004
<i>DTNBP1</i>	rs760761 rs26019522	6p22.3	Important for biosynthesis of lysosome-related organelles	Breen <i>et al.</i> 2006; Kim <i>et al.</i> 2008; Raybould <i>et al.</i> 2005*
<i>MAO-A</i>	rs1137070	Xp11.3	Mitochondrial enzyme catalysing oxidative deamination of amines	Słopień <i>et al.</i> 2012
<i>MTHFR</i>	rs1801133	1p36.3	Folate and homocysteine metabolism	Chojnicka <i>et al.</i> 2012; Ward <i>et al.</i> 2011; Lizer <i>et al.</i> 2011; Morris <i>et al.</i> 2003
<i>GRIA3</i>	rs687577	3q11.9	Neuronal development	Doghranjji 2003
<i>APOE</i>	Epsilon-4	19q13.2	Associated with the late life depression including Alzheimer's and Parkinson's diseases etc.	Butters <i>et al.</i> 2003; Steffens <i>et al.</i> 2003
<i>FKBP5</i>	rs9296158	12p13.33	Protein folding and trafficking	Binder <i>et al.</i> 2008; Roy <i>et al.</i> 2012; Appel <i>et al.</i> 2011

\*Papers showing no association in contrast to others which showed association. *DRD4* did not show association with depression.

Journal of Genetics

Figure 10 : Présentation de quelques gènes candidats à la dépression(51)

Pour conclure sur ce chapitre, les mécanismes physiopathologiques des troubles dépressifs et de la maladie parodontale font intervenir des facteurs génétiques semblables à savoir le polymorphisme de gènes communs. Cela laisse donc penser que ces pathologies partagent des mécanismes cellulaires identiques.

### *c. Contexte biologique*

#### *i. Cortisol et dépression*

Du point de vue biologique, la dépression se caractérise par une hyperactivité chronique de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (ou axe corticotrope) qui est semblable à la réponse neuroendocrine en cas de stress(38).

Elle entraîne une modification en cascade de processus biologiques. Les glandes surrénales sont sur-stimulées provoquant une concentration locale excessive de cortisol qui cause une inhibition de la réponse inflammatoire. A côté de cela, il y a une augmentation de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires telles que IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6 ou le TNF- $\alpha$ . Si cet état est permanent, le niveau de résistance au cortisol augmente, l'effet anti-inflammatoire du cortisol s'en retrouve atténué et cela engendre des immunodéficiences et des infections.

#### *ii. Maladie parodontale et dépression*

Une étude a évalué les niveaux de cortisol présents dans la salive et dans le fluide gingival chez des patients anxieux et non anxieux atteints d'une parodontite chronique(54). Les résultats ont montré que les niveaux de cortisol étaient :

- Plus élevés chez les patients anxieux.
- Corrélés aux mesures cliniques (indice gingival, profondeur de poche au sondage, perte d'attache clinique) reflétant l'évolution de la parodontite chronique.

Les niveaux de cortisol salivaire et dans le fluide gingival jouent donc un rôle de biomarqueur pour évaluer l'étiopathogénèse de la maladie parodontale.

Anxiété et dépression ont beaucoup de symptômes similaires, en extrapolant un peu les 2, il pourrait être intéressant de faire le rapprochement de ces 2 études et supposer qu'il existe un lien entre dépression et maladie parodontale via le cortisol.

La dépression pourrait accélérer la progression de la maladie parodontale chez des patients présentant des prédispositions ou entraver la bonne cicatrisation parodontale en cas de traitement(55).

#### *d. Contexte pharmacologique*

Pour finir si l'on s'intéresse aux facteurs médicamenteux, les antidépresseurs sont susceptibles de produire des effets secondaires indésirables sur la santé parodontale mais étonnamment ils peuvent également se révéler bénéfiques.

Concernant l'aspect négatif, les traitement antidépresseurs entraînent une xérostomie causant une modification salivaire et donc une augmentation de la prévalence de parodontite(24).

Cependant, des données suggèrent aussi que certaines classes d'antidépresseurs auraient des effets protecteurs voire thérapeutiques. Même si dans la littérature il n'y a pas de preuves sur les études humaines, la tianeptine et la fluoxétine montreraient des résultats prometteurs et modèleraient la sensibilité à la parodontite(56). Grâce à différents mécanismes d'action, notamment leurs propriétés anti-inflammatoires, elles réduiraient le stress oxydatif, augmenteraient la concentration d'antioxydants endogènes et limiteraient ainsi les symptômes de la maladie parodontale(57)(58)(59).

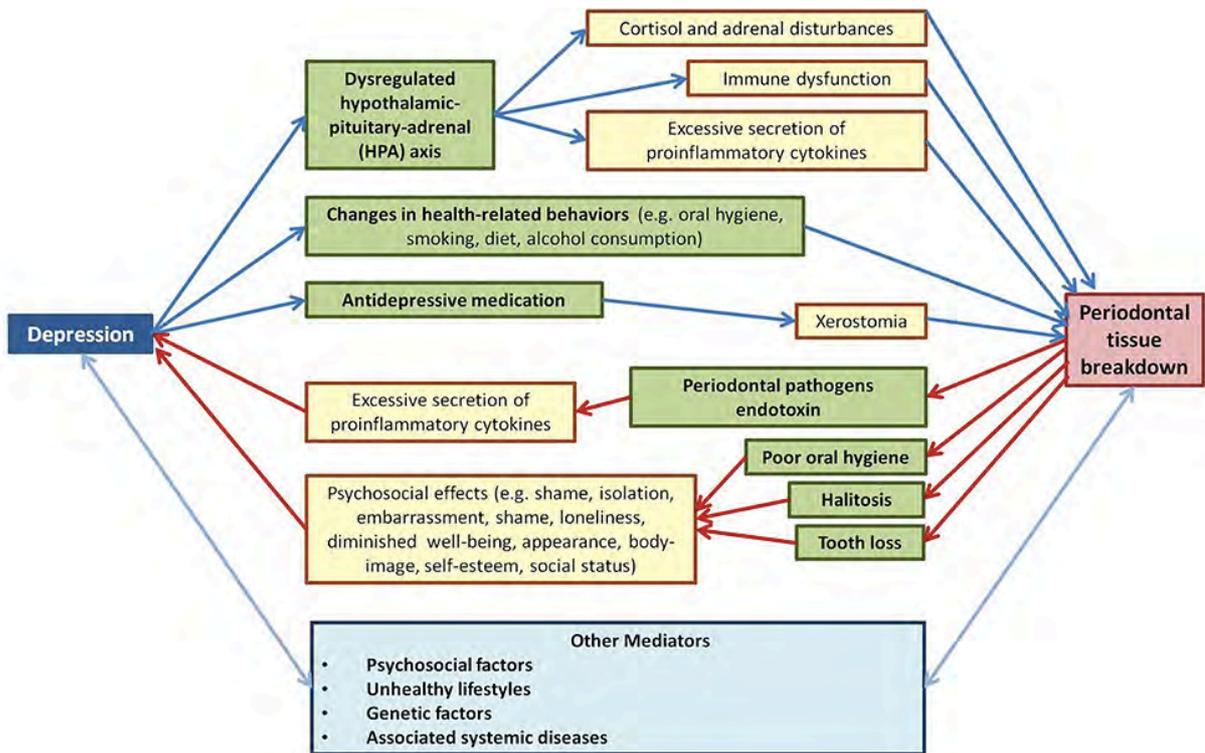


Figure 11 : Mécanismes biologiques et psychosociaux liant dépression et maladie parodontale(38)

## 2) La schizophrénie

A ce jour, beaucoup d'études psycho-environnementales montrent que la schizophrénie contribue à une mauvaise hygiène bucco-dentaire(60), mais peu de recherches visent à comprendre le lien physiopathologique entre schizophrénie et état parodontal.

### a. Le rôle de l'inflammation

Toutefois une étude indienne suggère une nouvelle fois l'implication des médiateurs de l'inflammation(61). Cet article se base sur « l'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie », postulat selon lequel la schizophrénie serait causée par une dérégulation des neurotransmetteurs dopaminergiques dans le système nerveux(62). Or le métabolisme dopaminergique est modulé par des cytokines telles que les interleukines. Les chercheurs se sont donc penchés sur l'action de 2 cytokines clés impliquées activement dans la maladie parodontale(61).

### i. L'interleukine IL-1 $\beta$

La première est l'interleukine IL-1 $\beta$ . Ils ont montré que cette cytokine :

- Inhibait la libération de glutamate, conduisant à une hypo fonction des récepteurs du glutamate N-méthyl-D-aspartate (NMDA)(63). Les récepteurs NMDA sont des canaux ioniques présents à la surface des synapses et essentiel à leur bon fonctionnement.
- Améliorait la survie de la dopamine entraînant une modification de la communication dopamine/cerveau. Mais ce point est un peu à nuancer, car c'est peut-être l'hypofonctionnement de NMDA qui génère cet apport en dopamine.

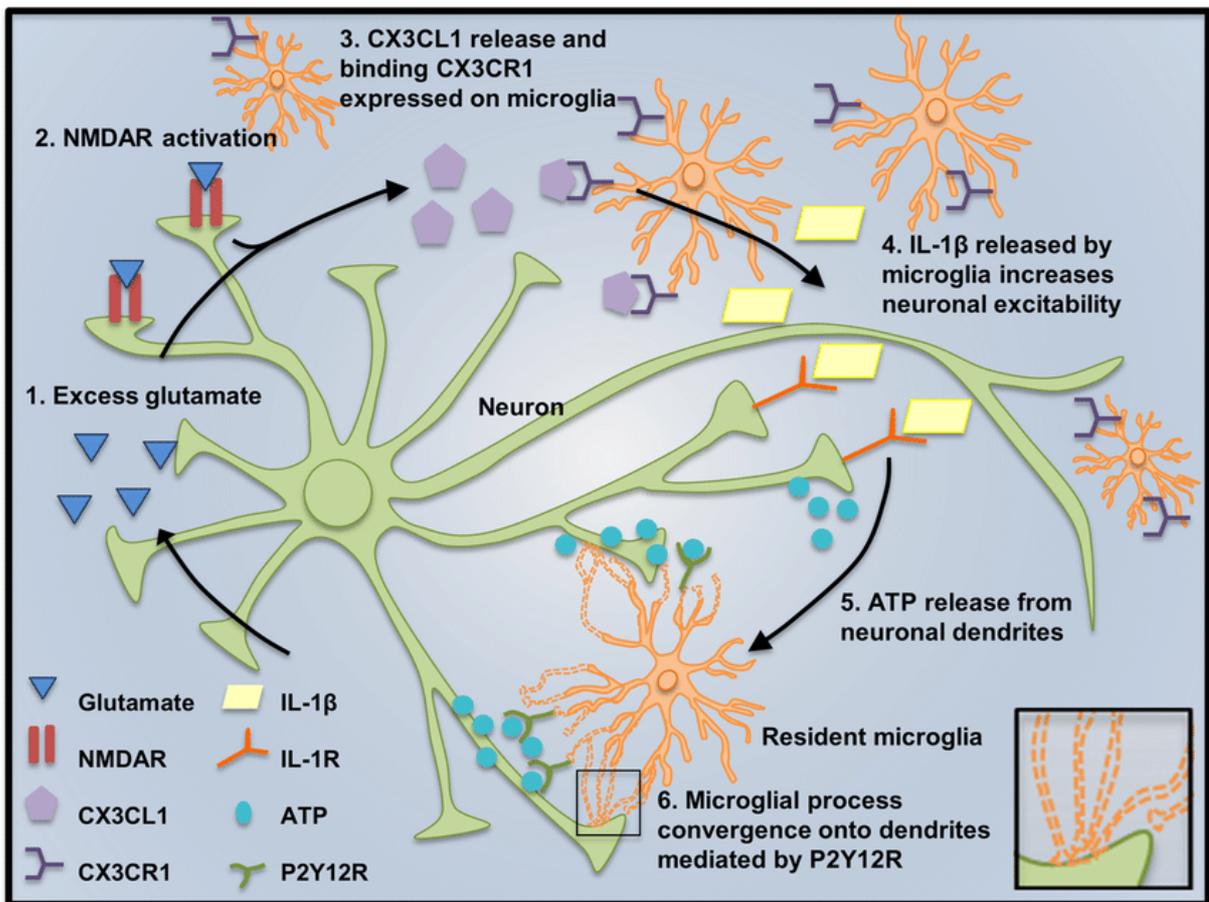


Figure 12 : Schéma illustrant les interactions entre les récepteurs NMDA, IL-1 $\beta$  et le glutamate (64)

## ii. L'interleukine IL-6

La seconde interleukine IL-6 a été retrouvée comme associée à la durée de la schizophrénie(65). Il faut préciser que la schizophrénie est une maladie chronique dont les symptômes s'améliorent avec le traitement, même si le risque de rechute reste élevé.

Ainsi, la présence continue de cytokines pro-inflammatoires due à la maladie parodontale pourrait avoir une répercussion sur le mécanisme des neurotransmetteurs dopaminergiques et donc aggraver la sévérité des symptômes de la schizophrénie(61).

### *b. Le rôle du microbiote oral*

Une étude sur le microbiote oral des patients schizophrènes signale l'association possible entre microbiote dysbiotique et trouble psychiatrique(66).

Ce projet de recherche a conclu à une augmentation de la prévalence de *Porphyromonas gingivalis* (*Pg*) présents dans la salive de patients schizophrènes par rapport aux témoins non psychiatriques.

Cela n'est à première vue pas surprenant car la prévalence de la maladie parodontale chez les patients schizophrènes est plus élevée que dans la population générale et que *Pg* est un parodontopathogène.

Ce qui est plus étonnant c'est qu'une corrélation positive entre la quantité de *Pg* et la sévérité des symptômes de la schizophrénie ait été retrouvée.

Les résultats de ces études laissent donc penser que, même s'il n'est pas définitif, le lien bidirectionnel entre maladie parodontale et schizophrénie ne peut être exclu.

Du point de vu clinique, nous pouvons donc nous interroger : La maladie parodontale ne pourrait-elle pas décompenser la schizophrénie ? Peut-on envisager que la parodontite soit corrélée à des critères de sévérité de la schizophrénie ou au redéclenchement de symptômes négatifs ?

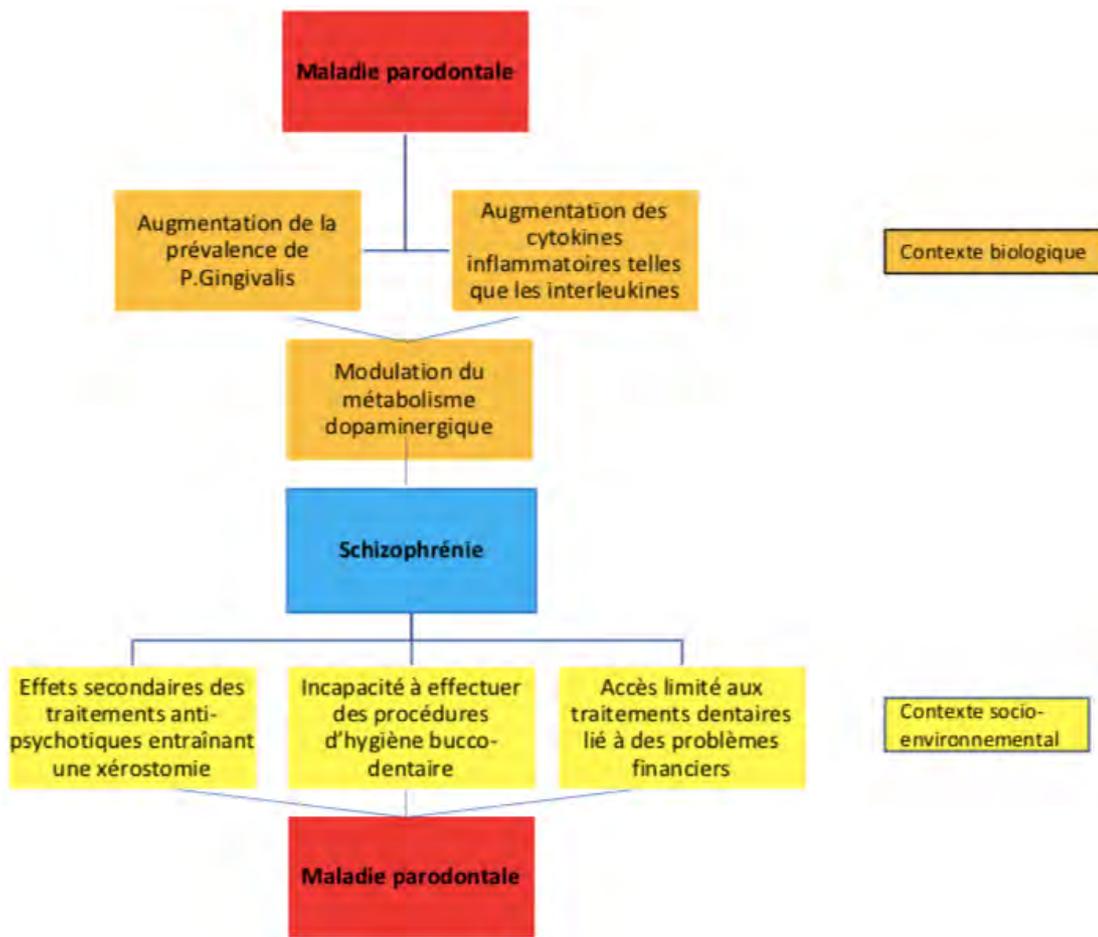


Figure 13 : Schéma des liens bi-directionnels hypothétiques entre la maladie parodontale et la schizophrénie(67)

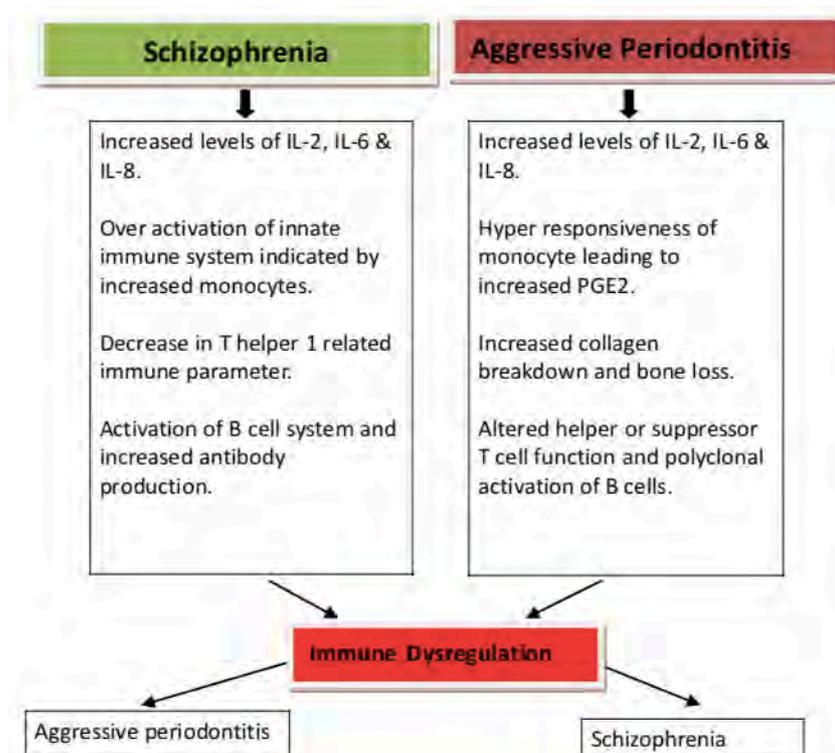


Figure 14 : Schéma figurant la relation bidirectionnelle entre la parodontite agressive et la schizophrénie exprimée par une dysrégulation immunologique(67)

### 3) Les Troubles du Spectre de l'Autisme

Pour l'heure, aucune publication scientifique ne dégage de lien entre TSA et maladie parodontale modulé par l'intervention de facteurs inflammatoires ou métaboliques.

Cependant les chercheurs se penchent sur le rôle du microbiote buccal pour établir une connexion neuro-orale chez les patients atteints de troubles autistiques(68)(69).

#### *a. Un microbiote buccal spécifique*

Une première étude récente met en évidence un profil spécifique du microbiote buccal chez des individus souffrants de TSA (69). Ce microbiote salivaire et dentaire serait très distinct de celui des individus sains pour plusieurs raisons :

- La diversité bactérienne serait plus faible notamment dans les échantillons dentaires.
- La quantité d'agents pathogènes serait significativement plus élevée dans
  - La salive avec la présence du genre *Haemophilus* (bactérie anaérobie à Gram négatif)
  - La plaque dentaire avec le genre *Streptococcus*
- En outre les commensaux tels que les genres *Prevotella*, *Selenomonas*, *Actinomyces*, *Porphyromonas* et *Fusobacterium* seraient réduits chez les patients atteints de TSA.

Ces bactéries ont été corrélées avec des indices cliniques reflétant d'une part l'état de santé bucco-dentaire et d'autre part la gravité de la maladie psychiatrique. On suppose donc que la dysbiose orale jouerait un rôle dans la progression des troubles autistiques.

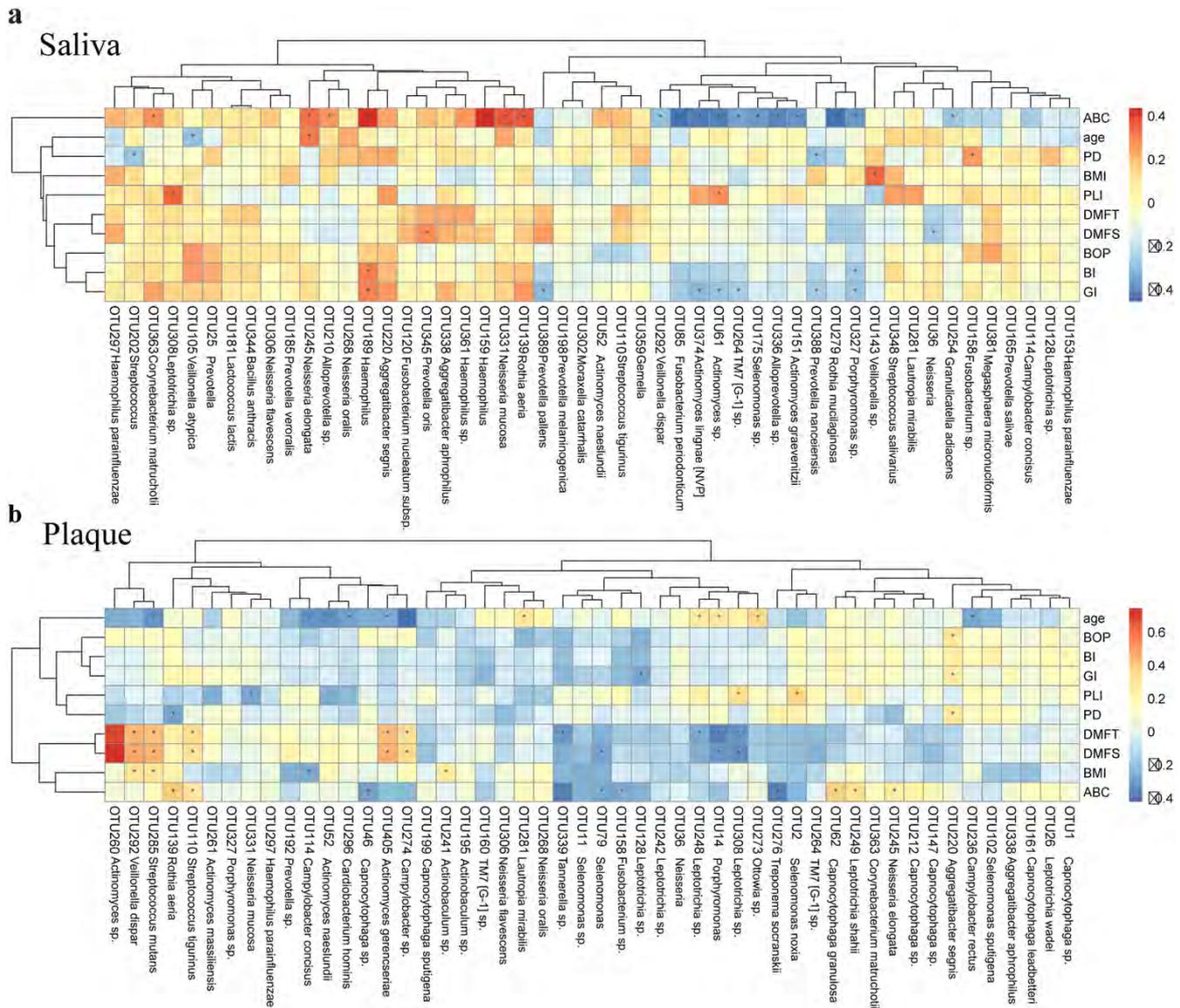


Figure 15 (69) : Corrélation entre 50 unités taxonomiques opérationnelles (Operational Taxonomic Units : OTU) et divers indices cliniques :

- Age
- Saignement au sondage : BOP
- Indice de saignement : BI
- Indice gingival : GI
- Indice de plaque : PLI
- Profondeur de sondage : PD
- Dents cariées, manquantes et obturées : DMFT
- Surfaces cariées, manquantes et obturées : DMFS
- Indice de masse corporelle : BMI
- Score ABC : échelle de gravité du TSA

En écologie bactérienne, les OTU correspondent à une unité de mesure permettant de quantifier la biodiversité microbienne. Ces OTU d'enfants atteints de TSA ont été enrichis soit en salive (a) soit en plaque dentaire (b) puis ont été comparés à des témoins. L'effet de corrélation est indiqué par des cartes de chaleur comportant un gradient de couleur allant du :

- Bleu : corrélation négative

Au

- Rouge : Corrélation positive

Pour aller plus loin, même si aucun lien avec la maladie parodontale n'a pas été clairement énoncé, il est probable qu'une diversité bactérienne plus faible puisse réduire l'intégrité microbienne, ne permettant pas de fournir de résistance aux facteurs de stress environnementaux et donc favoriser l'apparition d'une parodontite.

#### *b. Un microbiote intestinal spécifique*

Un deuxième article, en plus de décrire ce biotype salivaire particulier, corrobore ces résultats avec des rapports évaluant le microbiote intestinal chez les patients atteints de TSA (70):

- Il est désormais prouvé qu'il y a une déplétion du genre *Prevotella* dans l'entérotype des patients souffrant de TSA. De plus, *Prevotella* est diminuée dans la maladie de Parkinson et dans la sclérose en plaque. Il y aurait donc matière à penser que cette bactérie pourrait être liée à des troubles du système nerveux central (SNC) et donc renforcer la pertinence de cette connexion micro-organismes buccaux/TSA.
- Concernant la circulation de ces bactéries entre SNC et cavité buccale, le cas d'*Haemophilus Influenzae* illustre bien ce type d'échange. Cette bactérie est non seulement retrouvée dans les pathologies infectieuses buccales mais également comme un pathogène potentiel dans d'autres maladies infectieuses, notamment l'endocardite infectieuse. On en conclut que les bactéries buccales peuvent accéder facilement et fréquemment à la circulation sanguine.

L'ensemble de ces constatations offrent une perspective d'amélioration diagnostique des troubles du spectre de l'autisme car les critères diagnostics du DSM manquent parfois de précisions et de fiabilité. La stratégie serait d'utiliser ces biomarqueurs qui sont plus objectifs pour distinguer les changements du microbiote pouvant être spécifiques aux TSA.

Cependant la modération est de mise, car la vérification de ces résultats dans de grandes cohortes est nécessaire. De plus, l'interprétation sans équivoque des variations de *Prevotella* est difficile, car son abondance dépend également de plusieurs facteurs notamment sociaux ou encore du type de régime alimentaire.

Quels peuvent être les mécanismes qui étayent cette éventuelle relation bidirectionnelle par laquelle chaque pathologie contribue à l'étiopathogénie de l'autre ?

L'inflammation, ses médiateurs et ses répercussions sont des éléments à explorer plus précisément pour élucider cette problématique.

## II. Une ou des inflammations ?

### 1) La maladie parodontale

#### *a. Un microbiote oral dysbiotique*

C'est en 1976 qu'est présentée la première description cartésienne de la parodontite, offrant alors uniquement la compréhension des mécanismes cellulaires(71). Ce concept pionnier a depuis évolué et désormais la pathogénèse de la maladie parodontale est indissociable des connaissances moléculaires et génétiques. À ce titre, la littérature scientifique regroupe une quantité importante d'articles traitant de la maladie parodontale avec des articles qui, en plus d'être nombreux, sont issus de disciplines variées parfois même hautement spécialisées telles que les neurosciences.

La parodontite a pour conséquence la destruction des tissus de soutien de la dent, à savoir les tissus conjonctifs, le ligament parodontal, le cément, et l'os alvéolaire.

Cliniquement, elle se traduit par la présence de lésions, « poches », parodontales, d'une perte d'attache épithéliale, d'un saignement au sondage ainsi que d'une résorption alvéolaire.

Du point de vue bactériologique, la transition de la santé parodontale à la maladie est initiée par un déséquilibre écologique au sein du biofilm de la plaque dentaire favorisant la croissance d'agents pathogènes dont la population était jusqu'alors bien régulée(72).

La cavité buccale compte plus de 500 espèces bactériennes qui sont très fréquemment associées les unes aux autres formant une communauté. Cette organisation permet à des pathobiontes de se trouver dans les conditions idéales pour exprimer leurs facteurs de virulence, c'est la notion de complexes bactériens de Socransky(73).

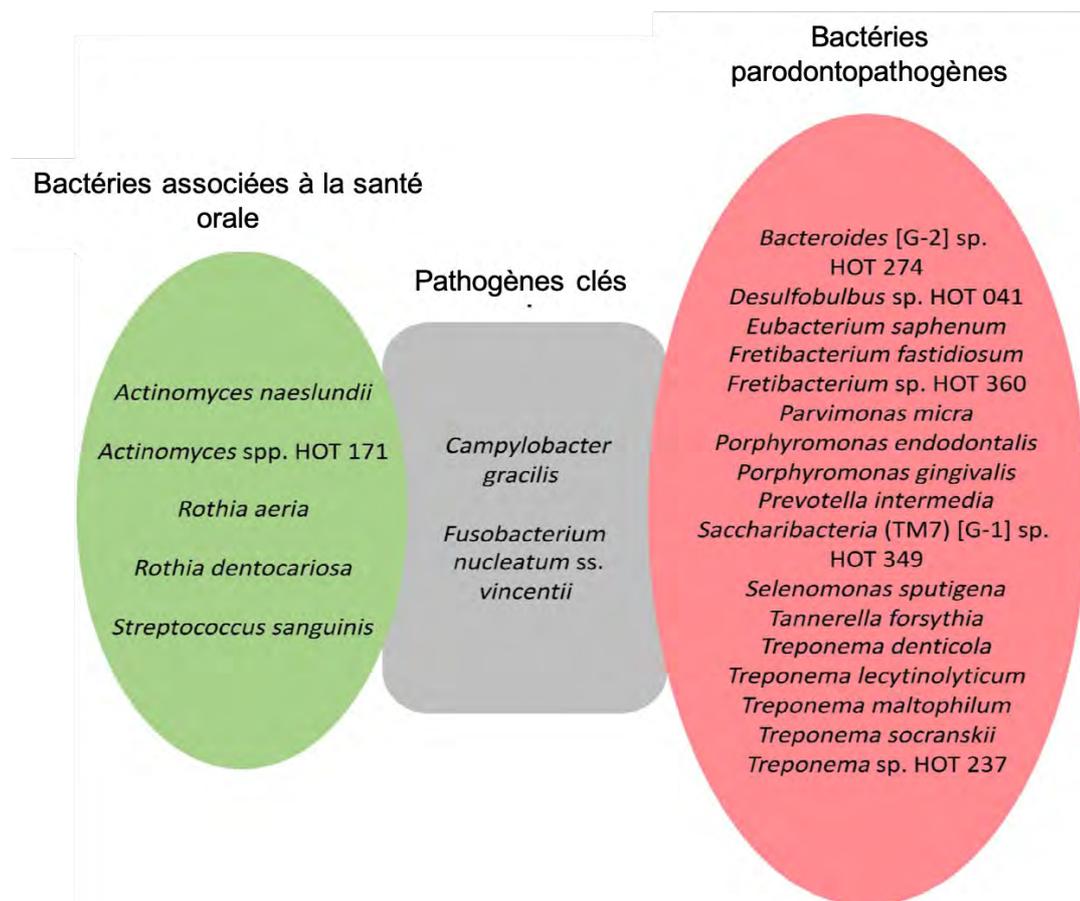


Figure 16 : Espèces bactériennes associées à la santé, pathogènes clefs et parodontopathogènes (74)

Parmi ces complexes, on distingue le « complexe rouge » se composant d'une triade d'anaérobies à Gram-négatif :

- *Porphyromonas gingivalis*
- *Treponema denticola*
- *Tannerella forsythia*

Ce groupe est celui qui a été associé de façon évidente aux mesures cliniques de la parodontite et plus particulièrement à la profondeur des poches parodontales et au saignement lors du sondage.

Sur le plan biologique, cette menace de l'intégrité parodontale s'explique par des propriétés bactériennes facilitant l'invasion et la destruction tissulaire(72). La colonisation des sites sous-gingivaux est possible grâce à la forte adhésion des bactéries du complexe rouge à la surface des cellules épithéliales ainsi qu'à leur pouvoir de diffusion à l'intérieur des tissus parodontaux.

À cela s'ajoute l'arsenal protéolytique de ce complexe permettant de satisfaire ses besoins nutritifs et d'assurer la prolifération dans la poche parodontale.

Pourtant, malgré l'accumulation massive de biofilm dentaire certains individus conservent un microbiote symbiotique et donc une bonne santé parodontale. Ainsi, la destruction tissulaire observée n'est pas uniquement l'œuvre directe des parodontopathogènes mais s'inscrit dans un processus plus complexe faisant intervenir l'interaction hôte-bactéries. L'agression polybactérienne stimule les cellules immunitaires de l'hôte, ce qui conduit à la production de médiateurs inflammatoires amplifiant alors ce phénomène de destruction parodontale(75).

*b. Les interactions entre hôte et bactéries du complexe rouge*

La santé parodontale nécessite un état immuno-inflammatoire permettant de maintenir l'homéostasie hôte-bactéries(72). A contrario, dans la parodontite, la réponse immunitaire de l'hôte est dérégulée, ce qui peut s'expliquer principalement par 2 raisons soit :

- Parce que cette réponse est modifiée par la communauté bactérienne.
- En raison d'un défaut d'immunorégulation de l'hôte

Dans les 2 cas, elle devient inefficace et peut engendrer un cycle pathogène dans lequel dysbiose et inflammation s'entretiennent mutuellement formant une boucle de rétroaction positive. Les produits de dégradation des tissus inflammatoires étant alors récupérés comme nutriments par le microbiote dysbiotique.

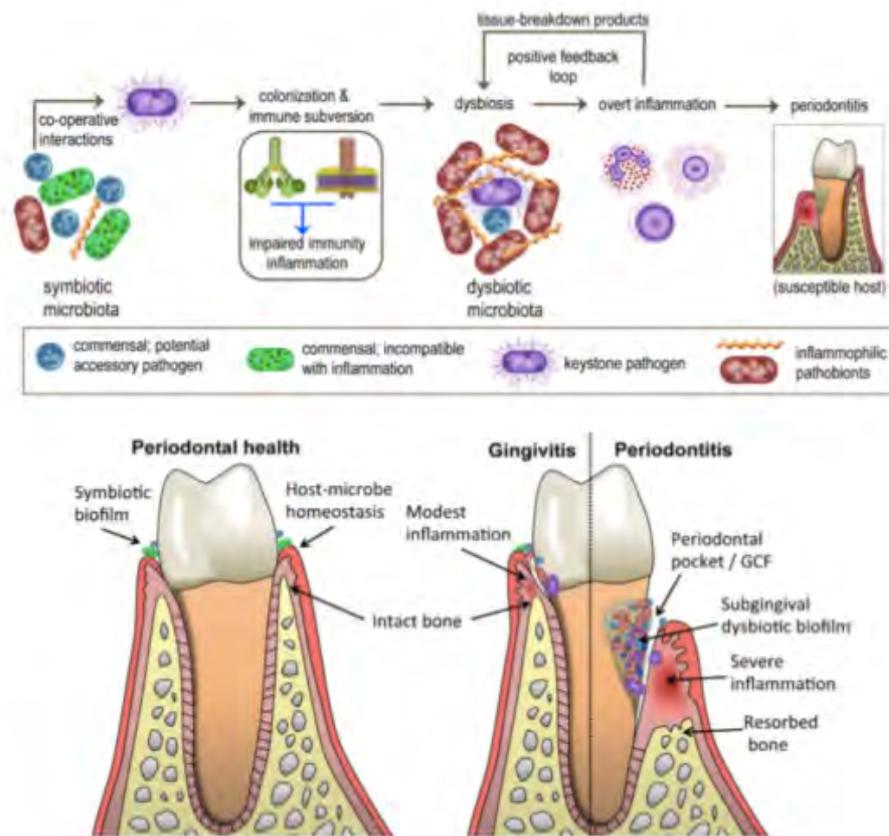


Figure 17 : Synergie polymicrobienne et dysbiose dans les maladies parodontales(76)

### i. Manipuler la réponse immunitaire de l'hôte : La subversion microbienne

La majorité des études traitant ce sujet se sont penchées sur le pathogène *Pg* afin de proposer un modèle de synergie polymicrobiennes expliquant la dysbiose(76).

Pour renverser la réponse immunitaire de l'hôte *Pg* n'agit pas seul mais en interaction avec certains commensaux nommés agents pathogènes accessoires, tel que *Streptococcus gordonii*, et avec d'autres agents pathogènes clefs comme *Tannerella forsythia*(77).

Afin d'échapper à la réponse de l'hôte, cette communauté dysbiotique doit contourner la médiation immunitaire tout en générant, comme nous l'avons évoqué, une réponse inflammatoire pour se procurer des nutriments et survivre.

#### Altération du système du complément

Pour ce faire, ce complexe dysbiotique altère le système du complément, mécanisme d'élimination des pathogènes, de manière à interférer avec la destruction médiée par les polynucléaires neutrophiles(78).

Les neutrophiles sont indispensables à l'homéostasie du tissu parodontal, en cas de difficulté à contrôler une invasion bactérienne on constate un recrutement excessif de neutrophiles dans les poches parodontales(79). Or, lorsque les neutrophiles deviennent hyperactifs, surnuméraires ou dérégulés, ils libèrent des médiateurs inflammatoires et des enzymes pouvant à leur tour endommager les tissus.

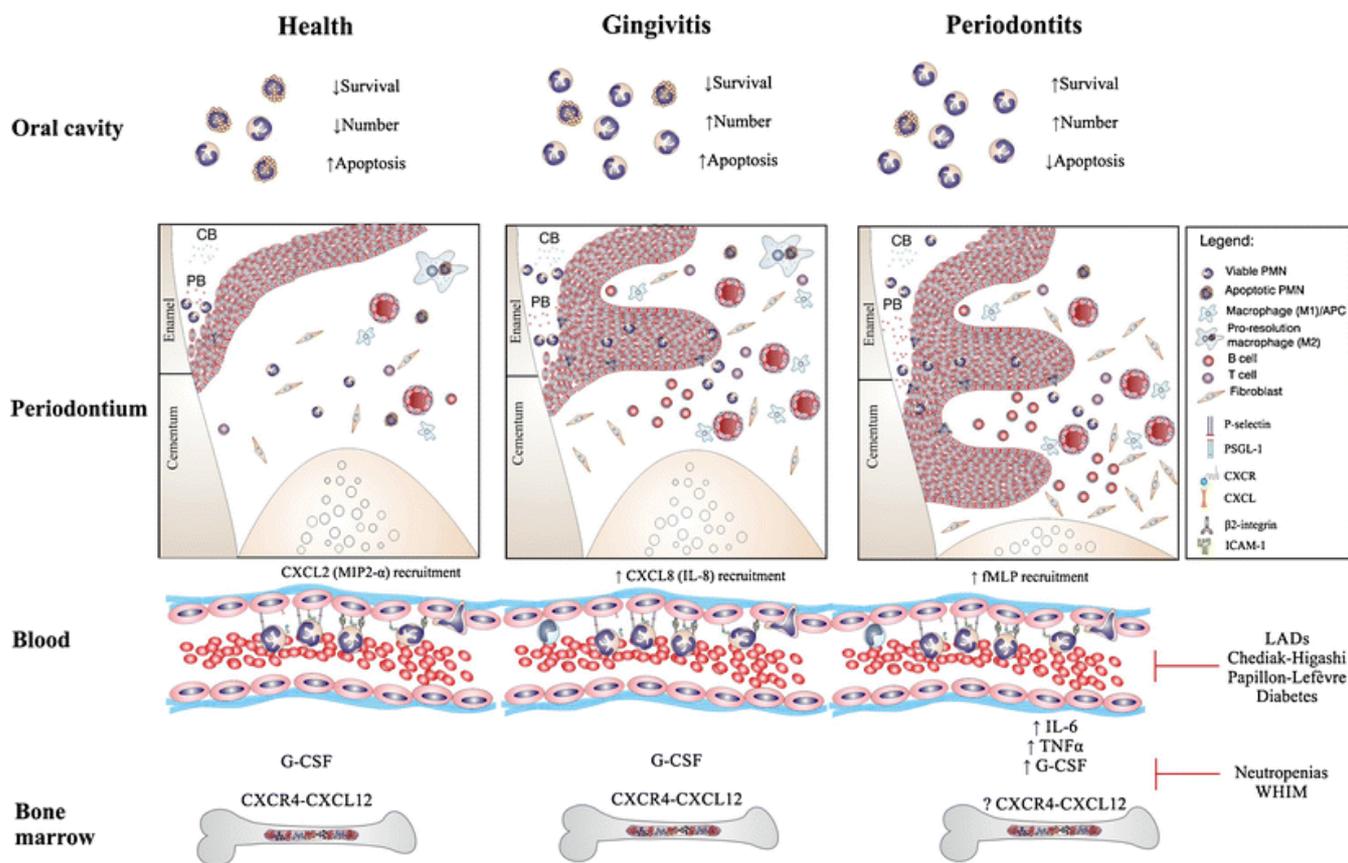


Figure 18 : Recrutement et fonction des polynucléaires neutrophiles dans le parodonte(79)

### Modification du système immunitaire adaptatif

De plus, même si cela n'a pas pu être confirmé *in-vivo*, il est également probable que *Pg* utilise d'autres stratégies pour manipuler les réponses immunitaires. A ce titre, il modifierait le système immunitaire adaptatif en favorisant la différenciation et le recrutement des lymphocytes Th17, responsable de l'inflammation parodontale destructrice, au détriment de la lignée Th1 impliquée dans l'immunité protectrice(80).

En résumé, *Pg* inverse la réponse de l'hôte conduisant à un microbiote dysbiotique dans lequel les pathobiontes suractivent la réponse inflammatoire et la perte osseuse parodontale(72).

Cependant ce processus de destruction tissulaire est encore plus complexe et fait aussi appel à un autre type de relation hôte/bactéries pathogènes.

## ii. Une réponse immunodestructrice de l'hôte

L'interaction entre les macrophages de l'attache épithéliale et les antigènes de la paroi cellulaire des parodontopathogènes entraîne la libération de médiateurs, déclenchant la réaction inflammatoire et la réponse immunitaire.

En cas de sur-stimulation des cellules de l'hôte par les bactéries du complexe rouge, la réponse immunitaire est renforcée et finit par entraîner une accumulation importante des médiateurs inflammatoires au sein des tissus parodontaux.

Un déséquilibre du rapport entre médiateurs pro et anti-inflammatoires s'installe impactant la réaction inflammatoire individuelle et par voie de conséquence l'évolution et la sévérité de la destruction parodontale.

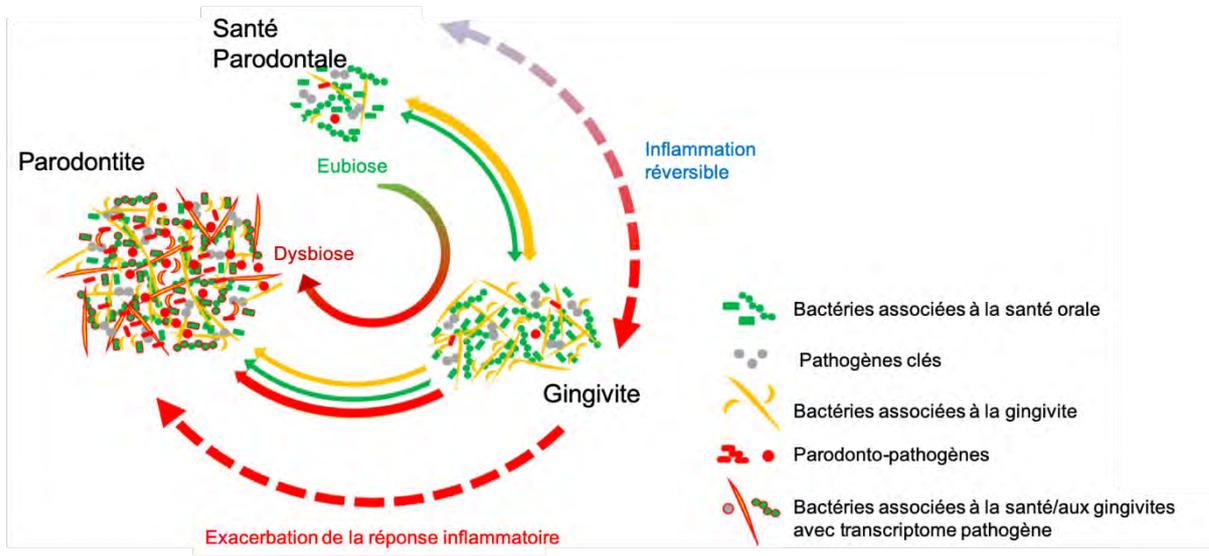


Figure 19 : Relation bi-directionnelle entre le microbiote et la réaction immuno-inflammatoire de l'hôte(74)

## Les cytokines pro-inflammatoires

Les cytokines telles que IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 ou le TNF-  $\alpha$  appartiennent à cette famille de médiateurs pro-inflammatoires signant l'inflammation chronique. Elles sont retrouvées en quantité importante dans le parodonte et dans le fluide crévulaire du sillon gingival.

Lorsque les interleukines sont libérées, elles se lient spécifiquement à leurs récepteurs présents à la surface des cellules cibles entraînant une nouvelle fois l'activation d'autres mécanismes de défense.

Les cytokines possèdent 3 caractéristiques biologiques particulières leur conférant un rôle clé dans la pathogénèse de la maladie parodontale.

- La pléiotropie : Cet effet leur permet d'avoir différentes actions sur différentes lignées cellulaires. Ainsi, elles peuvent à la fois stimuler la différenciation ostéoclastique et induire une dépression ostéoblastique, ce qui a pour conséquences de favoriser la résorption osseuse.

De plus, des études prenant IL-1 $\beta$  pour modèle ont montré que l'IL-1 $\beta$  permettait la production d'autres cytokines, de récepteurs cellulaires, et de l'activateur tissulaire du plasminogène (initiant la fibrinolyse) ce qui contribuait à l'inflammation(81).

- La redondance : Une action biologique identique peut résulter de cytokines différentes.
- Le fonctionnement en réseau : Elles ont un rôle de communication entre les cellules.

#### La prostaglandine E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>)

La prostaglandine E<sub>2</sub> est le second médiateur pro-inflammatoire reconnu comme inducteur de la résorption alvéolaire et des pertes d'attache. Elle contribue notamment à la dégradation des tissus parodontaux en stimulant l'expression des métalloprotéinases matricielles.

#### Les métalloprotéinases matricielles (MMPs)

Chez les sujets sains, les métalloprotéinases participent à l'homéostasie du tissu conjonctif.

Mais dans des conditions pathologiques, lorsque les protéinases sont surexprimées et en suractivité, elles sont capables de dégrader les composants de la matrice extra-cellulaire comme le collagène, la laminine et la fibronectine. Ce phénomène pourrait donc favoriser la destruction du ligament desmodontal, la résorption osseuse et la dégradation du collagène gingival.

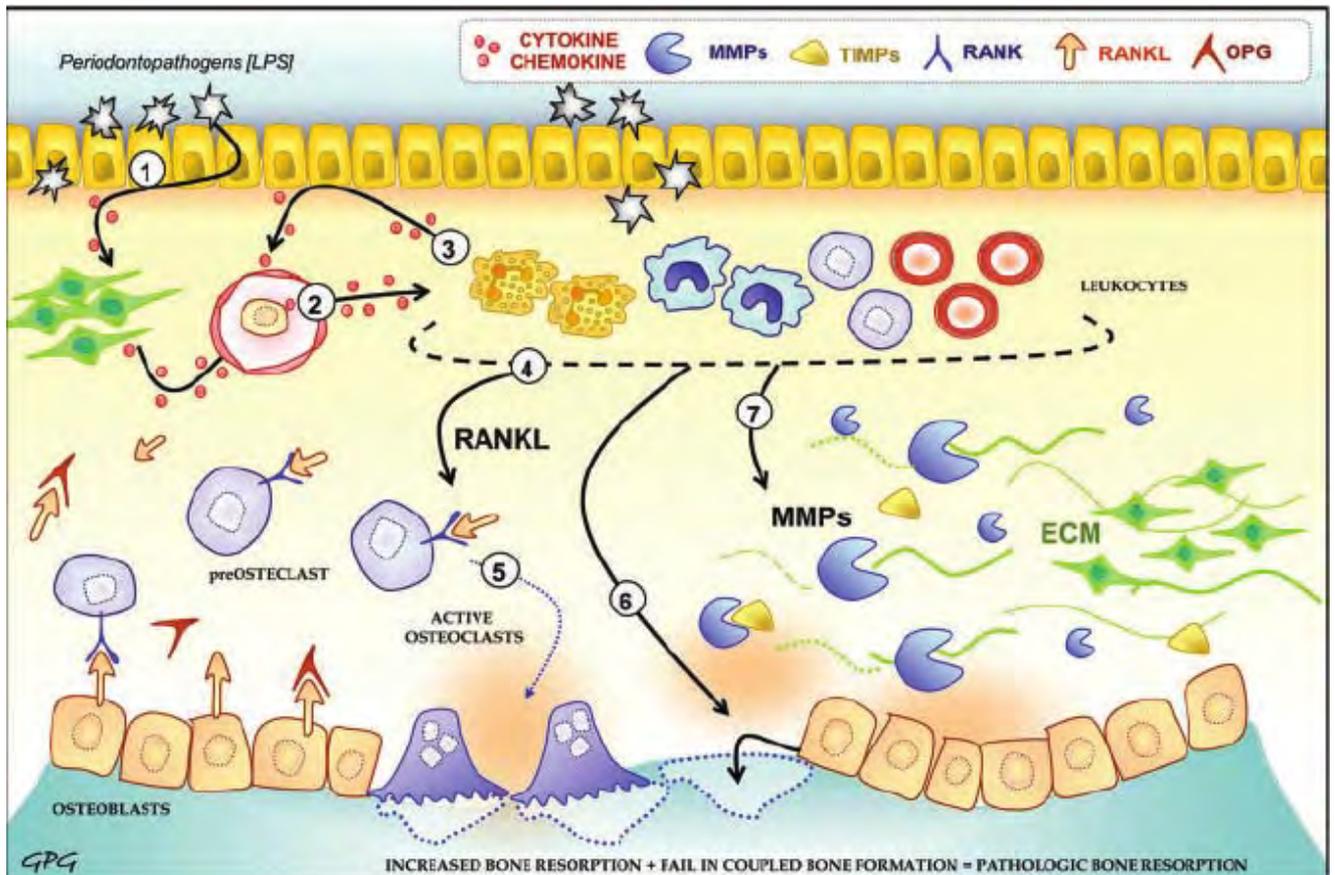


Figure 20 : Schéma représentant les voies cellulaires et moléculaires liant la réponse immuno-inflammatoire et la progression de la maladie parodontale(82)

### c. La parodontite une inflammation chronique et systémique de bas grade

En réponse à cette bactériémie d'origine parodontale, l'hôte répond et modifie les marqueurs cellulaires et moléculaires dans la circulation systémique.

Le problème, c'est que ces marqueurs systémiques chroniques exacerbent d'autres processus inflammatoires en cours dans d'autres systèmes organiques. Cela conduit à l'aggravation de pathologies systémiques dont l'inflammation du tissu neural. Cette inflammation chronique des cellules immunitaires du cerveau s'appelle neuro-inflammation.

## 2) La neuro-inflammation

### *a. Aborder la neuro-inflammation*

#### i. Émergence

Le terme de neuro-inflammation apparaît de manière relativement récente dans la littérature scientifique. Alors qu'au début des années 90 une recherche sur PubMed ne donnait aucun résultat, en 2020 ce mot clef recense 1276 articles. L'intérêt croissant pour la neuro-inflammation est fortement corrélé aux progrès rapides de la neurobiologie au cours de ces 20 ans dernières années(83).

Il est acquis depuis longtemps que certaines affections neurologiques chroniques, telle que la sclérose en plaque, possèdent une origine inflammatoire.

Ce qui est plus récent c'est le constat chez des patients atteints de telles pathologies, que la réponse inflammatoire au sein du système nerveux central (SNC) ne serait pas analogue à la réponse inflammatoire périphérique. Le dénominateur neuro-inflammation est donc venue qualifier cette réponse gliale chronique et spécifique du SNC.

D'autre part, la neuro-inflammation induirait des événements neurodégénératifs.

Ainsi a pu être établie l'association entre neuro-inflammation et maladies chroniques neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer, qui historiquement n'était pourtant pas considérée comme inflammatoire(83).

Dans ce travail, nous étendrons les caractéristiques communes des troubles neurodégénératifs aux troubles psychiatriques et nous nous intéressons plus spécifiquement aux liens entre les symptômes psychiatriques et le rôle pathogène de la neuro-inflammation, sujet qui demeure un domaine actuel de recherche sur le cerveau.

## ii. Une réponse inflammatoire complexe

De manière simple la neuro-inflammation se définit comme l'ensemble des réponses inflammatoires centralisées dans la moelle épinière et dans le cerveau. Ses réponses immunitaires locales ont pour objectif de parer aux diverses menaces que peut rencontrer le microenvironnement neuronal(83)(84)(85).

Comme nous l'avons décrit dans ce travail, la réponse inflammatoire « classique » élimine les agents pathogènes et initie l'angiogenèse ainsi que le processus de cicatrisation.

En ce qui concerne le cerveau ce mécanisme diffère, car si l'inflammation cérébrale peut parfois avoir des effets négatifs sur la récupération après une blessure, d'autres actions semblent pourtant être protectrices et bénéfiques.

Ainsi selon le contexte, le processus et la durée de cette réponse inflammatoire cérébrale les conséquences physiologiques, biochimiques et comportementales seront différentes.

### *b. La microglie*

La neuro-inflammation implique toutes les cellules du SNC y compris les neurones, la macroglie et la microglie.

#### i. Le rôle spécifique de la microglie

La microglie représente environ 10% des cellules gliales du SNC et se situe dans la substance blanche et la substance grise du cerveau et de la moelle épinière(84).

Histologiquement, la microglie est constituée d'un ensemble de cellules immunitaires innées très dynamiques et mobiles jouant dans le SNC le rôle de surveillance immunitaire, de macrophage cérébral et orchestrant la production de cytokines et de chimiokines.

Les cellules microgliales sont donc primordiales à la surveillance et à l'homéostasie cérébrale.

## ii. L'activation microgliale

La présence d'agents pathogènes, de lésions tissulaires, d'une stimulation anormale, de neurotoxines, d'infection ou encore d'une blessure induit une activation microgliale.

Cette activation microgliale se traduit dans un premier temps par un recrutement des cellules ainsi que la modification de leur morphologie par des réarrangements cytosquelettiques induisant l'expression de récepteurs cellulaires(86). Ces transformations permettent aux cellules microgliales de migrer et d'augmenter leur efficacité.

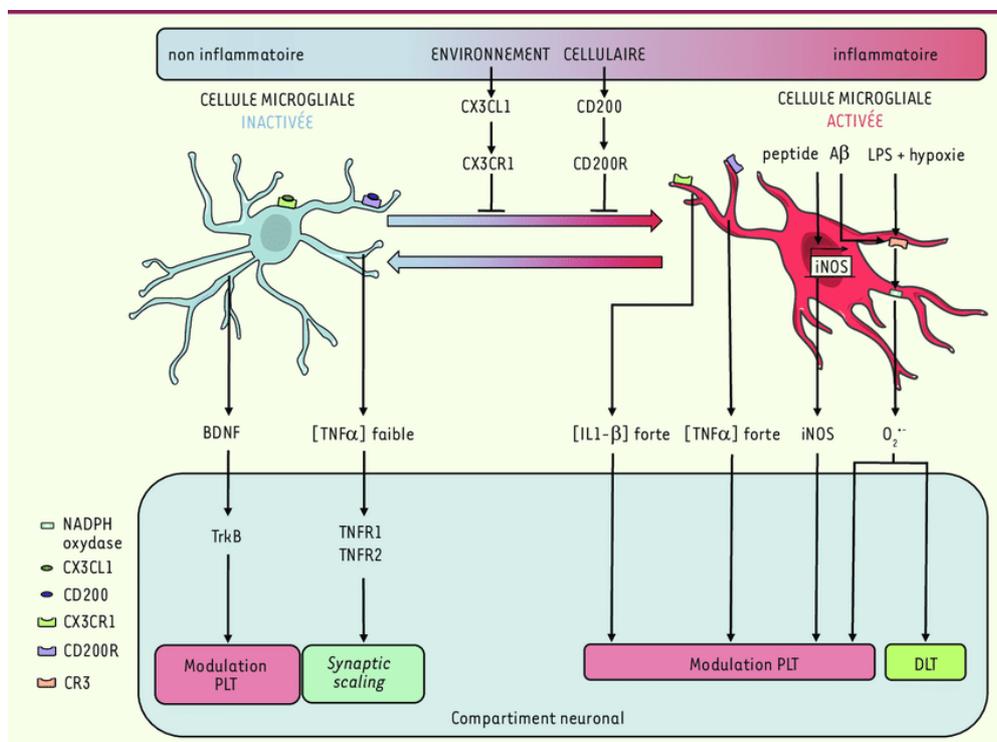


Figure 21: Schéma de l'activation microgliale(86)

Elles sécrètent alors de nombreux facteurs pro et anti-inflammatoires, des protéines, des radicaux libres, prolifèrent et phagocytent les débris cellulaires. Elles modulent également l'activité synaptique en libérant des neuromédiateurs.

À ce titre, l'activation microgliale protège le SNC et bénéficie à l'hôte.

### iii. Rôle neuroprotecteur ou neurotoxique ?

Pourtant, selon le degré d'activation microgliale, certaines circonstances peuvent perturber cet équilibre.

En cas de réponse inflammatoire très intense ou chronique, les cellules microgliales peuvent rester activées sur une période prolongée. Elles libèrent alors des cytokines, IL-1 et TNF, et des neurotoxiques entraînant un dysfonctionnement synaptique voire une mort neuronale pouvant donner lieu à des complications neurocomportementales caractéristiques des maladies neurodégénératives(84)(85).

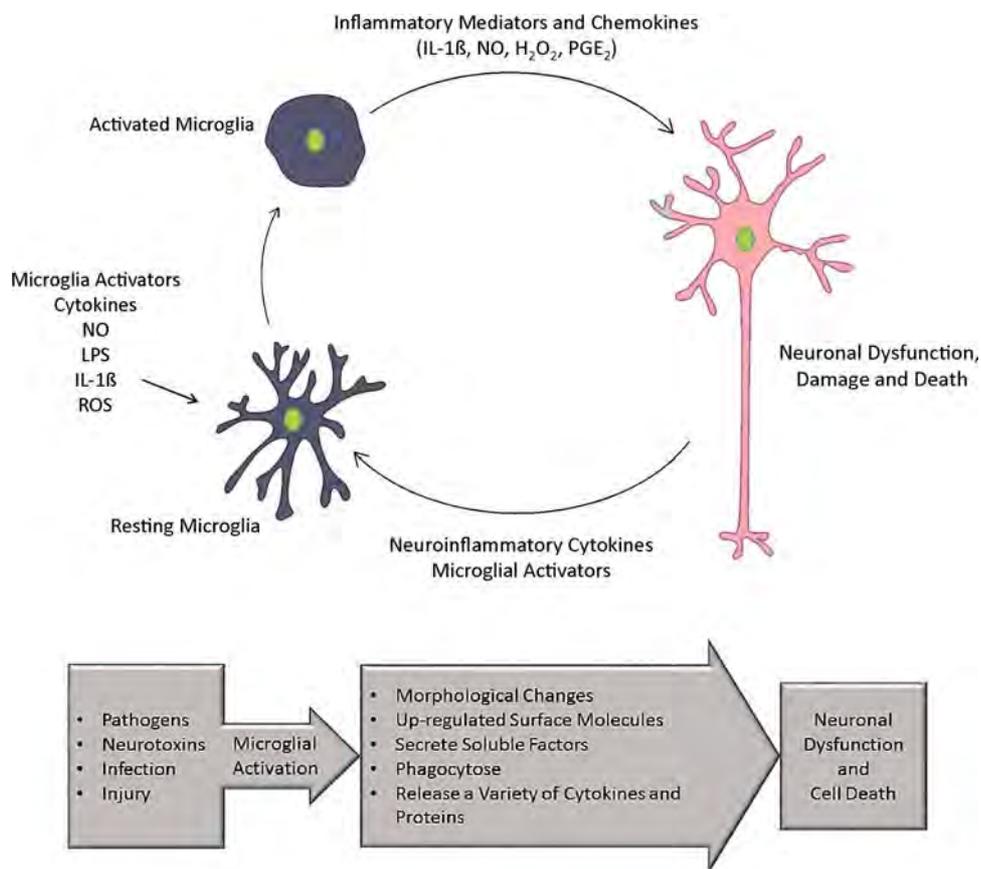


Figure 22 : Activation de la microglie et mort des cellules neuronales(85)

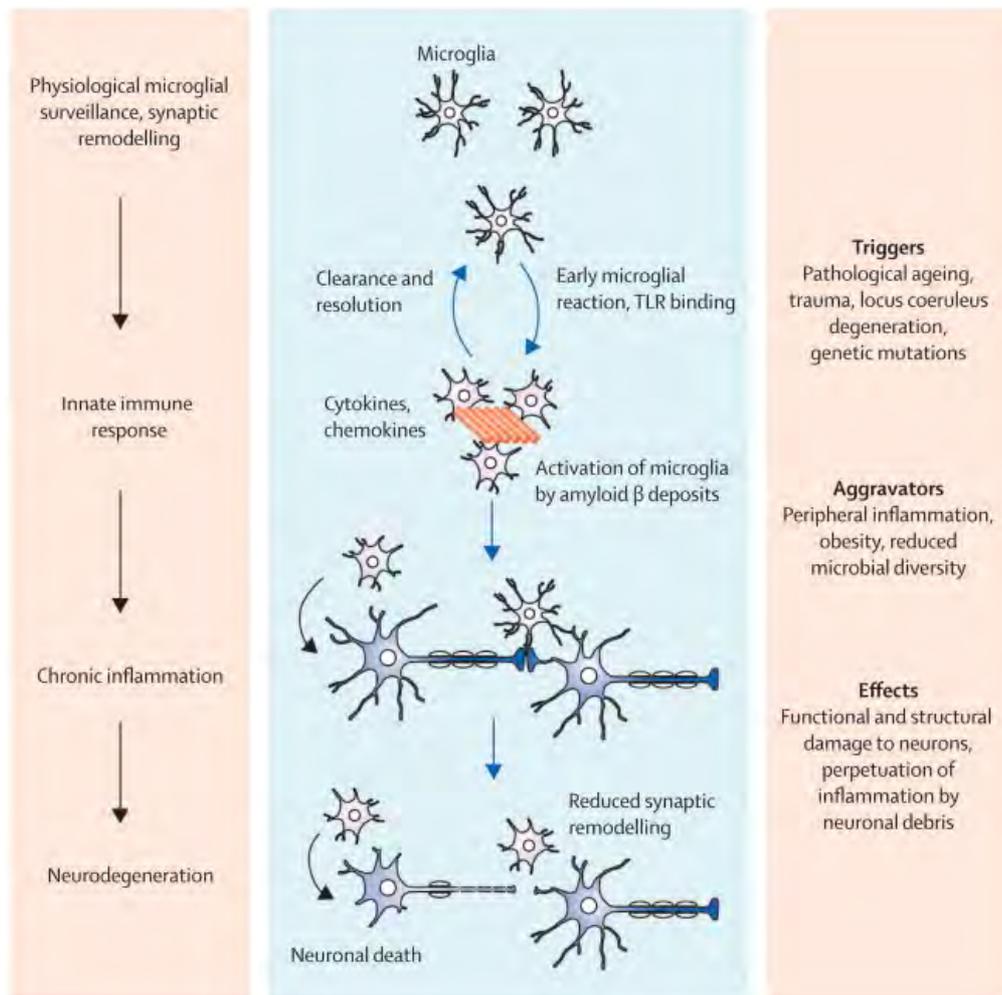


Figure 23 : Séquelles de l'activation de la microglie(87)

Pour nuancer cela et pour aller plus loin, il a été montré qu'en cas de réponse inflammatoire brève et contrôlée, la libération des interleukines IL-1 et IL-4 jouait un rôle sur l'apprentissage et la mémoire.

En outre, lors d'une lésion traumatique du SNC, IL-4 s'avèrerait très efficace pour la récupération neuronale. Ce conditionnement immunitaire permettrait donc au système immunitaire inné de se diriger vers un phénotype plus neuroprotecteur.

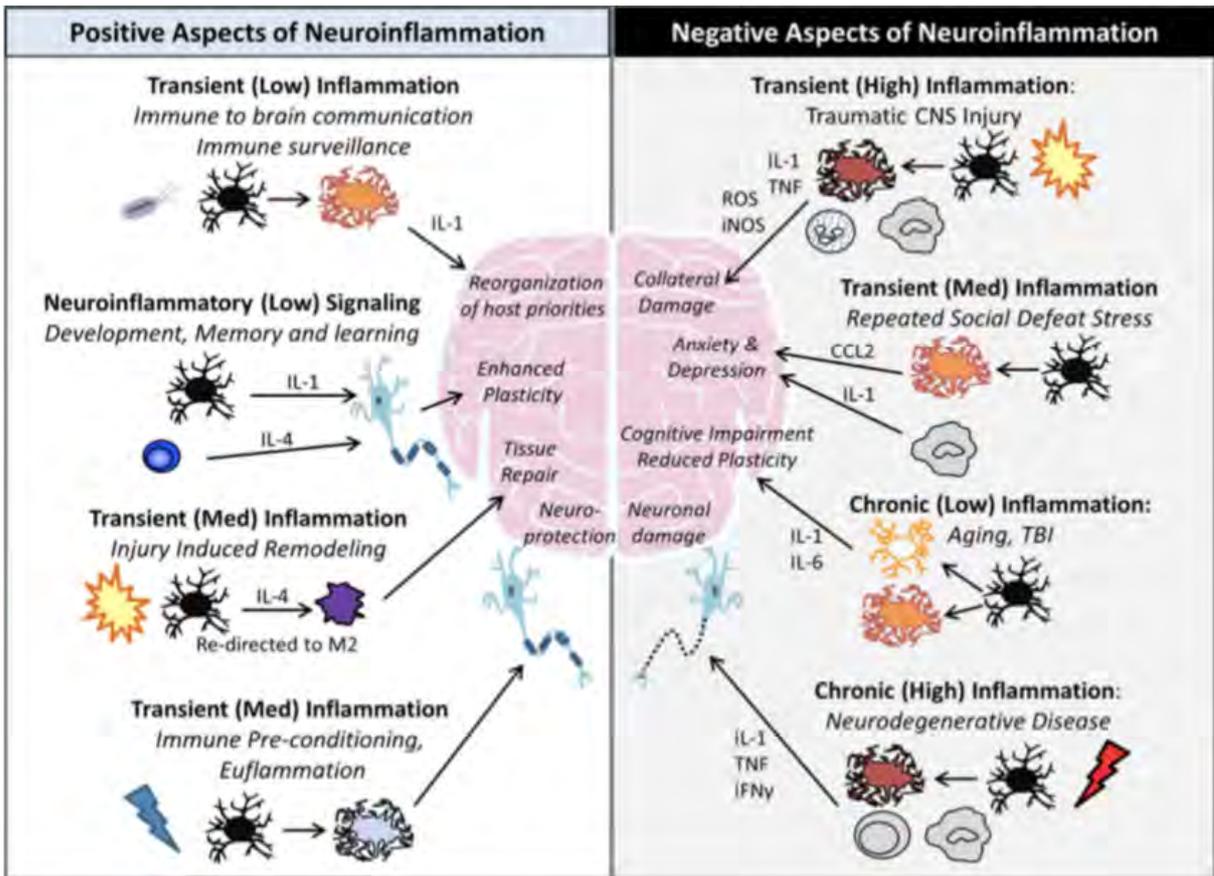


Figure 24 : Les aspects positifs et négatifs de la neuroinflammation(84)

## AXE 3 : La neuro-inflammation comme dénominateur commun

### I. Mise en évidence de la neuro-inflammation dans les troubles psychiatriques

De plus en plus de preuves biologiques soutiennent un lien entre neuro-inflammation et troubles neuropsychiatriques, qualifiant ce dysfonctionnement microglial de microgliopathie.

#### 1) La schizophrénie

Une étude a examiné l'activation de la microglie en utilisant la Tomographie par Emissions de Positons (TEP) chez 2 groupes de 10 individus(88).

Le premier groupe comprenait des patients atteints de schizophrénie d'apparition récente et sous traitement antipsychotiques alors que le deuxième était constitué de 10 sujets sains du même âge.

Les chercheurs ont dosé pour ces 2 groupes l'absorption de (R)- [11C] PK11195, ligand d'une protéine translocatrice et marqueur moléculaire de l'activation microgliale.

Une augmentation modérée mais significative a été retrouvée dans la substance grise des patients atteints de schizophrénie suggérant donc une activation des cellules microgliales au cours des premières années de la maladie.

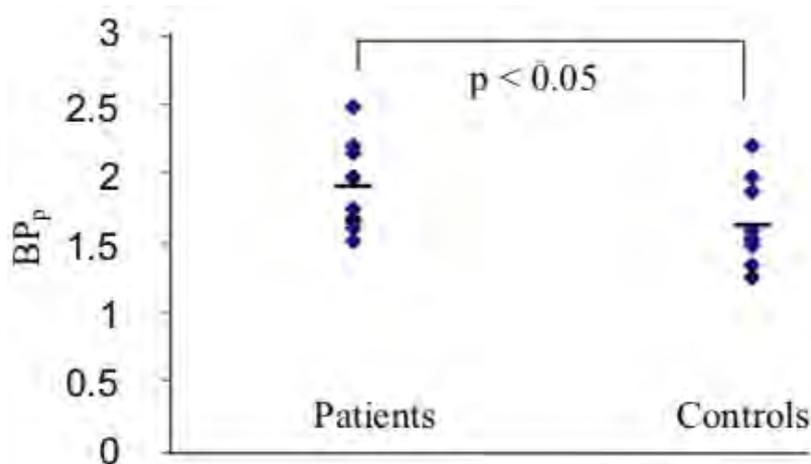


Figure 25 : Diagramme de dispersion du ligand (R)- [11C] PK11195 illustrant une augmentation significative chez les patients atteints de schizophrénie en comparaison aux sujets témoins(88)

Cette étude a été réalisée à petite échelle et nécessiterait des traceurs plus spécifiques mais elle a pour intérêt de mettre en évidence l'activation microgliale chez les patients schizophrènes et associe cette pathologie à des lésions neuronales.

De plus elle fait émerger des interrogations : Cette activation microgliale est-elle le résultat ou la cause des lésions neuronales ? De plus quelle est la place des antipsychotiques, peuvent-ils bloquer l'activation des cellules microgliales en plus d'agir sur les troubles psychiatriques ?

## 2) La dépression

Un article révèle qu'au cours d'épisodes sévères de TDM, une activation de la microglie dans le cortex préfrontal et le cortex cingulaire, 2 régions cérébrales liées à la dépression, ont été observée(89).

De plus, l'utilisation de la TEP a mis en lumière qu'une diminution de l'activation microgliale s'accompagnait d'une amélioration des symptômes dépressifs sous psychothérapie de soutien.

Ainsi même si le mécanisme exact reste à élucider, la survenue de troubles dépressifs semble étroitement liée à l'équilibre microgliale dans l'état inflammatoire du cerveau.

### 3) Les troubles du spectre de l'autisme

Une nouvelle fois, de nombreuses preuves cliniques et expérimentales soutiennent le lien entre neuro-inflammation et pathogénèse des TSA(90).

Des études post-mortem documentent cette neuro-inflammation et des anomalies de la microglie.

D'autres conclusions ont indiqué que l'utilisation de certains ligands s'était avérée présenter des effets atténuants sur le processus neuro-inflammatoire et que sur des modèles animaux, ils fournissaient des améliorations dans la gestion des TSA.

## II. Circulation de l'inflammation parodontale vers le tissu neural

Actuellement, 3 mécanismes biologiques ont été identifiés afin de comprendre la circulation de l'inflammation des tissus parodontaux vers le cerveau.

L'inflammation neurale se produit via l'envahissement de :

- Cytokines pro-inflammatoires périphériques dans le cerveau.
- Bactéries parodontales ou de molécules bactériennes.
- Ou par les leptoméniges.

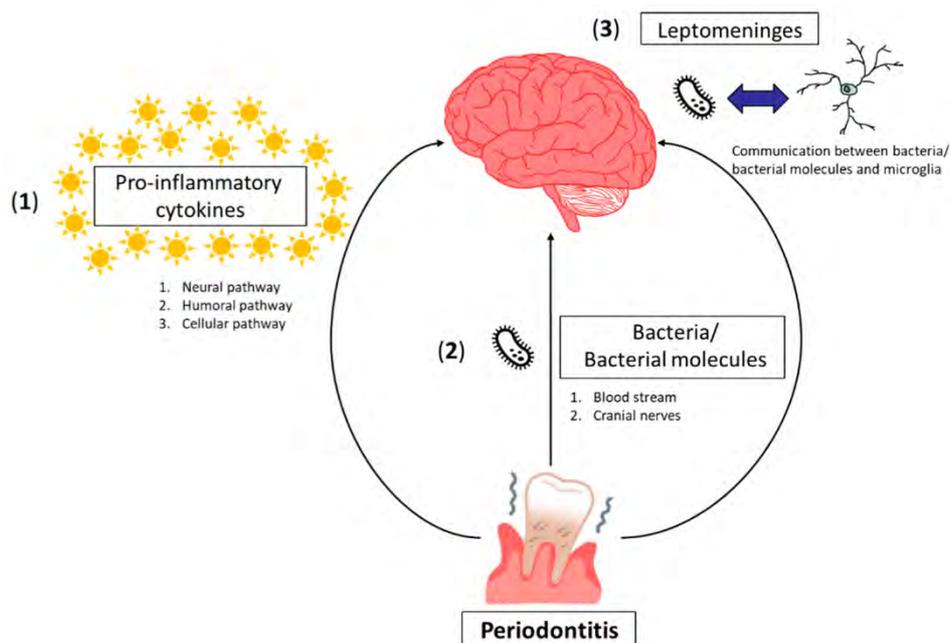


Figure 26 : Schéma des mécanismes présumés par lesquels la parodontite provoque la neuro-inflammation(91)

## 1) Les cytokines pro-inflammatoires

La maladie parodontale induit une inflammation systémique qui se traduit par la circulation de cytokines pro-inflammatoires, de bactéries parodontales et de facteurs de virulence bactérienne atteignant le tissu cérébral par 3 voies.

### i. La voie neurale

Par la voie neurale les cytokines systémiques stimulent directement les fibres nerveuses afférentes primaires comme le nerf vague.

Les afférences sensorielles du nerf vague transmettent des informations aux régions cérébrales par l'activation du noyau du tractus solitarius (NTS) et de l'area postrema.

### ii. La voie humorale

Les cytokines pro-inflammatoires contournent la barrière hémato-encéphalique et entrent par diffusion volumique dans le parenchyme cérébral.

Elles passent par le plexus choroïde et les organes circonventriculaires (CVO) provoquant des événements de signalisation et une altération de la fonction cérébrale.

### iii. La voie cellulaire

Elle implique une inflammation systémique associée à la fois à l'activation des cellules endothéliales et à une augmentation des monocytes circulants.

Les cytokines activent les cellules endothéliales exprimant les récepteurs aux TNF-alpha et à l'IL-bêta, qui à leur tour activent les macrophages.

Ces macrophages stimulent la microglie qui produit en réponse une protéine chioattractive responsable du recrutement des monocytes dans le cerveau, (MCP)-1. Ces monocytes sont connus pour être impliqués dans le contrôle du comportement.

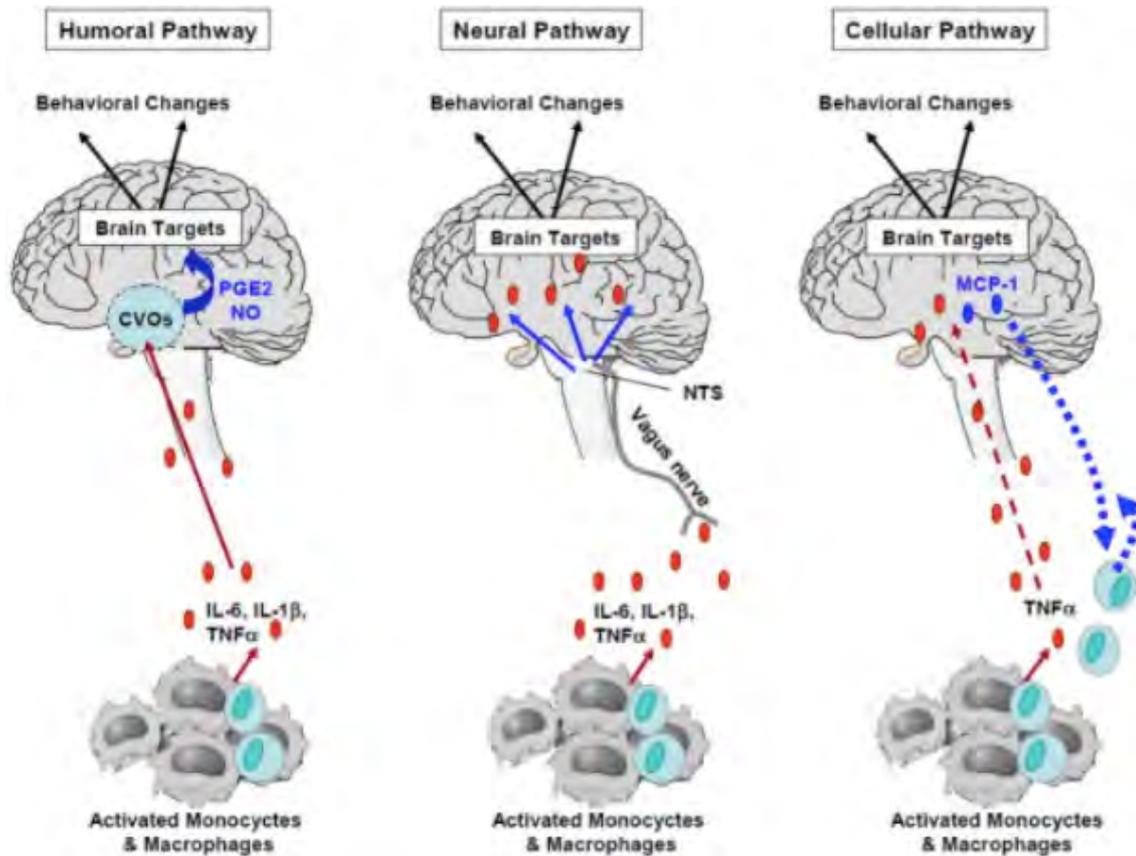


Figure 27 : 3 voies de communication par lesquelles les signaux de cytokine accèdent au cerveau(92)

CVO : organes circonventriculaires

NTS : Noyau Tractus Solitarius

## 2) Les bactéries parodontales ou les molécules bactériennes

### i. Par la circulation sanguine

Comme nous l'avons vu, une lésion parodontale est gorgée de bactéries parodontales et de molécules bactériennes s'organisant en biofilm. Les bactéries parodontales sont capables d'envahir un épithélium de poche intact et d'accéder à la circulation sanguine. Elles peuvent alors pénétrer dans le cerveau soit en détériorant la barrière hémato-encéphalique pour en modifier sa perméabilité soit, comme les cytokines et la voie humorale, en accédant par les organes circonventriculaires et les plexus choroïdes.

## ii. Par les nerfs crâniens

Les nerfs olfactifs et le trijumeau sont employés par les parodontopathogènes comme voie d'entrée afin de contourner la barrière hémato-encéphalique.

Des tréponèmes oraux ont d'ailleurs été retrouvés dans les ganglions du trijumeau.

L'infiltration de bactéries parodontales dans le cerveau pourrait donc entraîner une activation de la microglie et la production de cytokines pro-inflammatoires.

## 3) Les leptoméniges

Les leptoméniges recouvrent la surface du parenchyme cérébral et contribuent à former la barrière hémato-encéphalique.

Elles expriment des récepteurs du LPS de *P. gingivalis*. Ainsi, si *P. gingivalis* circule, elles peuvent s'activer et produire des cytokines pro-inflammatoires pour le cerveau. Ces mêmes cytokines stimulent alors la microglie.

## Conclusion :

### **Une relation bidirectionnelle : Chaque pathologie contribue-t-elle à l'autre ?**

En considérant tous les éléments que nous avons évoqué :

- La première constatation est que l'inflammation chronique se révèle être un lien clef entre la maladie parodontale et les troubles neuropsychiatriques.
- Deuxième constat, nous avons mis en évidence de fortes hypothèses concernant l'association réciproque entre la neuro-inflammation et les troubles neuropsychiatriques.
- Finalement nous avons vu comment pouvait se traduire une inflammation périphérique comme l'inflammation parodontale, en neuro-inflammation.

Ainsi, sur la base de ces 3 postulats, la neuro-inflammation pourrait être un dénominateur commun entre la maladie parodontale et les troubles neuropsychiatriques, modulant leur apparition et leur évolution.

C'est la raison pour laquelle aujourd'hui la collaboration étroite entre les équipes spécialisées en psychiatrie et en odontologie demeure indispensable.

Afin de faciliter un suivi dentaire régulier, des grilles d'évaluations comme celles disponibles dans les annexes peuvent être complétées. L'objectif est double, d'une part toucher le plus grand nombre de patient mais aussi enregistrer les facteurs de risque du patient afin de pouvoir agir dessus et les maîtriser.

Le rôle du Chirurgien-Dentiste sera de prioriser les soins et de conseiller le patient de manière personnalisée.

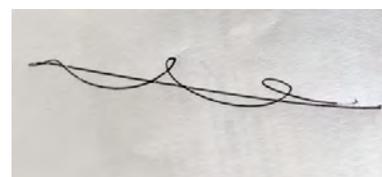
Madame la Directrice de thèse :

S. Laurencin-Dalicioeux



Monsieur le Président du jury

P. Kemoun



Annexes :

Date :

Étiquette  
d'identification du  
patient

**Évaluation des facteurs de risque impactant  
la santé orale**

<b>Facteurs de risque</b>	<b>OUI = 1</b>	<b>NON = 0</b>	<b>Observations</b>
<b>Pathologie psychiatrique</b>			
<b>Pathologie systémique entraînant une dysrégulation immunitaire</b>			
<b>Traitement</b>			
<b>Tabac</b>			
<b>Consommation de toxiques</b>			
<b>Hygiène bucco-dentaire pauvre</b>			
<b>Conditions de vie précaires (carences et sédentarité)</b>			
<b>Effets négatifs des traitements psychotiques (xérostomie, apathie..)</b>			
<b>Modification de la perception de la douleur</b>			
<b>Autre facteur</b>			
<b>TOTAL</b>	<b>/10</b>		

Comment le patient perçoit-il sa bouche ?

Date :

Étiquette  
d'identification du  
patient**Grille d'évaluation de la santé bucco-dentaire**

	<b>Sain=0</b>	<b>Modification=1</b>	<b>Non sain=2</b>	<b>Total</b>
<b>Lèvres</b>	Lisses, roses et humides	Sèches et fissurées	Ulcérées, craquelées, saignement, douloureuses, gonflées	
<b>Langue</b>	Rose, humide, présentant des papilles	Irrégulière, changement de coloration, fissurée, présentant un dépôt	Ulcérée, gonflée, fissurée, douloureuse	
<b>Gencives, muqueuses</b>	Lisses, fermes, rosées et sans saignement	Sèche, gonflée, blessée, avec des dépôts	Gonflée, saignement, ulcérations, avec des zones rouges ou blanches, vésicules	
<b>Salive</b>	Tissus humides, flux humide	Peu de salive, sensation de bouche sèche, visqueuse et collante	Pas de salive, sensation de bouche sèche, muqueuses parcheminées et rouges	
<b>Dents naturelles</b>	Aucune carie, pas de racine résiduelle, pas de dent cassée	1 < Caries < 3, racines ou dents cassées, usées	> 4 Caries, racines ou dents cassées, usées	
<b>Édentement</b>	0 < Dents absentes < 4	5 < Dents absentes < 10	Plus de 10 dents absentes	
<b>Hygiène buccale</b>	Propre, pas de dépôt de plaque ni de tartre	Présence partielle de dépôt de plaque ou de tartre, légère halitose	Présence de dépôt de plaque ou de tartre sur toutes les dents, halitose importante	
<b>Douleur</b>	Pas de signes de douleur	Signes douloureux exprimés verbalement et/ou par le comportement (refus de s'alimenter, main portée à la bouche, mimique)	Signes douloureux objectifs (morsures, gonflement) + signes exprimés verbalement et/ou par le comportement	
<b>Total</b>				<b>/16</b>

Si le score est :

- **0 < Score < 4** : La bouche est considérée comme saine et doit être maintenue par les soins quotidiens
- **4 < Score < 8** : La bouche est saine mais il existe des facteurs de risque, une surveillance accrue est nécessaire
- **8 < Score < 10** : La bouche est dans un état préoccupant, le patient doit être dirigé vers un Chirurgien-dentiste
- **Score > 10** : La bouche est pathologique, la prise en charge dentaire est urgente

## Bibliographie :

1. Health care reform for Americans with severe mental illnesses: report of the National Advisory Mental Health Council. *Am J Psychiatry*. oct 1993;150(10):1447-65.
2. Ruggeri M, Leese M, Thornicroft G, Bisoffi G, Tansella M. Definition and prevalence of severe and persistent mental illness. *Br J Psychiatry*. août 2000;177(2):149-55.
3. An empirical literature review of definitions of severe and persistent mental illness. *Am J Psychiatry*. déc 1990;147(12):1602-8.
4. <https://www.samhsa.gov/sites/default/files/federal-register-notice-58-96-definitions.pdf>.
5. Mental Health, United States. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, National Institute of Mental Health, Division of Biometry and Epidemiology; 1987. 240 p.
6. American Psychiatric Association, American Psychiatric Association, éditeurs. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. 5th ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association; 2013. 947 p.
7. Fond G, Lancon C, Auquier P, Boyer L. Prévalence de la dépression majeure en France en population générale et en populations spécifiques de 2000 à 2018 : une revue systématique de la littérature. *Presse Médicale*. avr 2019;48(4):365-75.
8. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/depression>.
9. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/schizophrenie>.
10. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/autisme>.
11. Kilbourne AM, Rofey DL, McCarthy JF, Post EP, Welsh D, Blow FC. Nutrition and exercise behavior among patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. août 2007;9(5):443-52.
12. Bodnar LM, Wisner KL. Nutrition and Depression: Implications for Improving Mental Health Among Childbearing-Aged Women. *Biol Psychiatry*. nov 2005;58(9):679-85.
13. de Leon J, Diaz FJ. A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophr Res*. juill 2005;76(2-3):135-57.
14. Scott D, Happell B. The High Prevalence of Poor Physical Health and Unhealthy Lifestyle Behaviours in Individuals with Severe Mental Illness. *Issues Ment Health Nurs*. 19 août 2011;32(9):589-97.
15. McCreddie RG. Use of drugs, alcohol and tobacco by people with schizophrenia: case-control study. *Br J Psychiatry*. oct 2002;181(4):321-5.

16. Morales-Chavez Mc, Rueda-Delgado Ym, Pena-Orozco Da. Prevalence of bucco-dental pathologies in patients with psychiatric disorders. *J Clin Exp Dent*. 2014;e7-11.
17. Lawrence D, Jablensky AV, Holman CDJ, Pinder TJ. Mortality in Western Australian psychiatric patients. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 7 sept 2000;35(8):341-7.
18. Chapman DP, Perry GS, Strine TW. The vital link between chronic disease and depressive disorders. *Prev Chronic Dis*. janv 2005;2(1):A14.
19. Scott D, Happell B. The High Prevalence of Poor Physical Health and Unhealthy Lifestyle Behaviours in Individuals with Severe Mental Illness. *Issues Ment Health Nurs*. 19 août 2011;32(9):589-97.
20. Mirza I, Day R, Phelan M, Wulff-Cochrane V. Oral health of psychiatric in-patients: A point prevalence survey of an inner-city hospital. *Psychiatr Bull*. avr 2001;25(4):143-5.
21. Stiefel DJ, Truelove EL, Menard TW, Anderson VK, Doyle PE, Mandel LS. A comparison of the oral health of persons with and without chronic mental illness in community settings. *Spec Care Dentist*. janv 1990;10(1):6-12.
22. Cormac I, Jenkins P. Understanding the importance of oral health in psychiatric patients. *Adv Psychiatr Treat*. janv 1999;5(1):53-60.
23. Matevosyan NR. Oral Health of Adults with Serious Mental Illnesses: A Review. *Community Ment Health J*. déc 2010;46(6):553-62.
24. Guggenheimer J, Moore PA. Xerostomia. *J Am Dent Assoc*. janv 2003;134(1):61-9.
25. Saman DM, Lemieux A, Arevalo O, Lutfiyya MN. A population-based study of edentulism in the US: does depression and rural residency matter after controlling for potential confounders? *BMC Public Health* [Internet]. déc 2014 [cité 9 juin 2020];14(1). Disponible sur: <http://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-14-65>
26. Gerritsen AE, Allen PF, Witter DJ, Bronkhorst EM, Creugers NH. Tooth loss and oral health-related quality of life: a systematic review and meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8(1):126.
27. Corrigan PW, Rüsçh N. Mental Illness Stereotypes and Clinical Care: Do People Avoid Treatment Because of Stigma? *Psychiatr Rehabil Ski*. déc 2002;6(3):312-34.
28. Corrigan PW, Watson AC. Understanding the impact of stigma on people with mental illness. *World Psychiatry Off J World Psychiatr Assoc WPA*. févr 2002;1(1):16-20.
29. Kisely S, Quek L-H, Pais J, Lalloo R, Johnson NW, Lawrence D. Advanced dental disease in people with severe mental illness: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. sept 2011;199(3):187-93.
30. Moullan M, Denis F. Schizophrénie et santé orale. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. avr 2017;118(2):115-8.

31. Lautenbacher S, Krieg J-C. Pain perception in psychiatric disorders: A review of the literature. *J Psychiatr Res.* mars 1994;28(2):109-22.
32. Kisely S. No Mental Health without Oral Health. *Can J Psychiatry.* mai 2016;61(5):277-82.
33. Autié A, Montreuil M, Moulier V, Braha S, Wojakiewicz A, Januel D. Douleur et schizophrénie : mythe et réalité. *L'Encéphale.* sept 2009;35(4):297-303.
34. Haumschild MS, Haumschild RJ. The Importance of Oral Health in Long-Term Care. *J Am Med Dir Assoc.* nov 2009;10(9):667-71.
35. <http://www.ordre-chirurgiens-dentistes.fr/index.php?id=98>.
36. Burchell A, Fernbacher S, Lewis R, Neil A. « Dental as Anything » Inner South Community Health Service Dental Outreach to People with a Mental Illness. *Aust J Prim Health.* 2006;12(2):75.
37. Kumar A, Kardkal A, Lakshminarayan J. Association of periodontal health indicators and major depressive disorder in hospital outpatients. :9.
38. Dumitrescu AL. Depression and Inflammatory Periodontal Disease Considerations—An Interdisciplinary Approach. *Front Psychol [Internet].* 23 mars 2016 [cité 12 juin 2020];7. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fpsyg.2016.00347/abstract>
39. Yu H, Chen Z. The role of BDNF in depression on the basis of its location in the neural circuitry. *Acta Pharmacol Sin.* janv 2011;32(1):3-11.
40. Relationship Between Psychological Factors and Oral Health Status and Behaviours. *Oral Health Prev Dent.* 5 sept 2014;13(4):331-9.
41. Katon WJ. Epidemiology and treatment of depression in patients with chronic medical illness. *Dialogues Clin Neurosci.* 2011;13(1):7-23.
42. Mazure CM. Life Stressors as Risk Factors in Depression. *Clin Psychol Sci Pract.* sept 1998;5(3):291-313.
43. Castrén E, Rantamäki T. The role of BDNF and its receptors in depression and antidepressant drug action: Reactivation of developmental plasticity. *Dev Neurobiol.* avr 2010;70(5):289-97.
44. Hosang GM, Shiles C, Tansey KE, McGuffin P, Uher R. Interaction between stress and the BDNF Val66Met polymorphism in depression: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med [Internet].* déc 2014 [cité 11 août 2020];12(1). Disponible sur: <http://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-12-7>
45. Morin-Moncet\_Olivier\_2018\_These.pdf.

46. Pattwell SS, Bath KG, Perez-Castro R, Lee FS, Chao MV, Ninan I. The BDNF Val66Met Polymorphism Impairs Synaptic Transmission and Plasticity in the Infralimbic Medial Prefrontal Cortex. *J Neurosci*. 15 févr 2012;32(7):2410-21.
47. Wang C, Zhang Y, Liu B, Long H, Yu C, Jiang T. Dosage Effects of BDNF Val66Met Polymorphism on Cortical Surface Area and Functional Connectivity. *J Neurosci*. 12 févr 2014;34(7):2645-51.
48. Corrêa JD, Pereira DS, Madeira MFM, Queiroz-Junior CM, Souza DG, Teixeira MM, et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor in Chronic Periodontitis. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:1-7.
49. Takeda K, Shiba H, Mizuno N, Hasegawa N, Mouri Y, Hirachi A, et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor Enhances Periodontal Tissue Regeneration. *Tissue Eng*. sept 2005;11(9-10):1618-29.
50. Yamashiro T, Fukunaga T, Yamashita K, Kobashi N, Takano-Yamamoto T. Gene and protein expression of brain-derived neurotrophic factor and TrkB in bone and cartilage. *Bone*. avr 2001;28(4):404-9.
51. Roy M, Tapadia MG, Joshi S, Koch B. Molecular and genetic basis of depression. *J Genet*. déc 2014;93(3):879-92.
52. De Neve J-E. Functional polymorphism (5-HTTLPR) in the serotonin transporter gene is associated with subjective well-being: evidence from a US nationally representative sample. *J Hum Genet*. juin 2011;56(6):456-9.
53. Costa JE, Gomes CC, Cota LOM, Pataro AL, Silva JFC, Gomez RS, et al. Polymorphism in the promoter region of the gene for 5-HTT in individuals with aggressive periodontitis. *J Oral Sci*. 2008;50(2):193-8.
54. Nayak SU, Nayak DG, Uppoor AS, Pai KK. Evaluation of cortisol levels in gingival crevicular fluid and saliva in anxious and non-anxious patients with chronic periodontitis. *Dent Res J*. juill 2013;10(4):474-81.
55. Elter JR, White BA, Gaynes BN, Bader JD. Relationship of Clinical Depression to Periodontal Treatment Outcome. *J Periodontol*. avr 2002;73(4):441-9.
56. Muniz FWMG, Melo IM, Rösing CK, Andrade GM, Martins RS, Moreira MMSM, et al. Use of antidepressive agents as a possibility in the management of periodontal diseases: A systematic review of experimental studies. *J Investig Clin Dent [Internet]*. févr 2018 [cité 12 août 2020];9(1). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jicd.12291>
57. Eren İ, Nazıroğlu M, Demirdaş A, Çelik Ö, Uğuz AC, Altunbaşak A, et al. Venlafaxine Modulates Depression-Induced Oxidative Stress in Brain and Medulla of Rat. *Neurochem Res*. 14 févr 2007;32(3):497-505.
58. Maes M, Kubera M, Obuchowiczwa E, Goehler L, Brzeszcz J. Depression's multiple comorbidities explained by (neuro)inflammatory and oxidative & nitrosative stress pathways.

Neuro Endocrinol Lett. 2011;32(1):7-24.

59. Branco-de-Almeida LS, Franco GC, Castro ML, dos Santos JG, Anbinder AL, Cortelli SC, et al. Fluoxetine Inhibits Inflammatory Response and Bone Loss in a Rat Model of Ligature-Induced Periodontitis. *J Periodontol*. mai 2012;83(5):664-71.

60. Friedlander AH, Marder SR. The psychopathology, medical management and dental implications of schizophrenia. *J Am Dent Assoc*. mai 2002;133(5):603-10.

61. Shetty S, Bose A. Schizophrenia and periodontal disease: An oro-neural connection? A cross-sectional epidemiological study. *J Indian Soc Periodontol*. 2014;18(1):69.

62. Kim Y-K, Kim L, Lee M-S. Relationships between interleukins, neurotransmitters and psychopathology in drug-free male schizophrenics. *Schizophr Res*. sept 2000;44(3):165-75.

63. Song C, Li X, Kang Z, Kadotomi Y. Omega-3 Fatty Acid Ethyl-Eicosapentaenoate Attenuates IL-1 $\beta$ -Induced Changes in Dopamine and Metabolites in the Shell of the Nucleus Accumbens: Involved with PLA2 Activity and Corticosterone Secretion. *Neuropsychopharmacology*. mars 2007;32(3):736-44.

64. Eyo UB, Peng J, Murugan M, Mo M, Lalani A, Xie P, et al. Regulation of Physical Microglia–Neuron Interactions by Fractalkine Signaling after Status Epilepticus. *eneuro*. nov 2016;3(6):ENEURO.0209-16.2016.

65. Ganguli R, Yang Z, Shurin G, Chengappa KNR, Brar JS, Gubbi AV, et al. Serum interleukin-6 concentration in schizophrenia: Elevation associated with duration of illness. *Psychiatry Res*. janv 1994;51(1):1-10.

66. « Fawzi MM, El-Amin HM, Elafandy MH, authors. Detection and quantification of *Porphyromonas gingivalis* from saliva of schizophrenia patients by culture and TaqMan real-time PCR: A pilot study. *Life Sci J*. janv 2011;8:65-74.

67. Kalakonda B, Koppolu P, Baroudi K, Mishra A. Periodontal Systemic Connections-Novel Associations-A Review of the Evidence with Implications for Medical Practitioners. *Int J Health Sci*. avr 2016;10(2):293-307.

68. Zhang M, Ma W, Zhang J, He Y, Wang J. Analysis of gut microbiota profiles and microbe-disease associations in children with autism spectrum disorders in China. *Sci Rep [Internet]*. déc 2018 [cité 30 juin 2020];8(1). Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/s41598-018-32219-2>

69. Qiao Y, Wu M, Feng Y, Zhou Z, Chen L, Chen F. Alterations of oral microbiota distinguish children with autism spectrum disorders from healthy controls. *Sci Rep [Internet]*. déc 2018 [cité 29 juin 2020];8(1). Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/s41598-018-19982-y>

70. Gerhardt S, Mohajeri M. Changes of Colonic Bacterial Composition in Parkinson's Disease and Other Neurodegenerative Diseases. *Nutrients*. 1 juin 2018;10(6):708.

71. Page RC, Schroeder HE. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary

of current work. *Lab Investig J Tech Methods Pathol.* mars 1976;34(3):235-49.

72. Bodet C, Chandad F, Grenier D. Potentiel pathogénique de *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* et *Tannerella forsythia*, le complexe bactérien rouge associé à la parodontite. *Pathol Biol.* avr 2007;55(3-4):154-62.

73. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol.* févr 1998;25(2):134-44.

74. Curtis MA, Diaz PI, Van Dyke TE. The role of the microbiota in periodontal disease. Mariano RJ, éditeur. *Periodontol 2000.* juin 2020;83(1):14-25.

75. Loos BG. Systemic Markers of Inflammation in Periodontitis. *J Periodontol.* nov 2005;76(11-s):2106-15.

76. Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat Rev Immunol.* janv 2015;15(1):30-44.

77. Kesavalu L, Sathishkumar S, Bakthavatchalu V, Matthews C, Dawson D, Steffen M, et al. Rat Model of Polymicrobial Infection, Immunity, and Alveolar Bone Resorption in Periodontal Disease. *Infect Immun.* avr 2007;75(4):1704-12.

78. Ricklin D, Hajishengallis G, Yang K, Lambris JD. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. *Nat Immunol.* sept 2010;11(9):785-97.

79. Sima C, Glogauer M. Neutrophil Dysfunction and Host Susceptibility to Periodontal Inflammation: Current State of Knowledge. *Curr Oral Health Rep.* juin 2014;1(2):95-103.

80. Gemmell E, Yamazaki K, Seymour GJ. The role of T cells in periodontal disease: homeostasis and autoimmunity. *Periodontol 2000.* févr 2007;43(1):14-40.

81. Beauséjour A, Deslauriers N, Grenier D. Activation of the interleukin-1beta precursor by *Treponema denticola*: a potential role in chronic inflammatory periodontal diseases. *Infect Immun.* août 1997;65(8):3199-202.

82. Garlet GP. Destructive and Protective Roles of Cytokines in Periodontitis: A Re-appraisal from Host Defense and Tissue Destruction Viewpoints. *J Dent Res.* déc 2010;89(12):1349-63.

83. Streit WJ, Mrak RE, Griffin WST. [No title found]. *J Neuroinflammation.* 2004;1(1):14.

84. DiSabato DJ, Quan N, Godbout JP. Neuroinflammation: the devil is in the details. *J Neurochem.* oct 2016;139:136-53.

85. Shabab T, Khanabdali R, Moghadamtousi SZ, Kadir HA, Mohan G. Neuroinflammation pathways: a general review. *Int J Neurosci.* 3 juill 2017;127(7):624-33.

86. Ronzano R. [Astrocytes and microglia: active players in synaptic plasticity]. *Med Sci MS.* déc 2017;33(12):1071-8.

87. 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.
88. van Berckel BN, Bossong MG, Boellaard R, Kloet R, Schuitemaker A, Caspers E, et al. Microglia Activation in Recent-Onset Schizophrenia: A Quantitative (R)-[11C]PK11195 Positron Emission Tomography Study. *Biol Psychiatry.* nov 2008;64(9):820-2.
89. Deng S, Chen J, Wang F. Microglia: A Central Player in Depression. :10.
90. Eissa N, Sadeq A, Sasse A, Sadek B. Role of Neuroinflammation in Autism Spectrum Disorder and the Emergence of Brain Histaminergic System. Lessons Also for BPSD? *Front Pharmacol.* 16 juin 2020;11:886.
91. Hashioka S, Inoue K, Miyaoka T, Hayashida M, Wake R, Oh-Nishi A, et al. The Possible Causal Link of Periodontitis to Neuropsychiatric Disorders: More Than Psychosocial Mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2019;12.
92. Capuron L, Miller AH. Immune System to Brain Signaling: Neuropsychopharmacological Implications. 2012;32.

## Table des figures :

Figure 1: Pathologies bucco-dentaires (23).....	23
Figure 2 : Rétro-alvéolaire de lésions carieuses cervicales des incisives mandibulaires(24) .....	24
Figure 3 : Photo endobuccale de lésions cervicales carieuses d'un patient suivi dans le service d'Odontologie du CHU de Toulouse.....	24
Figure 4 : Principaux déterminants impactant la santé orale (23) .....	28
Figure 5 : Figure illustrant les facteurs de risque impactant la santé orale .....	29
Figure 6 : Figure illustrant les éléments à prendre en compte afin d'adapter la prise en charge.....	32
Figure 7 : Association de BDNF Val66Met à la connectivité fonctionnelle des réseaux cérébraux au repos(47).....	36
Figure 8 : A. Taux de BDNF chez les sujets présentant une parodontite chronique (CP) et les témoins sains (HC). (48) .....	38
Figure 9 : Schéma représentant le polymorphisme long/court du gène 5-HTT et la libération, la réception et le recyclage de la sérotonine dans les neurones.(52) .....	40
Figure 10 : Présentation de quelques gènes candidats à la dépression(51) .....	41
Figure 11 : Mécanismes biologiques et psychosociaux liant dépression et maladie parodontale(38) .....	44
Figure 12 : Schéma illustrant les interactions entre les récepteurs NMDA, IL-1 $\beta$ et le glutamate (64).....	45
Figure 13 : Schéma des liens bi-directionnels hypothétiques entre la maladie parodontale et la schizophrénie(67).....	47
Figure 14 : Schéma figurant la relation bidirectionnelle entre la parodontite agressive et la schizophrénie exprimée par une dysrégulation immunologique(67) .....	47
Figure 15 (69) : Corrélation entre 50 unités taxonomiques opérationnelles (Operational Taxonomic Units : OTU) et divers indices cliniques :.....	49
Figure 16 : Espèces bactériennes associées à la santé, pathogènes clefs et parodontopathogènes (74) .....	52
Figure 17 : Synergie polymicrobienne et dysbiose dans les maladies parodontales(76) ..	54

Figure 18 : Recrutement et fonction des polynucléaires neutrophiles dans le parodonte(79) .....	56
Figure 19 : Relation bi-directionnelle entre le microbiote et la réaction immuno-inflammatoire de l'hôte(74) .....	57
Figure 20 : Schéma représentant les voies cellulaires et moléculaires liant la réponse immuno-inflammatoire et la progression de la maladie parodontale(82).....	59
Figure 21: Schéma de l'activation microgliale(86) .....	62
Figure 22 : Activation de la microglie et mort des cellules neuronales(85) .....	63
Figure 23 : Séquelles de l'activation de la microglie(87) .....	64
Figure 24 : Les aspects positifs et négatifs de la neuroinflammation(84) .....	65
Figure 25 : Diagramme de dispersion du ligand (R)- [11C] PK11195 illustrant une augmentation significative chez les patients atteints de schizophrénie en comparaison aux sujets témoins(88).....	67
Figure 26 : Schéma des mécanismes présumés par lesquels la parodontite provoque la neuro-inflammation(91).....	68
Figure 27 : 3 voies de communication par lesquelles les signaux de cytokine accèdent au cerveau(92) .....	70

## **L'INFLAMMATION CHRONIQUE : UN DÉNOMINATEUR COMMUN ENTRE LA MALADIE PARODONTALE ET 3 MALADIES MENTALES GRAVES**

---

### **RÉSUMÉ :**

Les problématiques relevant de la santé mentale sont relativement complexes et hétérogènes et appellent à ce jour à des réformes dont le décloisonnement et la coordination des soins. À ce titre, la santé buccale fait partie intégrante de la prise en charge globale du patient en psychiatrie.

Ce mémoire se focalise plus particulièrement sur trois troubles mentaux graves : le Trouble Dépressif Majeur, la schizophrénie et les Troubles du Spectre de l'Autisme.

De façon intuitive, des liens de causalité directs entre les comorbidités psychosociales découlant de ces troubles psychiatriques et la survenue potentielle de la maladie parodontale peuvent s'établir.

Mais en allant plus loin et en se basant sur des modèles déjà connus, nous étayerons un lien bidirectionnel potentiel entre la maladie parodontale et les troubles neuropsychiatriques.

Les processus inflammatoires et leurs circulations dans les systèmes organiques tels que la cavité buccale et le tissu neural constituent le fil rouge entre ces pathologies.

---

**TITRE EN ANGLAIS :** CHRONIC INFLAMMATION : A COMMON NAMING BETWEEN PERIODONTAL ILLNESS AND 3 SERIOUS MENTAL ILLNESSES

---

**DISCIPLINE ADMINISTRATIVE :** Chirurgie dentaire

---

**MOTS-CLES :** Troubles psychiatriques, maladie parodontale, Trouble Dépressif Majeur, Schizophrénie, Troubles du Spectre de l'Autisme, processus inflammatoires

---

**INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :**

Université Toulouse III-Paul Sabatier

Faculté de chirurgie dentaire 3 chemin des Maraîchers 31062 Toulouse Cedex

---

**Directeur de thèse :** Dr Sara LAURENCIN-DALICIEUX