

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER

FACULTE DE SANTE – DEPARTEMENT D’ODONTOLOGIE

ANNÉE 2023

2023 TOU3 3059

THESE

POUR LE DIPLÔME D’ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement par

Martin BARNIER

Le 23 juin 2023

**BUCCO-AGE : EXPLORATION DES RELATIONS ENTRE MICROBIOTE
ORAL ET VIEILLISSEMENT AU TRAVERS D’UNE ETUDE
DESCRIPTIVE**

Directeur de thèse : Dr Matthieu MINTY

JURY :

Président

Professeur Jean-Noël VERGNES

1^{er} Assesseur

Docteur Marie GURGEL-GEORGELIN

2^e Assesseur

Docteur Matthieu MINTY

3^e Assesseur

Docteur Géromine FOURNIER

4^e Assesseur

Docteur Paul PAGES





**Faculté de santé
Département d'Odontologie**



➔ **DIRECTION**

Doyen de la Faculté de Santé

M. Philippe POMAR

Vice Doyenne de la Faculté de Santé

Directrice du Département d'Odontologie

Mme Sara DALICIEUX-LAURENCIN

Directeurs Adjointes

Mme Sarah COUSTY

M. Florent DESTRUHAUT

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 NOIRRIT-ESCLASSAN, Mme Marie- Cécile VALERA, M. Mathieu MARTY

Assistants : Mme Anne GICQUEL, M. Robin BENETAH

Adjoints d'Enseignement : M. Sébastien DOMINE, M. Mathieu TESTE, M. Daniel BANDON

ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE

Maîtres de Conférences : M. Pascal BARON, M. Maxime ROTENBERG

Assistants : M. Vincent VIDAL-ROSSET, Mme Carole VARGAS JOULIA

Adjoints d'Enseignement : Mme. Isabelle ARAGON

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

Assistante : Mme Géromine FOURNIER

Adjoints d'Enseignement : M. Alain DURAND, Mlle. Sacha BARON, M. Romain LAGARD, M. Jean-Philippe GATIGNOL

Mme Carole KANJ, Mme Mylène VINCENT-BERTHOUMIEUX, M. Christophe BEDOS

Section CNU 57 : Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

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

PARODONTOLOGIE

Maîtres de Conférences : Mme Sara LAURENCIN- DALICIEUX, Mme Alexia VINEL, Mme. Charlotte THOMAS

Assistants : M. Joffrey DURAN, M. Antoine AL HALABI

Adjoints d'Enseignement : M. Loïc CALVO, M. Christophe LAFFORGUE, M. Antoine SANCIER, M. Ronan BARRE ,

Mme Myriam KADDECH, M. Matthieu RIMBERT,

CHIRURGIE ORALE

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

BIOLOGIE ORALE

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

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. Ludovic PELLETIER, Mme Laura PASCALIN, M. Thibault DECAMPS
M. Nicolas ALAUX, M. Vincent SUAREZ, M. Lorris BOIVIN
Adjoints d'Enseignement : M. Eric BALGUERIE, M. Jean- Philippe MALLET, M. Rami HAMDAN, M. Romain DUCASSE, Mme Lucie RAPP

PROTHÈSES

Professeurs d'Université : M. Philippe POMAR, M. Florent DESTRUHAUT,
Maîtres de Conférences : M. Rémi ESCLASSAN, M. Antoine GALIBOURG,
Assistants : Mme Margaux BROUTIN, Mme Coralie BATAILLE, Mme Mathilde HOURSET, Mme Constance GUNY
M. Anthony LEBON
Adjoints d'Enseignement : M. Christophe GHRENASSIA, Mme Marie-Hélène LACOSTE-FERRE, M. Olivier LE GAC, M. Jean-Claude COMBADAZOU, M. Bertrand ARCAUTE, M. Fabien LEMAGNER, M. Eric SOLYOM, M. Michel KNAFO, M. Victor EMONET-DENAND, M. Thierry DENIS, M. Thibault YAGUE, M. Antonin HENNEQUIN, M. Bertrand CHAMPION

FONCTIONS-DYSFONCTIONS, IMAGERIE, BIOMATERIAUX

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

Mise à jour pour le 15 Mai 2023

Remerciements au jury

A notre Président du jury,

Monsieur le Professeur Jean-Noël Vergnes,

- Professeur des Universités, Praticien Hospitalier en Odontologie, CHU de Toulouse
- Habilitation à diriger les recherches (HDR)
- Docteur en Épidémiologie
- Docteur en Chirurgie Dentaire
- Professeur associé, Oral Health and Society Division, Université McGill, Montréal, Québec, Canada
- Lauréat de l'Université Paul Sabatier

Vous me faites l'honneur de présider ce jury,

*Je vous suis reconnaissant pour vos enseignements et votre encadrement à l'Hôtel-Dieu.
Merci pour les valeurs bienveillantes et l'approche centrée sur la personne que vous nous
avez transmises. Elles me guideront j'en suis sûr dans mon exercice professionnel.*

Vous trouverez dans ce travail le témoignage de mon profond respect.

A notre jury de thèse,

A Madame le Docteur Marie Gurgel-Georgelin,

- Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie
- Docteur en Chirurgie Dentaire
- Maîtrise des Sciences Biologiques et Médicales
- D.E.A. MASS Lyon III
- Ancienne Interne des Hôpitaux
- Doctorat d'Université - Université d'Auvergne-Clermont

Vous me faites l'honneur de juger mon travail,

*Je vous remercie pour vos enseignements, tant théoriques que lors des travaux pratiques
d'Endodontie.*

Soyez assurée de ma sincère reconnaissance et de ma gratitude.

A Monsieur le Docteur Matthieu Minty,

- Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie
- Diplôme d'Etat de Docteur en Chirurgie-Dentaire
- Master 1 de Biologie de la Santé en « Anthropologie » et « Physiopathologie des infections »
- Lauréat de l'Université Paul Sabatier
- Diplôme Inter-Universitaire MBDS : Médecine Bucco-Dentaire du Sport
- Certificat d'étude supérieure d'Odontologie Conservatrice – Endodontie - Biomatériaux
- Master 2 Physiopathologie des infections
- AEU de biomatériaux
- Thèse universitaire de biologie

Merci d'avoir accepté de diriger ce travail de thèse.

Je vous remercie de votre confiance et du temps que vous avez consacré à cette étude puis à ce travail, tout comme des précieux conseils que vous m'avez prodigués.

Vous trouverez ici l'expression de mes remerciements les plus sincères ainsi que de l'assurance de ma profonde reconnaissance.

A Madame le Docteur Géromine Fournier,

- Assistante Hospitalo-Universitaire d'Odontologie
- Docteur en Chirurgie Dentaire
- Master 1 Biosanté
- Master 2 Anthropobiologie intégrative
- Lauréate de l'Université Paul Sabatier
- DU Odontologie légale et éthique
- DU Méthode et pratique en identification oro-faciale
- Membre du Collège National des Chirurgiens-Dentistes Universitaires en santé Publique
- Membre de l'Association Française d'Identification Odontologique (AFIO) et de l'Unité d'Identification Odontologique (UIO)

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites de participer à ce jury,

Pour la richesse de vos enseignements, votre bienveillance et votre soutien au cours de ma formation, vous trouverez dans ce travail le témoignage de toute ma gratitude ainsi que de mes plus sincères remerciements.

A Monsieur le Docteur Paul Pages,

- Assistant Hospitalo-Universitaire d'Odontologie

-Docteur en Chirurgie Dentaire

- Master 1 Sciences, Technologies, Santé Mention Biologie-Santé

- CES Biomatériaux en Odontologie Mention Caractérisation et évolution

- Lauréat de l'Université Paul Sabatier

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de participer à ce jury.

Je vous suis reconnaissant pour votre bienveillance et vos précieux conseils lors de votre encadrement clinique.

Veillez trouver dans cette thèse l'expression de toute ma gratitude.

Remerciements généraux

A mes parents, Maman, Papa, vous m'avez offert une éducation ouverte, menant à la liberté et à l'indépendance. Merci de m'avoir accompagné tout au long du chemin qui a fait celui que je suis aujourd'hui, ainsi que pour votre soutien sans faille dans le processus d'élaboration de ce travail. Le point de vue d'une gériatre était indispensable sur un tel sujet !

A mes frères, Emile et Victor, j'ai une chance inouïe de vous avoir à mes côtés. Merci d'être qui vous êtes, pour ces moments de cinglerie quand nous nous retrouvons et toutes nos private jokes qui sont devenues cultes. Hâte de poursuivre l'aventure avec vous, où que le vent vous porte.

A mes grands-parents, Mamie et Papi, Bonne-Maman et Bon-Papa, pour tous ces beaux moments de vie, en vacances ou après l'école. Votre tout-petit a (un peu) grandi, mais cela ne change rien. Je suis heureux que vous soyez à mes côtés en ce jour spécial.

A Nath et Aude, mes Précieux, merci de la douceur et de la joie de vivre que vous incarnez. J'ai de la chance de vous avoir près de moi.

A Lucie, j'ai quitté le nid quand tu es née, mais c'est un bonheur de te retrouver toujours aussi rayonnante lors de mes retours au bercail.

A mes oncles, tantes et cousin(e)s, merci pour tous ces moments en famille qui resteront gravés dans ma mémoire, des soirs de Noël aux vacances tous ensemble.

A mes amis, de Toulouse et de plus loin, merci d'être à mes côtés pour partager nos joies et nos peines. La place me manque pour tout dire ici mais je pense avoir fait suffisamment de déclas individuelles, avant et après l'apéro. Mention spéciale à BB, Juju et Edwige pour votre aide précieuse dans la rédaction de cette thèse.

A An, si loin et si proche, depuis plus de dix ans maintenant. Tu étais là au début... You know... Il me tarde de te revoir, à NY ou ailleurs !

A Nico, ton soutien et tes conseils avisés durant ces mois de stress ont été d'une grande aide. Merci d'avoir cru en moi.

Au Dr Renaudie, Annick, mon mentor. Du stage d'observation au stage actif, et souvent au bloc pour des poses d'implants, tu as grandement contribué au chirurgien-dentiste que je suis aujourd'hui. Merci infiniment.

A ma binôme de clinique, Maeva, je suis heureux d'avoir passé ces 3 années à l'Hôtel-Dieu à tes côtés. Nos caractères complémentaires étaient faits pour s'accorder. Merci d'avoir été une binôme aussi géniale, et de supporter mon syndrome frontal avec une telle patience !

Sommaire :

Table des matières

Glossaire :	13
Introduction	14
I) Le vieillissement	16
1. Mécanismes du vieillissement	16
1.1. Accumulation d'anomalies de l'ADN, raccourcissement des télomères	16
1.2 Perte de la protéostase.....	16
1.3 Altérations épigénétiques	17
1.4 Vieillesse différentiel	17
1.5 Inflammation	17
1.6 Dysfonction mitochondriale	17
1.7 Épuisement des cellules-souches	18
1.8 Mort cellulaire programmée (Programmed Cell Death, PCD)	18
2. Impact du vieillissement sur la santé	18
2.1 Impact sur la santé globale selon le modèle bio-psycho-social	19
2.1.1 Conséquences biologiques du vieillissement	19
2.1.2 Conséquences psychologiques/cognitives	20
2.1.3 Conséquences sociales	21
2.2 Impact du vieillissement sur la sphère orale	21
2.2.1 Changements au niveau dentaire	21
2.2.2 Changements au niveau parodontal	22
2.2.3 Changements au niveau de la muqueuse buccale.....	22
2.2.4 Fonction salivaire	22
2.2.5 Articulation temporo-mandibulaire.....	22
2.2.6 Fonction masticatoire	23
II) Le microbiote	23
1. Introduction	23
2. Facteurs influençant le microbiote	24
2.1. A la naissance	24
2.2 Facteurs influençant le microbiote au cours de la vie	25
2.3 Influence du microbiote sur la santé :	30
2.4 Focus sur le microbiote oral :	33
III) Étude clinique	37
1. Introduction	37
2. Matériel et Méthode	38
2.1 Conception de l'étude et critères d'inclusion	38
2.2 Data collection	41
2.3 Types d'analyses réalisées : analyse du microbiote	42
2.4 Outils statistiques	43
3. Résultats	44
3.1 Résultats généraux	44
3.2 Comparaison des sujets <50ans vs >50 ans	47
4. Discussion	52
Conclusion	54
Bibliographie	55

Table des illustrations.....	58
Annexes.....	60

Glossaire :

Microbiote : communauté de micro-organismes, dits commensaux, vivant au sein d'une niche écologique donnée (microbiote intestinal, oral, cutané...)

Microbiome : ensemble formé par les micro-organismes, leurs gènes et métabolites au sein d'une niche écologique donnée.

Pathobionte : micro-organisme endogène pouvant, en cas d'altération de l'écosystème (dysbiose), causer certaines pathologies.

Holobionte ou superorganisme : ensemble des organismes d'un écosystème donné. L'ensemble Homme + microbiote constitue un holobionte.

Dysbiose : perte de l'homéostasie entre les cellules de l'organisme humain et les micro-organismes qui l'habitent.

Métagénome : ensemble du matériel génétique au sein d'un environnement, comprenant le génome humain + microbiotal

Métatranscriptome : ensemble des gènes et fonctions exprimés du métagénome

Métabolome : ensemble des métabolites retrouvés au sein d'un échantillon

Métaprotéome : ensemble des protéines retrouvées au sein d'un échantillon

(6)

Introduction

L'espérance de vie n'a cessé d'augmenter ces dernières décennies dans la plupart des pays de l'OCDE (Organisation de Coopération et de Développement Economiques), et pourrait franchir la barrière des 90 ans à l'horizon 2030 dans certains pays, notamment grâce à l'amélioration de l'espérance de vie à 65 ans (1). Cette augmentation semble fortement liée à l'amélioration de l'espérance de vie chez certaines populations, en particulier celle des personnes avec antécédents d'accidents cardio-vasculaires ou de certains cancers (2). Outre les défis sociétaux que cela implique, le vieillissement de la population est devenu un enjeu majeur de santé publique. Il est ainsi important de mieux comprendre les facteurs permettant un vieillissement réussi.

Le microbiote, défini en 2001 par Ledberg et McCray comme « la communauté écologique de microorganismes commensaux, symbiotiques et pathogènes qui partagent l'espace de notre corps », a été découvert à la fin du XIX^e Siècle sous le nom de flore intestinale. Notre corps abrite en réalité plusieurs microbiotes, composés majoritairement de bactéries, mais aussi de fungi, archées, protozoaires et virus, qui représentent un nombre d'organismes plusieurs fois supérieur au nombre de cellules humaines (3). Un lien de causalité est désormais établi entre l'abondance de certaines espèces bactériennes et la longévité, ainsi qu'entre la présence d'autres espèces et la survenue de certaines maladies (4). Le modèle classique associant un pathogène unique à une pathologie est désormais remis en cause, car nous comprenons mieux les conséquences d'un déséquilibre de la flore microbienne (dysbiose) sur l'organisme, avec une majoration du risque infectieux et de l'inflammation. Le microbiote pourrait être impliqué dans les complications de la plupart des maladies chroniques, comme les maladies cardio-vasculaires, le diabète, l'obésité, le cancer et les maladies neurodégénératives. Le rôle, des microbiotes, est aujourd'hui largement reconnu comme un élément essentiel dans la santé (5).

Ces dernières années ont vu l'essor de la métagénomique (méthode d'étude du microbiote et d'analyse de l'ADN d'un milieu), et l'arrivée de nouveaux outils permettant une analyse plus poussée et plus rapide du microbiote. De grands projets d'étude, tels le « Human Microbiome Project » (HMP), le « European MetaHIT », ou encore le « Integrative Human Microbiome Project » (iHMP), témoignent de l'intérêt croissant accordé par la communauté scientifique à ce domaine d'étude (6). Néanmoins, le microbiote

oral est encore peu étudié, la majorité des études concernant le microbiote intestinal. Même s'il a été établi que certaines pathologies bucco-dentaires sont corrélées à certaines espèces bactériennes, le retentissement systémique d'une dysbiose orale est encore mal connu. Certains travaux ont mis en évidence, par exemple, la relation bidirectionnelle entre diabète et parodontite (6^e complication du diabète). Mais pour l'instant, il existe très peu de littérature concernant l'évolution du microbiote oral avec l'âge et son impact sur le vieillissement.

Nous émettons donc l'hypothèse à travers ce travail que le microbiote oral joue un rôle majeur dans le vieillissement physiologique et pathologique de l'individu.

L'objectif de cette thèse est donc double :

- dans un premier temps décrire les principes du vieillissement ainsi que les principales interactions entre le microbiote et le corps humain ;
- dans un second temps, la mise en place du protocole d'étude préliminaire Bucco-Age, qui étudie plus spécifiquement la relation entre le microbiote oral et le vieillissement au travers d'un questionnaire hygiéno-diététique, d'un examen bucco-dentaire et de prélèvements bactériologiques.

I) Le vieillissement

Le vieillissement, ou sénescence, est décrit comme la « détérioration progressive des fonctions corporelles au fil du temps, associée à une perte de complexité des processus physiologiques et des structures anatomiques ». Cela inclut, entre autres, la tension artérielle, la vitesse de marche, les cycles respiratoires, la vision, ainsi que la dynamique posturale, menant *in fine* à un déclin de la fertilité et à un risque accru de décès (7).

1. Mécanismes du vieillissement

« Plusieurs théories sont développées et pourraient coexister ».

1.1. Accumulation d'anomalies de l'ADN, raccourcissement des télomères

L'accumulation, au fil des années, de mutations et d'aberrations chromosomiques (lésions de l'ADN non ou mal réparées) peut conduire à des dysfonctions cellulaires, voire à des processus cancéreux lorsque les gènes suppresseurs de tumeurs ou les oncogènes sont affectés. Ces mutations peuvent être d'origine endogène (erreurs répliquatives, radicaux libres oxygénés, méthylation de l'ADN) ou exogènes (rayonnements ionisants et UV, agents chimiques, toxines, stress environnemental) (8). Quand les mécanismes de réponse de l'ADN (DNA Damage Response, DDR) ne parviennent pas à réparer une lésion, des voies de signalisation provoquent soit la sénescence, soit la mort cellulaire, ce qui participe au processus global de vieillissement (9). Le raccourcissement des télomères (fragments d'ADN répétitifs situés aux extrémités des chromosomes) à chaque cycle de division cellulaire est aujourd'hui considéré comme un des facteurs clés du vieillissement. En effet, ces fragments d'ADN sont le facteur déterminant de la limite de Hayflick (nombre de divisions maximal d'une cellule somatique avant sénescence) (10).

1.2 Perte de la protéostase

Les mutations affectant les protéines chaperonnes (associées au bon repliement tridimensionnel des protéines nouvellement synthétisées) et la machinerie de dégradation des protéines (principalement le système ubiquitine-protéasome et le système autophagie-lysosome) contribuent au développement de maladies neurodégénératives telles la Maladie d'Alzheimer (MA) et la Maladie de Parkinson (MP) (9).

1.3 Altérations épigénétiques

Les altérations épigénétiques (mécanismes environnementaux modifiant l'expression des gènes) accumulées au cours de l'existence peuvent modifier la réponse cellulaire aux lésions ou aux signaux extracellulaires, et altérer l'expression des facteurs de transcription, ce qui pourra affecter les fonctions tissulaires. Ces changements dérégulent l'expression des gènes, et de nombreux facteurs de transcription sont aujourd'hui identifiés comme étant fortement impliqués dans le processus de vieillissement (9).

1.4 Vieillesse différentiel

En fonction des expositions et modifications épigénétiques individuelles de chaque cellule, on peut observer des populations de cellules sénescents en quantités et profils variables au sein des différents tissus. Ce vieillissement différentiel explique en partie l'hétérogénéité du vieillissement des tissus (9).

1.5 Inflammation

Les cellules sénescents développent, via des mécanismes complexes, un phénotype sécrétoire particulier, le SASP (Senescence-Associated Secretory Phenotype). Le rôle des médiateurs extracellulaires du SASP (cytokines, chemokines, protéases...) varie selon la situation. Si dans certains cas le SASP stimule l'élimination des cellules pré-cancéreuses, limite les fibroses et favorise la cicatrisation tissulaire, il peut aussi générer une inflammation chronique et favoriser la survie et la croissance de cellules tumorales (11).

1.6 Dysfonction mitochondriale

Il s'agit d'une baisse de la capacité respiratoire mitochondriale associée à un potentiel de membrane mitochondriale réduit. Ce phénomène serait à la fois une cause et une conséquence de la sénescence cellulaire : induit par celle-ci, il provoque la formation de radicaux libres oxygénés (ROS, Reactive Oxygen Species), impliqués dans le processus de vieillissement (lésions de l'ADN) (12).

1.7 Épuisement des cellules-souches

Les mécanismes précédemment cités concourent à une baisse des populations de cellules-souches, entraînant une perte progressive du potentiel de régénération des tissus et donc leur sénescence.

1.8 Mort cellulaire programmée (Programmed Cell Death, PCD)

Ce processus est nécessaire au turn-over cellulaire, au maintien de l'homéostasie ainsi qu'à la limitation du risque de tumeur. On distingue trois mécanismes : l'apoptose (intrinsèque et extrinsèque), l'autophagie ainsi que la nécrose régulée. Avec l'âge, le système de mort cellulaire programmée se dérègle. Selon les tissus, elle serait augmentée (vraisemblablement suite à l'accumulation de stress oxydatif et de lésions de l'ADN) ou diminuée (baisse de l'activité mitotique avec l'âge). Ces changements contradictoires entraînent, d'une part, une inflammation chronique (présence de nombreux débris cellulaires dans l'interstitium) et un risque de lésions accru dans certains tissus, et d'autre part un potentiel de cicatrisation altéré à risque de fibrose (baisse de la sensibilité à l'apoptose des fibroblastes). Cela expliquerait en partie l'augmentation du risque de fibrose pulmonaire avec l'âge. Les cellules sénescents sont résistantes à l'apoptose, ce qui expliquerait leur accumulation avec le vieillissement tissulaire. Certaines cellules cancéreuses développent une résistance à l'apoptose, illustrant l'importance de ce mécanisme dans la régulation des tumeurs (13).

In fine, il est important de retenir que le vieillissement, bien qu'étant inéluctable, est plus que la simple usure moléculaire du corps. Il s'agit d'un mécanisme multifactoriel complexe, variable d'un individu à l'autre ainsi que selon les tissus, au sein d'un même individu.

2. Impact du vieillissement sur la santé

La santé est définie par l'OMS comme étant « un état de complet bien-être physique, mental et social et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité ». Pour être en bonne santé, il faut que les besoins nutritionnels, sanitaires, éducatifs, sociaux et affectifs soient satisfaits.

2.1 Impact sur la santé globale selon le modèle bio-psycho-social

Le modèle bio-psycho-social est une approche intéressante dans le domaine du vieillissement de par son caractère holistique.

2.1.1 Conséquences biologiques du vieillissement

Les processus du vieillissement entraînent des modifications sur les différents systèmes physiologiques du corps humains.

-Système circulatoire : diminution de la vitesse de conduction myocardique, processus dégénératifs myocardiques et vasculaires. Baisse de l'afflux sanguin jusqu'à 50% dans le rein et 20% dans le cerveau.

-Système respiratoire : diminution des capacités ventilatoires et respiratoires

-Système digestif : récession gingivale, baisse des sécrétions salivaires et gastro-intestinales ainsi que de la fonction pancréatique.

-Système uro-génital : réduction de taille et de masse des reins. Diminution de l'afflux sanguin corrélée à une baisse du débit de filtration glomérulaire. Diminution de la clairance de la créatinine, menant à une capacité vésicale réduite. Hypertrophie prostatique chez l'homme, atrophie vaginale chez la femme.

-Appareil locomoteur : perte de densité osseuse, conduisant à une dégénérescence des cartilages de jonction et à une limitation de la mobilité, et secondairement à une perte de masse et de force musculaire.

-Système nerveux : atrophie progressive du cerveau, accumulation de plaques amyloïdes et de lipofuscine, conduisant à des troubles des mécanismes de neurotransmission et de transduction des signaux. Baisse des réflexes et du tonus musculaire.

-Sensoriel : baisse de l'acuité visuelle et du pouvoir d'accommodation, presbytie, presbyacousie (hautes fréquences plus touchées), baisse du goût et de l'odorat. Cela induit une réduction de la compréhension du discours.

-Peau : amincissement de la peau, diminution du nombre de glandes sudoripares et de

terminaisons nerveuses, baisse du potentiel de cicatrisation, dysfonction de la perméabilité ainsi que de la thermorégulation (14).

2.1.2 Conséquences psychologiques/cognitives

L'intelligence cristallisée, qui correspond aux compétences et connaissances acquises, familières (vocabulaire, culture générale) reste stable dans le temps. L'intelligence fluide, quant à elle, regroupe les capacités à résoudre les problèmes, d'apprentissage, d'adaptation et d'interaction avec l'environnement, hors du cadre des acquis. Ce deuxième type d'intelligence semble atteindre un pic entre 20 et 30 ans pour ensuite décroître progressivement.

Il est aussi décrit que la vitesse d'exécution, tant des processus cognitifs que des réponses motrices, décroît avec l'âge, de même pour les capacités d'attention et de concentration qui en sont aussi réduites. L'exécution de tâches complexes, requérant une attention sélective (conversation en milieu bruyant, conduite automobile) ou divisée (plusieurs tâches simultanément) devient elle aussi plus difficile.

La mémoire évolue de manière asymétrique avec le vieillissement :

- La mémoire déclarative (ou explicite) se divise en deux catégories :
 - la mémoire sémantique (langage, connaissances pratiques...), décline en fin de vie.
 - la mémoire épisodique (souvenirs d'expériences personnelles, dans un cadre spatio-temporel), quant à elle, décline de façon progressive tout au long de la vie.

- La mémoire procédurale, qui regroupe les compétences cognitives et motrices (lacer ses chaussures, faire du vélo...). Ce type de mémoire est conservé tout au long de la vie.

Le langage est une capacité globalement bien conservée au cours de la vie. Seules les facultés d'aisance verbale et de dénomination d'objets diminuent. Les capacités de construction dans l'espace (assembler des objets en ensembles cohérents) déclinent avec l'âge, tandis que l'habileté visuo-spatiale (reconnaissance d'objets, perception de l'espace...) reste intacte.

Les fonctions exécutives, telles que la gestion de soi, l'organisation, le raisonnement, la flexibilité mentale et la résolution de problèmes permettent de s'engager dans des comportements indépendants, adaptés, intentionnels et autonomes. Avec l'âge, la capacité d'abstraction, de conceptualisation et la flexibilité mentale déclinent, alors que

l'appréciation des similarités et le raisonnement sur des sujets familiers sont conservés. Le vieillissement fait tendre vers une pensée de plus en plus concrète (15).

2.1.3 Conséquences sociales

Il existe des différences culturelles dans la perception du grand âge. Le rôle de chacun change avec l'avancée en âge au sein de la société.

- La perte de proches, le départ des enfants et la dégradation de l'état de santé peuvent conduire à une diminution de la qualité de vie réelle ou ressentie, une perte d'intérêt et un sentiment de solitude ou de danger.
- Le départ à la retraite induit un changement drastique de mode de vie, une diminution des besoins et des contacts et peut mener à l'appauvrissement ou à l'isolement.
- L'abondance de temps libre permet la réalisation de nouveaux objectifs, de s'engager dans de nouvelles activités ou associations et d'endosser un nouveau rôle social ou familial.

Tout dépend surtout du mode de vie et du fonctionnement antérieurs, les personnes les plus actives durant leur jeunesse semblant plus enclins à développer de nouveaux centres d'intérêt et à prendre part à des activités associatives en vieillissant (14).

Contrairement à certaines idées reçues, un effondrement de certaines fonctions biologiques ou des troubles cognitifs majeurs ne constituent pas l'évolution normale du vieillissement, mais bien des processus pathologiques. Les objectifs de santé publique sont donc de maintenir les individus dans une trajectoire de vieillissement physiologique, dit à « haut niveau de fonctions ».

2.2 Impact du vieillissement sur la sphère orale

2.2.1 Changements au niveau dentaire

L'usure de l'émail, l'apparition de fêlures, une coloration plus sombre ou encore la diminution du volume pulpaire font partie du processus physiologique du vieillissement de l'organe dentaire. Un pic carieux est atteint aux alentours de 70 ans, avec, semble-t-il, une proportion augmentée de caries du collet liées à une perte d'attache parodontale exposant les racines.

La perte de dents n'est pas dans l'ordre normal du vieillissement, mais bien la conséquences des dommages accumulés au cours de la vie (16).

2.2.2 Changements au niveau parodontal

Avec le vieillissement, il est observé une perte d'attache parodontale généralement ≤ 3 mm en vestibulaire. Une augmentation de la prévalence de maladie parodontale et de perte de dents est notée, sans lien de causalité direct avec le vieillissement. Ce phénomène serait plutôt secondaire à une réduction de la dextérité lors du brossage des dents, de l'acuité visuelle et de la présence plus fréquente de comorbidités (surtout le diabète) (16).

2.2.3 Changements au niveau de la muqueuse buccale

Au niveau histologique, on remarque une perte d'élasticité des fibres de collagène, un amincissement et une désorganisation des tissus conjonctifs. La muqueuse devient moins résiliente, voit sa microvascularisation se réduire et perd en potentiel de cicatrisation (16).

2.2.4 Fonction salivaire

La concentration salivaire en IgA (représentant la première ligne de défense contre les micro-organismes) et en protéines augmente. Le flux salivaire est souvent réduit en raison de comorbidités ou de traitements médicamenteux, mais il ne semble pas y avoir de baisse physiologique significative liée uniquement à l'âge.

La prévalence de la xérostomie augmente, mais là aussi à cause de comorbidités ou de traitements (16). En conséquence, la perte quantitative de salive entraîne de nombreuses complications bucco-dentaires, notamment en raison de la diminution du pouvoir tampon de la salive et de ses propriétés anti-bactériennes.

2.2.5 Articulation temporo-mandibulaire

Il ne semble pas y avoir d'augmentation physiologique des désordres temporo-mandibulaires avec l'âge (16).

2.2.6 Fonction masticatoire

Avec l'âge, on assiste à une diminution physiologique de la masse musculaire (sarcopénie), provoquant une baisse modérée de l'efficacité masticatoire, qui reste fonctionnelle. Néanmoins, on observe chez la personne âgée davantage de difficultés masticatoires, souvent en lien avec des dents manquantes ou des prothèses inadaptées (16).

A l'instar du reste du corps, la cavité buccale est relativement affectée par le vieillissement, et les problèmes bucco-dentaires retrouvés plus fréquemment chez la personne âgée (hyposialie, parodontopathies, désordres temporo-mandibulaires...) n'en sont en aucun cas une conséquence directe (16).

II) Le microbiote

1. Introduction

Les premières observations de micro-organismes sont attribuées à Anton van Leeuwenhoek, pionnier Néerlandais de la microbiologie, qui observa notamment des protozoaires et bactéries à l'aide d'un microscope de sa fabrication, dans la seconde moitié du XVII^e Siècle. Il faudra attendre la seconde moitié du XIX^e Siècle afin que ses travaux soient reconnus, avec l'observation de bactéries anaérobies intestinales par Pasteur en 1861. Il aurait alors déclaré que « le rôle de l'infiniment petit dans la nature est infiniment grand ».

Au début du XX^e Siècle, Ilya Metchnikov, prix Nobel de Médecine, décrit les effets positifs d'un remplacement de *Clostridium* par des *Lactobacillus*, faisant ainsi émerger le concept de dysbiose. Il a fallu attendre 2014 afin que le terme de « microbiote intestinal » remplace celui, plus vague, de « flore intestinale ». Ces dernières décennies, l'étude du microbiote est devenue un domaine en plein essor, mais malgré d'énormes progrès, il nous reste encore bien plus à découvrir (6). On décrit plusieurs microbiotes au sein du corps humain : microbiote cutané, microbiote intestinal, microbiote de l'estomac, microbiote oral, microbiote des voies respiratoires, microbiote vaginal... (5).

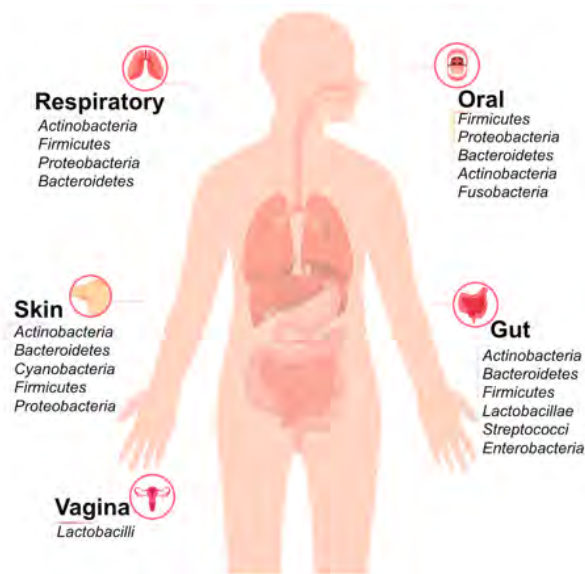


Fig.1 : Les différents microbiotes du corps humain et les principales espèces bactériennes qui les composent (5)

2. Facteurs influençant le microbiote

2.1. A la naissance

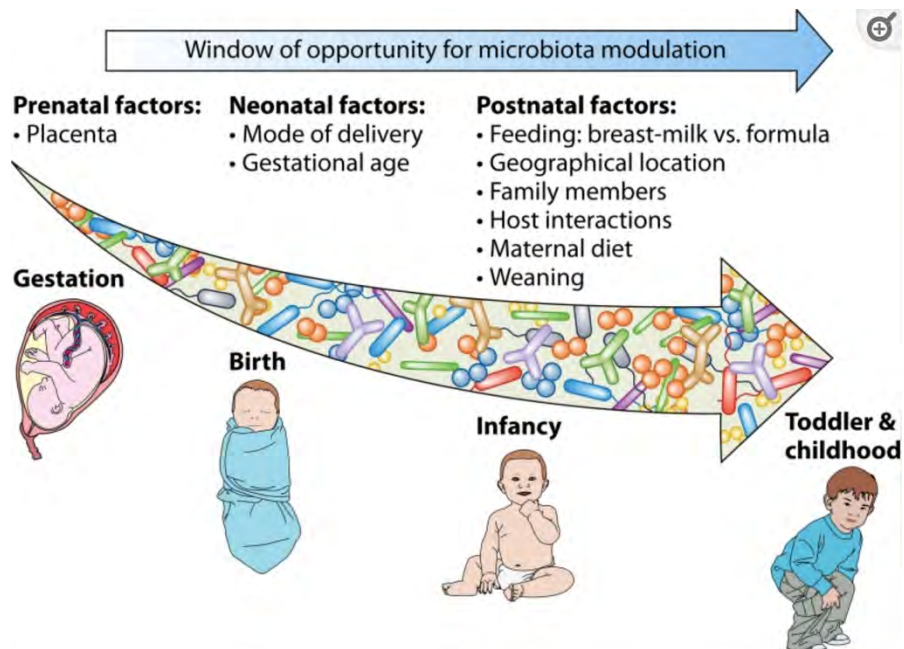


Fig.2 : Facteurs influençant la composition du microbiote intestinal de l'enfant (17)

Il semblerait que les micro-organismes présents au sein du placenta, du liquide amniotique et du cordon ombilical commencent déjà à coloniser le fœtus in utero.

A la naissance, le mode d'accouchement (par voie basse ou par césarienne) influence la composition du microbiote du nouveau-né. L'accouchement par voie basse permet un contact avec la flore microbienne vaginale de la mère, et une plus grande richesse du microbiote. Les enfants nés par césarienne présentent une diversité microbienne moindre, et cet écart semble persister jusqu'à l'âge de 12 mois. Il existe donc une transmission materno-fœtale du microbiote.

L'âge gestationnel à la naissance va influencer la composition du microbiote. Les enfants nés prématurément présentent un microbiote différent, du fait de la nutrition parentérale, des traitements antibiotiques souvent administrés en néonatalogie et d'une immaturité du système immunitaire. Le dogme de stérilité in utero est donc remis en cause.

Le mode d'alimentation : les enfants allaités présentent un microbiote plus varié, « tolérogène », que les enfants nourris au lait artificiel. La diversification alimentaire provoque également de profonds changements dans la composition du microbiote.

Le régime alimentaire maternel : L'IMC de la mère durant les 6 premiers mois de la grossesse semble influencer sur la composition du microbiote de l'enfant.

L'environnement : les enfants ayant des frères et sœurs semblent disposer d'un microbiote plus riche, tout comme, dans une moindre mesure, ceux ayant des animaux domestiques à la maison. Le lieu de vie (ville/campagne, pays industrialisé/en développement) a également un impact sur la composition microbienne.

La génétique : les individus proches sur le plan génétique tendent à développer des populations microbiennes semblables (17).

2.2 Facteurs influençant le microbiote au cours de la vie

2.2.1 Rôle de l'alimentation

Le régime alimentaire influence la composition du microbiote, via un processus de sélection des micro-organismes les plus adaptés à la digestion. Des études sur le régime

végétarien ont montré une prédominance de *Prevotella* chez les personnes à régime principalement végétarien, alors que chez les personnes ayant d'importants apports de protéines animales on note une prédominance de *Bacteroides* (18).

L'alimentation de type occidental se caractérise par une consommation importante de viande rouge, d'acides gras saturés, d'hydrates de carbone et de produits transformés, ainsi que par de faibles apports en fibres. Ce régime alimentaire est tenu pour responsable de dysbioses intestinales, stimulant une inflammation locale qui accroît la perméabilité intestinale via la prolifération d'espèces pro-inflammatoires (19).

Le régime cétogène, consistant en une part très faibles de carbohydrates (5-10%) dans la part totale des apports nutritionnels compensée par d'importants apports lipidiques, a pour but de favoriser la production de corps cétoniques par le foie. Ce régime, utilisé initialement pour traiter certaines formes d'épilepsie réfractaire puis dans la prise en charge de maladies métaboliques, semble avoir un effet de remaniement sur le microbiote intestinal (20).

Une alimentation vegan (aucun produit d'origine animale) aurait des conséquences bénéfiques sur la composition du microbiote intestinal (21). L'adoption d'un régime sans gluten pendant un mois modifie de façon importante la flore bactérienne et peut avoir des conséquences négatives sur la santé. Il a été observé une baisse de *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* associée à une hausse de *E. coli* et *Enterobacteriaceae*, pouvant conduire à des bactériémies (19).

2.2.2 Impact des antibiotiques

Une cure d'antibiotiques réduit significativement la diversité du microbiote, surtout intestinal, et permet aux souches bactériennes non sensibles à l'antibiotique de proliférer, occasionnant une dysbiose. La régénération du microbiote après une antibiothérapie prend environ 6 semaines chez l'adulte, mais certaines espèces peuvent être définitivement éliminées. Le microbiote intestinal s'en trouve durablement modifié sans retour à la normale à la suite d'un traitement antibiotique (Figure 3).

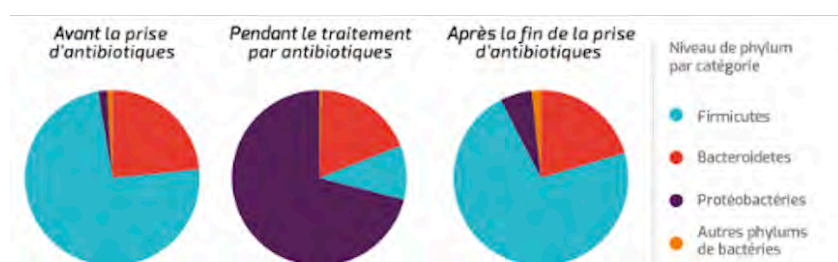


Fig. 3 : Variation d'abondance et de diversité des espèces bactériennes du microbiote intestinal après antibiothérapie (22)

Cela peut aboutir à la prolifération de certains pathobiontes, tel *Clostridium difficile*, dont l'infection est une redoutable complication de certains traitements antibiotiques. Des changements au niveau du métabolome ont également été rapportés, avec des effets au niveau du métabolisme (dérégulation de la glycémie ou du métabolisme des acides gras). De nombreux gènes d'antibiorésistance sont retrouvés au sein du microbiote intestinal, et leur transmission de la mère à l'enfant est avérée (du moins pour les tétracyclines).

La dysbiose engendrée par les antibiotiques est fortement liée à la survenue de diarrhées post-antibiotiques. Des méta-analyses ont démontré que l'administration des probiotiques *Lactobacillus rhamnosus* GG (bactérie) et *Saccharomyces boulardii* (levure) réduit significativement le risque de survenue de diarrhées post-antibiotique. L'association de certains probiotiques aux thérapies conventionnelles dans l'élimination de *Helicobacter pylori* permet de meilleurs résultats. Des cures d'antibiothérapie répétées pendant l'enfance sont associées à un risque accru de développer certaines pathologies chroniques (obésité, asthme, allergies, syndrome du côlon irritable, maladie de Crohn) (22).

2.2.3 Effets du stress

Un stress intense *in utero* ou en péri-natal pourrait provoquer un déséquilibre du microbiote et perturber le développement de l'axe hypothalamo-hypophysaire (23).

2.2.4 Évolution avec l'âge

Il a été démontré que les proportions de certaines espèces changent avec l'âge, entraînant un déclin progressif des fonctions bénéfiques du microbiote et une augmentation de l'inflammation et des pathologies, surtout chez les plus de 90 ans. On relève notamment un déclin des populations de *Lactobacillus* et *Prevotella*. Cependant, l'état de santé des sujets de l'étude n'étant que rarement connu, de plus amples investigations seraient bienvenues afin d'établir un profil type du « bon » microbiote (24).

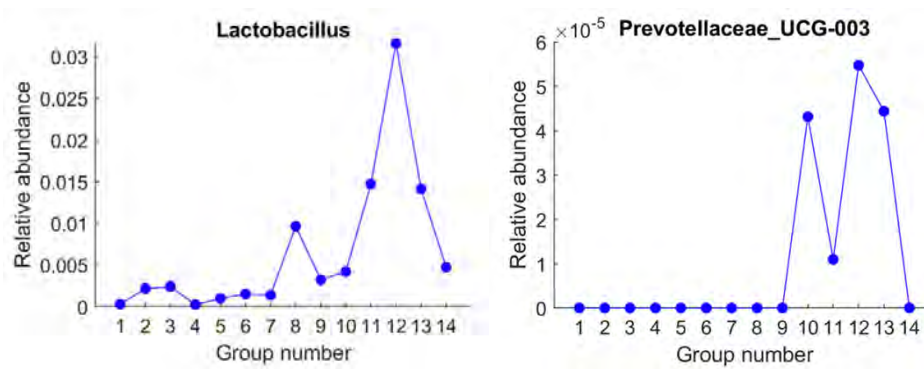


Fig.4 : Evolution des populations de Lactobacillus et Prevotella en fonction de l'âge

2.2.5 Rôle de l'activité physique

Des différences ont été observées entre les personnes sédentaires, un groupe de bodybuilders et un groupe de coureurs de fond, avec a priori un rôle marqué de la nutrition dans ces clivages (régime pauvre en carbohydrates et à haute teneur en lipides et protéines pour les bodybuilders, régime pauvre en sucres et riche en fibres pour les coureurs). Les exercices d'endurance, définis comme des exercices cardiovasculaires pratiqués sur une longue période (ski de fond, course à pied, cyclisme, exercices aérobies, natation...), provoquent des réponses physiologiques adaptées à ces conditions extrêmes (synthèse de protéines, libération d'hormones, modifications métaboliques et de l'afflux sanguin), et améliorent les fonctions mécanique, métabolique, neuromusculaire et contractile.

Le microbiote intestinal s'en trouve positivement modifié, avec une diminution de certains pathogènes (*Ezakiella*, *Romboustia*, *Actinobacillus*), un effet anti-inflammatoire, une meilleure régulation du métabolisme lipidique et glucidique (diminution du risque d'obésité) et meilleure capacité de transport de l'oxygène. Ces effets semblent perdurer dans le temps. Parmi les effets de l'activité physique sur le microbiote on retrouve : un enrichissement de la diversité microbienne, une amélioration du ratio *Bacteroides/Firmicutes*, et la réduction (via sélection de certaines espèces) des risques d'obésité, de troubles gastro-intestinaux et de cancer du côlon (19).

2.2.6 Cas de la grossesse

Si le microbiote semble relativement stable au cours de la grossesse, une dysbiose peut augmenter le risque de pré-éclampsie, de diabète gestationnel ou de gingivite gravidique (25).

2.2.7 Intérêt des probiotiques

Les premières modifications volontaires du microbiote viendraient de l'usage, dans la Chine ancienne, de fèces humaines pour traiter des infections ou intoxications alimentaires. L'usage de certaines souches bactériennes spécifiques ne fait l'objet d'un intérêt clinique que depuis une cinquantaine d'années. La définition actuelle considère les probiotiques comme des micro-organismes vivants dont l'ingestion en quantité suffisante procure un effet positif sur la santé, au-delà des seuls aspects nutritionnels. Les premiers probiotiques disponibles ne contenaient qu'une espèce de micro-organisme, principalement du genre *Saccharomyces* ou *Lactobacillus*. L'étude des probiotiques est complexe et n'en est qu'à ses débuts. L'utilisation de probiotique est une piste dans la lutte contre les infections à bactéries multi-résistantes, l'absorption des médicaments et la restauration de l'homéostasie du microbiote (26). Des probiotiques de nouvelle génération sont en cours d'étude, et permettraient un usage plus ciblé grâce à des souches de micro-organismes sélectionnés pour des caractéristiques précises (27).

2.2.8 Utilité des prébiotiques

Les prébiotiques sont définis comme un substrat, généralement non digestible par l'hôte, qui est sélectivement utilisé par des micro-organismes commensaux afin de conférer un bénéfice sur la santé. Il s'agit le plus souvent d'hydrates de carbone à courtes chaînes (fructo-oligosaccharides (FOS), isomalto-oligosaccharides (IMO) et xylo-oligosaccharides (XOS)). Leur utilisation dans l'industrie agro-alimentaire pourrait accroître les qualités nutritionnelles des aliments et, par voie de conséquence, la santé de la population (28).

2.2.9 Les synbiotiques

Il s'agit d'un mélange de pré et probiotiques pour l'amélioration de la santé humaine. L'usage des synbiotiques est de plus en plus étudié en tant que potentiel outil thérapeutique (modulation du système immunitaire, inhibition de pathogènes, cancérogène...) (28).

2.2.10 Effets du tabac

Le tabagisme modifie la composition du microbiote et est associé à un risque accru, notamment, de cancer colo-rectal (29).

2.2.11 Les toxiques

La consommation d'alcool est susceptible de provoquer des dysbioses, et de favoriser le développement de taxons pathogènes (*Proteobacteria*) (30).

L'exposition à des perturbateurs endocriniens (pesticides organo-chlorés, bisphénols, phtalates, métaux lourds...) est associée à des dysbioses contribuant au risque d'obésité et d'anomalies du développement neurologique (31).

2.3 Influence du microbiote sur la santé :

2.3.1 Sur les pathologies

Certaines espèces du microbiote sont associées à un risque accru de certains cancers. *Fusobacterium nucleatum* serait impliquée dans la survenue du cancer colo-rectal. *Helicobacter pylori* est bien connue pour son rôle dans le cancer de l'estomac.

La composition du microbiote intestinal, variant avec l'alimentation, influe sur la prévalence des maladies métaboliques et leur équilibre (contrôle de la glycémie, risque d'obésité ou de diabète de type 2). Au niveau hépatique, le microbiote intestinal serait impliqué dans le développement de la NASH (Stéatose Hépatique Non-Alcoolique) et du carcinome hépato-cellulaire (CHC). Des dysbioses au niveau du microbiote intestinal pourraient être impliquées dans certaines maladies neurodégénératives (maladie de Parkinson,

maladie d'Alzheimer, Sclérose Latérale Amyotrophique, Sclérose en Plaques) et psychiatriques (autisme, dépression). Les personnes disposant d'une diversité microbienne réduite souffriraient davantage de troubles cognitifs (32).

2.3.2 Axe microbiote-intestin-cerveau

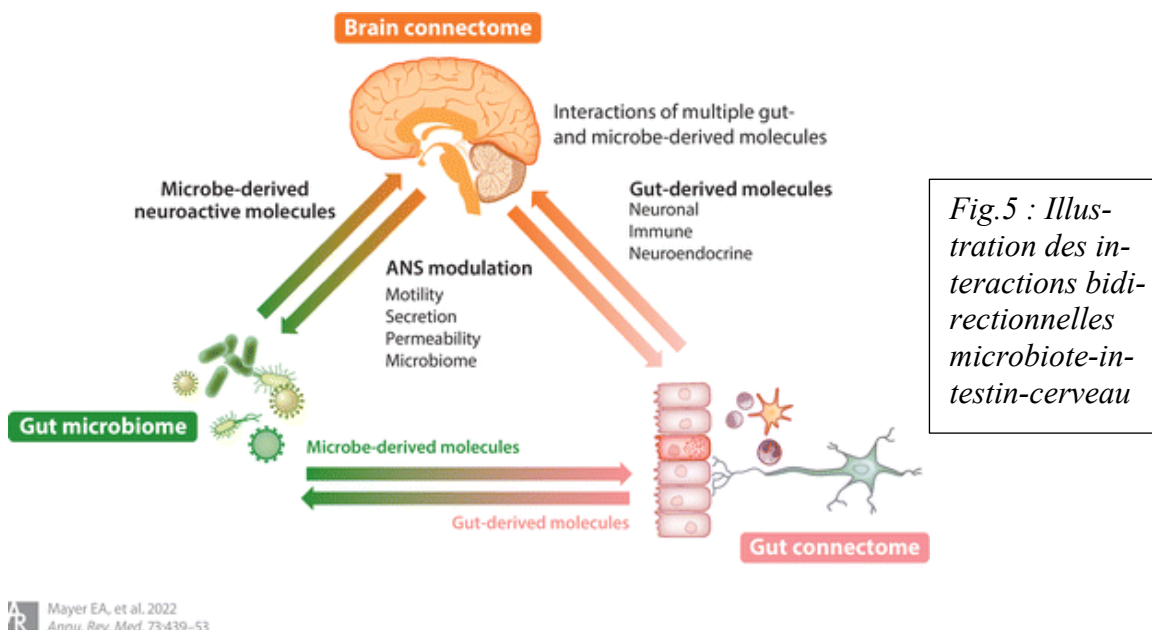


Fig.5 : Illustration des interactions bidirectionnelles microbiote-intestin-cerveau

La relation bidirectionnelle intestin-cerveau est aujourd'hui bien connue, et régle des fonctions physiologiques clés, comme le métabolisme alimentaire, l'immuno-modulation et le sommeil. Les progrès rapides de l'étude du microbiote ont fait évoluer l'axe intestin-cerveau vers le concept d'axe intestin-cerveau-microbiome (Gut-Brain-Microbiome Axis), décrivant des interactions bidirectionnelles entre le cerveau et l'intestin, impliquant le tissu lymphoïde associé à l'intestin (GALT), le système neuroendocrinien intestinal, le système nerveux entérique et le microbiote intestinal.

Cette vision nouvelle a ensuite été appliquée à certains processus pathologiques autrefois considérés comme des dysfonctionnements strictement cérébraux. Le microbiote devient une cible potentielle de traitements aussi bien contre les troubles neuro-intestinaux (autrefois cantonnés à l'appellation troubles gastro-intestinaux), que contre des troubles neurologiques ou psychiatriques (dépression, maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, troubles du spectre autistique) (33).

2.3.3 Microbiote et système immunitaire

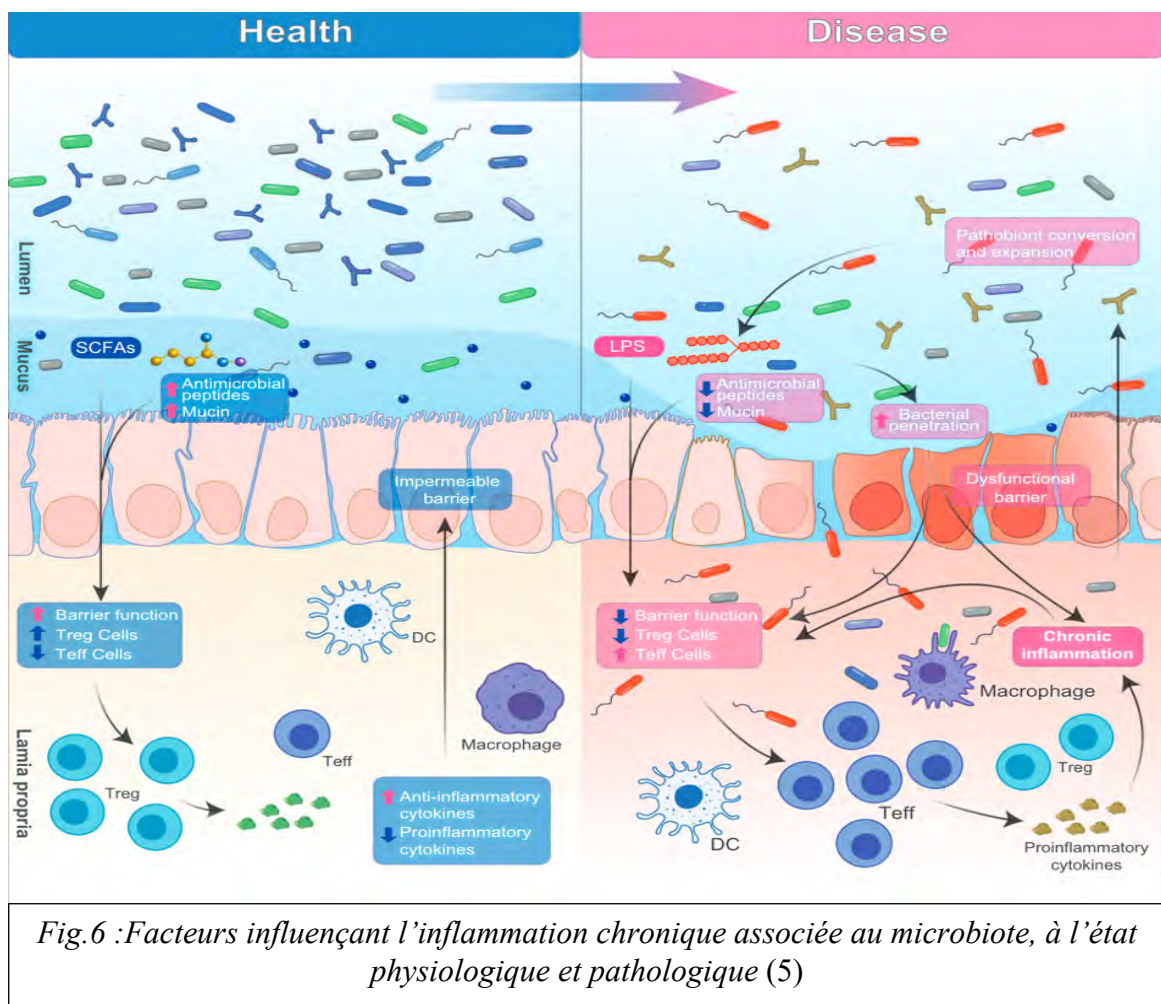


Fig.6 :Facteurs influençant l'inflammation chronique associée au microbiote, à l'état physiologique et pathologique (5)

Une dysbiose peut engendrer une perméabilité de la barrière intestinale. Via des mécanismes impliquant, entre autres, les lipopolysaccharides (LPS), les acides gras à chaîne courte (SCFAs), le TNFalpha et des cytokines inflammatoires, cette hyperperméabilité intestinale peut provoquer une inflammation chronique ayant des répercussions sur la plupart des pathologies (dont cardio-vasculaires et métaboliques) (5).

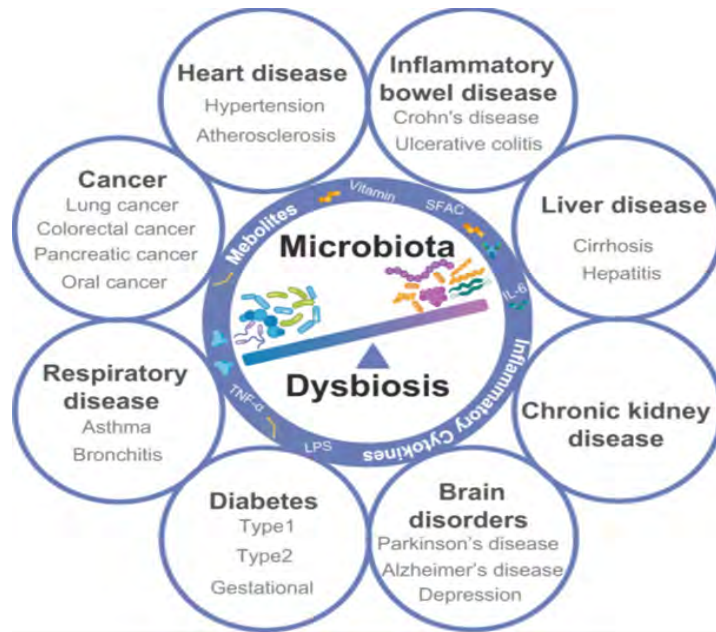


Fig.7 : Contribution des dysbioses à diverses pathologies systémiques (5)

Il est à noter que la plupart des études disponibles se focalisent essentiellement sur le microbiote intestinal, certes prépondérant, et plus particulièrement sur sa composante bactérienne. Les autres microbiotes, notamment le microbiote oral, qui nous intéresse ici, n'ont que peu été étudiés pour l'instant.

2.4 Focus sur le microbiote oral :

2.4.1 Introduction

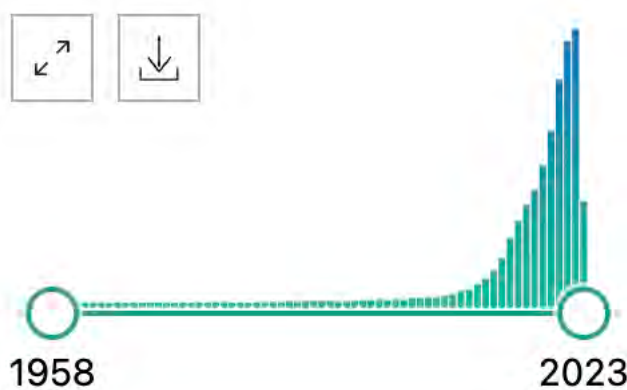


Fig.8 : Evolution du nombre de publications sur Pubmed contenant le mot-clef « oral microbiota » en fonction du temps

Le microbiote oral a fait l'objet d'un intérêt scientifique plus tardif. En témoigne le graphique ci-dessus, montrant que la plupart des publications sur le sujet datent des années 2010.

La plupart des maladies de la cavité buccale (gingivite, parodontite, carie) implique des micro-organismes, ce qui souligne l'importance du microbiote oral. La recherche de ces 100 dernières années s'est focalisée sur les bactéries à l'état planctonique (isolées). Nous savons aujourd'hui que les microorganismes oraux sont organisés en biofilm. Une dysbiose, causée aussi bien par une faiblesse du système immunitaire que par une surcharge microbienne, entraînera un risque de développer une pathologie bucco-dentaire (34).

La cavité buccale recèle de multiples niches écologiques aux populations distinctes : la salive, la langue, la muqueuse buccale, les surfaces dentaires, les gencives (biofilm supra et sous-gingival) ainsi que le pharynx et les amygdales abritent des communautés microbiennes diverses (35).

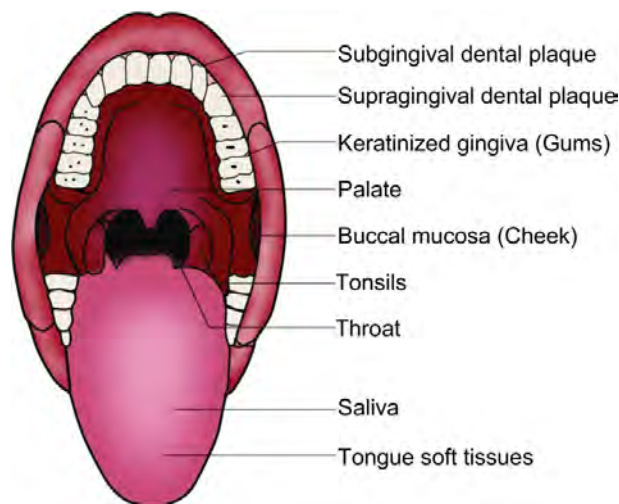


Fig.9 : Illustration des différent microbiomes de la cavité buccale (36)

2.4.2 Facteurs d'influence du microbiote oral

En plus des facteurs d'influence précédemment décrits, la situation topographique particulière du microbiote oral le rend sensible à d'autres facteurs.

La salive

Le flux salivaire (quantité) et la composition de la salive (ions, protéines dont anticorps, pH...) influent directement sur la composition microbienne de la flore buccale. Toute modification qualitative ou du flux salivaire est ainsi susceptible d'entraîner une dysbiose.

Une alimentation sucrée provoque des baisses régulières de pH, sélectionnant des bactéries acido-tolérantes et acidogènes augmentant le risque carieux (37). L'hyposialie (diminution du flux salivaire) et la xérostomie (sensation subjective de bouche sèche) peuvent être consécutives à certains traitements médicamenteux (diurétiques, antidépresseurs tricycliques, neuroleptiques, IEC, anticholinergiques...) (38), de la radiothérapie avec dose supérieure à 60 Gy, ou à certaines pathologies (syndrome de Gougerot-Sjögren, diabète). La baisse du flux salivaire induit un déséquilibre du microbiote oral et une prolifération de *Streptococcus mutans*, au fort pouvoir cariogène (39).

Les antibiotiques

L'usage d'antibiotiques par voie systémique influence la composition microbienne du microbiote oral. Les taux de *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia* et *Treponema denticola* salivaires, ainsi que de *Porphyromonas gingivalis* (PG), *Prevotella intermedia*, *Treponema forsythia* et *Treponema denticola* sulculaires décroissent significativement lors d'une antibiothérapie. Les taux de LPS diminuent également, tandis que la réponse immunitaire de l'hôte contre les biomarqueurs parodontaux semble conservée (stabilité des marqueurs sérologiques) (40). Une dysbiose consécutive à une antibiothérapie peut permettre le développement d'infections opportunistes à *Candida albicans* (candidose buccale) (41).

L'hygiène bucco-dentaire

Une hygiène bucco-dentaire insuffisante permettra aux bactéries de s'organiser en biofilm pathogène. Mais l'usage prolongé de bains de bouche antiseptiques altère la diversité bactérienne du microbiote salivaire (42).

L'inflammation

Une altération du système immunitaire (immunodépression) peut permettre à certaines bactéries de proliférer, qui à leur tour, via la libération de certaines molécules, vont provoquer une inflammation chronique pouvant aussi bien être localisée (gingivite, parodontite) que systémique (43).

L'alimentation

Une alimentation riche en sucres engendrera une sélection de certaines espèces bactériennes, et favorisera ainsi l'apparition de caries.

2.4.3 Effets d'une dysbiose sur la santé orale et retentissements sur l'organisme

Bien qu'encore assez peu étudié, le microbiote oral a des retentissements sur la santé générale. La relation entre parodontite et maladies systémiques (nombreuses études sur le diabète), de mieux en mieux connue, l'illustre bien. Il a été démontré que l'administration de *Porphyromonas gingivalis* (PG), bactérie parodontopathogène fortement impliquée dans la parodontite, modifie la composition du microbiote intestinal ainsi que le métabolome sérique. Cela contribue à un accroissement du risque de maladies systémiques (métaboliques, inflammatoires et auto-immunes) via une inflammation chronique de bas grade (44). En plus des maladies carieuse et parodontale, le microbiote oral serait également impliqué, via des profils bactériens spécifiques, dans les péri-implantites, les pathologies muqueuses (leucoplasie orale, lichen plan buccal, lupus érythémateux disséminé) et certains cancers oro-pharyngés (carcinome épidermoïde principalement) (36).

Un bon exemple de retentissement systémique d'une dysbiose orale est la maladie parodontale. Elle se caractérise par une augmentation de bactéries Gram- (notamment PG), un passage de bactéries dans la circulation sanguine (bactériémie), ainsi que la circulation de métabolites pro-inflammatoires tel le LPS (endotoxémie). L'inflammation ainsi provoquée accroît le risque de diabète de type 2, de dyslipidémie, de NASH ainsi que de maladies cardiovasculaires (MCV) (45).

Des taux salivaires élevés de *Fusobacterium nucleatum* (FN) et PG seraient impliqués dans les gastrites chroniques à *Helicobacter pylori* négatif, le syndrome du côlon irritable ainsi que dans le cancer colo-rectal (46). Egalement, la présence de FN et PG chez la femme enceinte serait corrélée à un risque accru d'accouchement prématuré (47).

Au niveau neurologique, des variations de profil bactérien ont été retrouvées chez des patients atteints de troubles du spectre autistique ou de bipolarité par rapport à une population saine (48). Un dialogue tripartite a été mis en évidence entre le cerveau, l'intestin et la bouche (concept de Oral-Gut-Brain Axis). Via des mécanismes directs ou passant par

le microbiote intestinal, une dysbiose orale provoque une neuro-inflammation. Les dysbioses orales et intestinales accélèrent ainsi la vitesse de formation de plaques β -amyloïdes et d'enchevêtrements neuro-fibrillaires, signes précurseurs de la maladie d'Alzheimer (49).

Le microbiote oral aurait également, via les effets inflammatoires de certaines espèces bactériennes, un impact sur les maladies auto-immunes. Certains phyla sont surreprésentés chez les personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde, suggérant un lien entre parodontopathies et maladies auto-immunes (50). Le lien entre MCV et dysbiose orale n'est pas encore clairement établi. Chez les patients atteints de parodontite, la translocation de pathobiontes ainsi que de leurs métabolites dans la circulation systémique provoque une inflammation chronique ainsi qu'une perturbation du métabolisme lipidique, créant les conditions propices à la formation d'athérosclérose et, ainsi, au développement de MCV (syndrome coronarien, AVC, infarctus du myocarde) (51).

Cela nous amène à l'étude Bucco-Age, qui s'intéresse plus spécifiquement à l'évolution du microbiote oral avec le vieillissement et à d'éventuelles interactions avec l'état de santé des patients.

III) Étude clinique

1. Introduction

Nous assistons ces dernières années à l'essor de la nanotechnologie ainsi qu'à un intérêt croissant porté à l'étude du vieillissement, en lien avec le vieillissement démographique. Une meilleure connaissance des mécanismes impliqués dans les maladies liées au vieillissement permettrait une intervention plus précoce chez les patients en agissant sur des paramètres simples comme l'alimentation, l'activité physique ou, comme nous allons le voir, le microbiote oral. La composition du microbiote oral est influencée par de nombreux facteurs, et l'état bucco-dentaire des patients doit être analysé en parallèle.

Nous faisons l'**hypothèse** que **le microbiote oral évolue avec l'âge et joue un rôle majeur dans le vieillissement pathologique**, et constituerait donc une nouvelle cible thérapeutique d'évaluation du vieillissement.

2. Matériel et Méthode

Nous réalisons une étude non interventionnelle transversale explorant les relations entre l'état bucco-dentaire, son microbiote et le vieillissement. L'étude qui inclut 13 patients, suit un schéma d'étude descriptive d'une cohorte de sujets se présentant en consultation au service d'Odontologie de l'Hôtel-Dieu, CHU de Toulouse, avec un ratio 50/50 hommes/femmes, par tranches d'âge de 10 ans.

L'**objectif principal** de l'étude est d'identifier les différences liées au vieillissement au niveau de la cavité buccale et de son microbiote.

Les **objectifs secondaires** sont :

- D'évaluer la composition microbiologique de la salive et de la plaque parodontale des patients par tranche d'âge différentes
- D'évaluer l'état de santé bucco-dentaire des sujets
- D'évaluer les habitudes hygiéno-diététiques des sujets
- D'évaluer la qualité de vie orale et générale des sujets

2.1 Conception de l'étude et critères d'inclusion

2.1.1 Critères d'inclusion

- Sujet majeur, de plus de 20 ans, ayant donné « non-opposition » pour participer à l'étude
- Être en capacité de recevoir, comprendre le formulaire d'information pour participer à l'étude
- 2 personnes par tranche d'âge de 10 ans
- Maîtrise de la langue Française afin de répondre au mieux au questionnaire
- Personne non soumise à une restriction de droits par les autorités judiciaires

2.1.2 Caractéristiques biologiques

La salive a été recueillie dans un tube stérile après avoir été retenue en bouche pendant une minute. Les prélèvements ont été réalisés à l'aide de pointes de papier stériles insérées 30 secondes dans le sulcus parodontal, puis stockées dans un tube sec et un tube avec milieu de transport.

2.1.3 Caractéristiques médicales et socio-démographiques

Afin de réduire les biais de confusion potentiels, des informations ont été recueillies à l'aide d'un questionnaire standardisé portant sur :

- La fréquence de recours aux services de soins dentaires :

Date de la dernière visite, fréquence des visites par an, motifs de consultation, niveau de stress le jour de l'étude marqué sur une échelle de 10 points.

- Les comportements concernant l'hygiène bucco-dentaire

Fréquence, moments et durée de brossage, type de brosse utilisé, mode de brossage, utilisation du fil dentaire, de bains de bouche et de brossettes interdentaires).

Paramètres (moyenne)	Caractéristiques médicales et socio-démographiques de la cohorte					
Tranche d'âge	20-30	30-40	40-50	50-60	60-70	>70
Effectif	2	2	2	2	2	3
Sex-ratio	1F,1H	2H	1F,1H	1F,1H	2F	1F,2H
Âge	26,5	36	48	55	66	74,33
Taille (cm)	173,5	182	166	176,5	157	165,67
Poids (kg)	62,5	84	69,5	88	64	66
IMC	20,37	25,36	25,94	28,48	25,84	23,88
Niveau d'étude chiffré de 1 à 6 (1=primaire, 2=collège/CAP/BEP, 3=lycée, 4=bac, 5=bac+1 à bac+3, 6= \geq bac+4)	4,5	4	4,5	2	2	1,67
Activité physique (0=non, 1=oui)	1	0,5	0	0,5	0,5	1
Tabagisme (0=non, 1=oui)	0	0,5	0,5	0,5	0,5	0
Fréquence consultation chirurgien-dentiste (0= $<$ 1X tous les 2 ans, 0,5=1X tous les deux ans, 1=1X/an, 2=2X/an)	1	0,75	0,5	0,5	1,5	1
Prise de rdv pour contrôle, sans douleur (0=non, 1=oui)	0,5	1	0,5	0,5	0,5	0,33
Évaluation du stress (0= absence de stress, 10= stress absolu)	3,5	3,5	5	3,5	3,5	3,33
Fréquence de brossage quotidienne (0=jamais, 3=3X/j)	1,5	1,5	1,5	2	3	2,5
Durée de brossage (1=0,5-1min, 2=1-2min, 3= $>$ 2min)	2	1,5	1,5	1	1,5	1,5
Utilisation fil dentaire (0=non, 1=oui)	0,5	0,5	0,5	0	0	1

Utilisation bain de bouche (0=non, 1=oui)	0	1	0,5	0,5	1	1
Utilisation brossettes inter-dentaires (0=non, 1=oui)	0,5	0	0	0	1	1
Questionnaire GOHAI : « Au cours de ces 3 derniers mois, et en raison de votre état de santé bucco-dentaire : » 12 questions scorées de 1=jamais à 5=toujours						
Avez-vous limité la quantité ou le genre d'aliments que vous mangez en raison de problèmes avec vos dents ou appareils dentaires ?	1	1,5	1	2	1,5	3,33
Avez-vous eu des difficultés pour mordre ou mastiquer certains aliments durs tels que de la viande ou une pomme ?	1	1	2	2,5	2	3
Avez-vous pu avaler confortablement ?	5	5	4,5	5	3,5	4,67
Vos dents ou appareils dentaires vous ont-ils empêché de parler comme vous le vouliez ?	1	1	2	1	1	2
Avez-vous pu manger de tout (sans ressentir une sensation d'inconfort) ?	5	5	2,5	2	4	2
Avez-vous limité vos contacts avec les gens à cause de l'état de vos dents ou de vos appareils dentaires ?	1	1	1	1	1	2,67
Avez-vous été satisfait ou content de l'aspect de vos dents, gencives ou appareils dentaires ?	5	3	3	4,5	5	3
Avez-vous pris des médicaments pour soulager la douleur ou un sentiment d'inconfort dans votre bouche ?	1	2	2	2	3,5	3
Vos problèmes de dents, gencive ou appareils dentaires vous ont-ils inquiété ou préoccupé ?	1	3	2,5	2	3,5	3,67
Vous êtes-vous senti gêné ou mal à l'aise à cause de vos dents, gencives ou appareils dentaires ?	1	2	1	2	1	3,67
Avez-vous éprouvé de l'embarras pour manger devant les autres à cause de problèmes avec vos dents ou appareils dentaires ?	1	1,5	1	1	1	3

Vos dents ou gencives ont-elles été sensibles au froid, au chaud ou aux aliments sucrés ?	1	2,5	2	3,5	3,5	2
État de santé ressenti aujourd'hui/100 (0= pire santé imaginable, 100= parfait état de santé)	82,5	85	55	80	72,5	86,25
Indice CAO (% de dents cariées, obturées ou absentes)	9	27	10,5	46,5	41	58,33
Indice de plaque (nombre de dents avec plaque/nombre total de dents, 0= ≤10%, 1=10-50%, 2=>50%)	1	1,5	1,5	1,5	1	2
Indice CPITN : diagnostic parodontal avec 0=RAS, 1-2= gingivite, présence de plaque/tartre, 3=parodontite avec poches de 4 ou 5 mm, 4= parodontite avec poches ≥6mm. (ici 0=0, 1=1-2, 2=3 et 3=4)	0,5	1	0,5	1,5	1,5	2,5
Nombre de bactéries salivaires en UFC (Unité Formant Colonie)	300	323	109	151	300	305
Nombre de bactéries parodontales en UFC	38,5	36,5	223,5	202	45,5	258,67

Tableau 1 : Détail des données collectées par tranche d'âge et explication des méthodes de recueil

2.2 Data collection

Les données ont été récoltées sur plusieurs jours, entre septembre 2022 et janvier 2023, dans le service d'Odontologie du CHU de Toulouse. Toutes les données ont été recueillies selon les mêmes conditions de procédure et par le même investigateur.

Nous réalisons un examen bucco-dentaire complet afin d'établir le bilan de la santé dentaire et parodontale des patients. L'examen n'a pas donné lieu à rémunération mais comprenait, de façon classique, un examen clinique (Indice CAO, indice de plaque et indice CPITN), des prélèvements salivaires et parodontaux ainsi que le remplissage d'un questionnaire.

Nous avons ainsi procédé aux prélèvements salivaires et parodontaux, dont les échantillons seront conservés afin d'être utilisés dans le cadre de cette recherche.

Les échantillons ont été transportés au laboratoire INSERM de l'UMR1048 de Toulouse. Ne pouvant être analysés par le CHU de Toulouse lui-même en l'absence de matériel approprié, les échantillons ont été analysés puis stockés dans le laboratoire INSERM, « The Institute of Metabolic and Cardiovascular Diseases (I2MC), UMR1048, UPS, Université de Toulouse, France » par le Pr.Vincent Blasco-Baque et Mme Pascale Loubières .



Fig.10 : Matériel pour le prélèvement salivaire

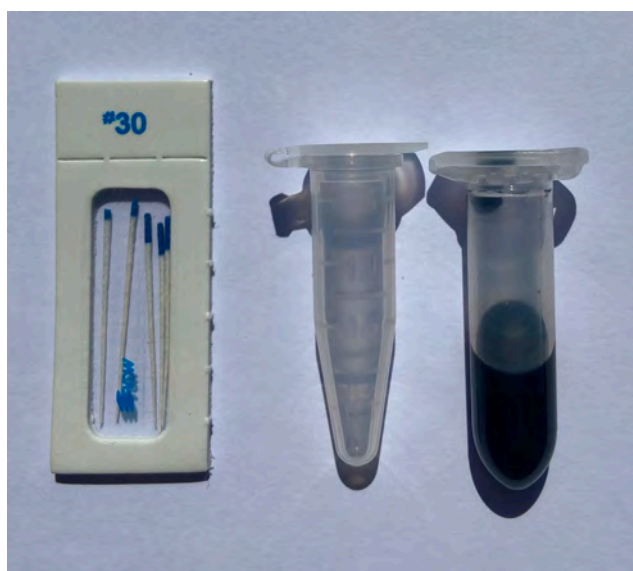


Fig.11 : Matériel pour le prélèvement de la flore bactérienne parodontale

2.3 Types d'analyses réalisées : analyse du microbiote

Les prélèvements bactériens ainsi constitués sont alors traités en laboratoire. Tout d'abord, les échantillons bactériens vont être dilués et mis en culture dans des boîtes de Pétri afin de pouvoir étudier quantitativement les colonies bactériennes présentes. Durant toutes les manipulations, un bec électrique est allumé pour constituer un environnement de travail stérile.

-Le prélèvement dit de « salive pure » représente l'échantillon contenant les bactéries salivaires. Il sera dilué successivement avec de l'eau distillée jusqu'à obtenir une concentration de dilution à 10^{-5} . La dilution de « salive pure » va être étalée dans une boîte de Pétri avec milieu de culture, qui sera entourée ensuite de film de paraffine, puis mise en culture dans une étuve à 37° .

-Le prélèvement bactérien avec les pointes de papier plongées dans un milieu de transport représente l'échantillon contenant les bactéries parodontales. Il va être dilué successivement avec de l'eau distillée jusqu'à obtenir une concentration de dilution à 10^{-3} . La dilution obtenue va être étalée dans une boîte de Pétri avec milieu de culture, qui sera ensuite entourée de film de paraffine, puis mise en culture dans une étuve à 37° . Les bactéries parodontales étant des bactéries anaérobies, la boîte de Pétri sera également contenue dans une poche d'anaérobiose « GENbox anaer » durant toute la durée de mise en culture afin de reconstituer un environnement sans oxygène permettant leur développement.



Fig.12 : Processus de dilution successifs des échantillons à l'aide d'une pipette

Ensuite, le reste des échantillons et les pointes de papier sans milieu de transport vont être congelés pour être réutilisés ultérieurement et être envoyés à un laboratoire de séquençage ADN par PCR afin de pouvoir recenser qualitativement les bactéries présentes. Tous les prélèvements sont identifiés avec le nom de l'étude, le numéro d'anonymat du patient, la date, la dilution et le type de prélèvement.

2.4 Outils statistiques

Les données relevées auprès des patients ont été anonymisées et regroupées dans une base de données constituée avec le logiciel Microsoft Excel®

Les tests statistiques ont été réalisés à l'aide du logiciel Prism®, en utilisant le test de Mann-Whitney-Wilcoxon, adapté à un échantillon de petite taille.

3. Résultats

3.1 Résultats généraux

3.1.1 Analyse des résultats du questionnaire hygiéno-diététique

Paramètres généraux	Patients Bucco-Age n=13			
	Min-Max	Moyenne	Médiane	Ecart-type
Âge	24-76	52,77	53	17,76
Poids (kg)	39-93	71,85	78	17,72
Taille (cm)	150-184	169,77	170	11,97
IMC	16,03-35,65	24,89	24,78	6,02
Niveau d'étude	1-6	3	2	1,68
Activité physique	0-1	0,62	1	0,51
Tabagisme	0-1	0,31	0	0,48
Etat de santé ressenti (0-100)	45-100	76,88	80	18,06
Evaluation du stress (1-10)	1-8	3,69	5	2,69
Sex-ratio (H=1 F=2)		1,46		0,52

Tableau 2 : Analyse des paramètres généraux du questionnaire hygiéno-diététique des patients BUCCO-AGE

La population de sujets prélevés est constituée de 13 patients, 6 femmes et 7 hommes, de 52,77 ans d'âge moyen, d'un poids moyen de 71,85 kg et d'une taille moyenne de 169,77 cm. L'IMC moyen est de 24,89. Le niveau d'étude moyen est chiffré à 3, soit un niveau lycée. 62% des patients déclarent pratiquer une activité physique et 31% d'entre eux sont des fumeurs. L'état de santé ressenti par les sujets le jour du recueil des données est en moyenne de 76,88/100 et leur niveau de stress de 3,69/10.

	Patients Bucco-Age n=13			
Hygiène bucco-dentaire	Min-Max	Moyenne	Médiane	Ecart-type
Fréquence de brossage (/jour)	1-3	2	2	0,85
Durée de brossage (min)	1-3	1,5	1	0,67
Utilisation de bains de bouche	0-1	0,69	1	0,48
Utilisation de fil dentaire	0-1	0,42	0	0,51
Utilisation de brossettes interdentaires	0-1	0,42	0	0,51
Habitudes chez le chirurgien-dentiste	Min-Max	Moyenne	Médiane	Ecart-type
Fréquence de consultation chirurgien-dentiste (/an)	0-2	0,88	1	0,77
Prise de rendez-vous pour contrôle (sans douleur)	0-1	0,54	1	0,52

Tableau 3 : Analyse des habitudes liées à la santé bucco-dentaire des patients BUCCO-AGE

Parmi cette population, le nombre de brossage moyen est de 2 par jour, durant en moyenne 1 minute et 30 secondes. 69% des répondants déclarent utiliser des bains de bouche, 42% du fil dentaire ou des brossettes interdentaires. Les patients se rendent en moyenne moins d'une fois par an chez le dentiste (0,88 consultation annuelle) et seulement la moitié prend rendez-vous pour un contrôle (54%).

3.1.2 Analyse des résultats du dosages microbiologiques

La flore microbienne des échantillons salivaires a été étudiée de façon quantitative par ensemencement sur des plaques d'agar. Voici les résultats du nombre de bactéries comptées dans les échantillons salivaires dilués à 10^{-6} , exprimés en UFC/mL (Unité Formant Colonie) et dans les échantillons parodontaux dilués à 10^{-3} , exprimés en UFC/mL (Unité Formant Colonie) (voir tableau 3 ci-dessous).

Nombre de Bactéries comptées dans les échantillons salivaires et parodontaux				
Valeurs	Nbre de Bactérie (en UFC)		Flore totale (bactéries/mL)	
	Salive	Parodonte	Salive	Parodonte
Min	2	20		
Max	454	300		
Moyenne	252,38	143,69	2,52.10 ⁹	1,44.10 ⁶
Médiane	300	104		

Tableau 4 : Nombre de bactéries comptées dans les échantillons salivaires et parodontaux

Les résultats bactériologiques de notre étude ont mis en évidence un nombre moyen de bactéries en UFC bien supérieur dans les échantillons de salive que les échantillons parodontaux (252,38 vs 143,69 UFC/mL)

3.1.3 Analyse des résultats de l'examen clinique bucco – dentaire

Santé bucco-dentaire	Min-Max	Moyenne	Médiane	Ecart-type
Indice CAO (%)	0-100	34,08	21	31,09
Indice CPITN	0-3	1,42	1	0,97
Indice de plaque	0-2	1,25	1,5	0,67

*Tableau 5 : Analyse des données recueillies lors de l'examen clinique des patients
BUCCO-AGE*

Notre examen clinique a relevé différents paramètres buccaux :

- L'indice CAO (dents cariées, absentes ou obturées) est en moyenne de 34,08% ;
- L'indice CPITN moyen (scoré ici de 0 à 3) est de 1,42 ;
- L'indice de plaque (0= <10%, 1=10-50%, 2= >50%) est en moyenne de 1,25.

3.2 Comparaison des sujets <50ans vs >50 ans

3.2.1 Analyse des résultats du questionnaire hygiéno-diététique

Paramètres	Patients Bucco-Age n=13				
	<50 ans		>50 ans		p-value
	Valeurs	Écart-type	Valeurs	Écart-type	
Âge	Min-Max 24-48 Moyenne 36,83 Médiane 36	9,77	Min-Max 53-76 Moyenne 66,43 Médiane 69	8,94	0,0012
Poids (kg)	Min-Max 50-90 Moyenne 72 Médiane 76,5	15,35	Min-Max 39-93 Moyenne 71,71 Médiane 83	20,78	0,7599
Taille (cm)	Min-Max 157-184 Moy. 173,83 Médiane 178,5	11,30	Min-Max 150-183 Moy. 166,29 Médiane 168	12,23	0,2774
IMC	Min-Max 19-33 Moy. 23,89 Médiane 22,73	5,59	Min-Max 16-35,7 Moy. 25,75 Médiane 24,9	6,67	0,6282
Niveau d'étude	Min-Max 2-6 Moy. 4,33 Médiane 4,5	1,63	Min-Max 1-2 Moy. 1,86 Médiane 2	0,38	0,0041
Activité physique	Moy. 0,5	0,55	Moy. 0,71	0,49	0,5921
Tabagisme	Moy. 0,33	0,52	Moy. 0,29	0,49	>0,9999
État de santé ressenti (0-100)	Min-Max 45-100 Moy. 74,17 Médiane 75	18,82	Min-Max 45-100 Moy. 79,58 Médiane 81,25	18,6	0,5321
Évaluation du stress (1-10)	Min-Max 1-6 Moy. 4 Médiane 5	2,37	Min-Max 1-8 Moy. 3,43 Médiane 1	3,1	0,8718
Sex-ratio (H=1 F=2)	1,33	0,52	1,57	0,53	0,5921

Tableau 6 : Analyse comparative des paramètres généraux du questionnaire hygiéno-diététique des patients BUCCO-AGE selon leur âge

Le niveau d'étude est significativement plus élevé chez les moins de 50 ans (p=0,0041).

Niveau d'étude

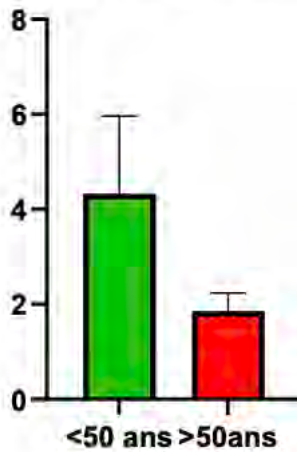


Fig.13 : Comparaison des moyennes du niveau d'étude dans les deux sous-groupes

	Patients Bucco-Age n=13				
	<50 ans		>50 ans		p-value
Hygiène bucco-dentaire	Valeurs	Ecart-type	Valeurs	Ecart-type	
Fréquence de brossage (/jour)	Min-Max 1-2 Moy. 1,5 Médiane 1,5	0,55	Min-Max 1-3 Moy. 2,5 Médiane 3	0,84	0,1795
Durée de brossage (min)	Min-Max 1-3 Moy. 1,67 Médiane 1,5	0,82	Min-Max 1-2 Moy. 1,33 Médiane 1	0,52	0,4860
Utilisation de bains de bouche	0,5	0,55	0,86	0,38	0,5321
Utilisation de fil dentaire	0,5	0,55	0,33	0,52	0,8232
Utilisation de brossettes interdentaires	0,17	0,41	0,67	0,52	0,1923
Habitudes chez le chirurgien-dentiste	Valeurs	Ecart-type	Valeurs	Ecart-type	
Fréquence de consultation chirurgien-dentiste (/an)	Min-Max 0-2 Moy. 0,75 Médiane 0,75	0,76	Min-Max 0-2 Moy. 1 Médiane 1	0,82	0,4674
Prise de rendez-vous pour contrôle (sans douleur)	0,67	0,52	0,43	0,53	0,6014

Tableau 7 : Analyse comparative des habitudes liées à la santé bucco-dentaire des patients BUCCO-AGE selon leur âge

Nous n'avons pas retrouvé de différences significatives entre les deux sous-groupes.

3.2.2 Analyse des résultats du dosage microbiologique

Nombre de Bactéries comptées dans les échantillons salivaires et parodontaux			
Tranche d'âge	<50 ans	>50 ans	p-value
Bactéries salivaires (UFC)			
Moyenne	244	259,57	0,5867
Médiane	246	300	
Min	46	0	
Max	454	315	
Bactéries parodontales (UFC)			
Moyenne	99,5	181,57	0,1923
Médiane	48	176	
Min	20	39	
Max	300	300	

Tableau 8 : Nombre de bactéries comptées dans les échantillons salivaires et parodontaux comparé par tranche d'âge

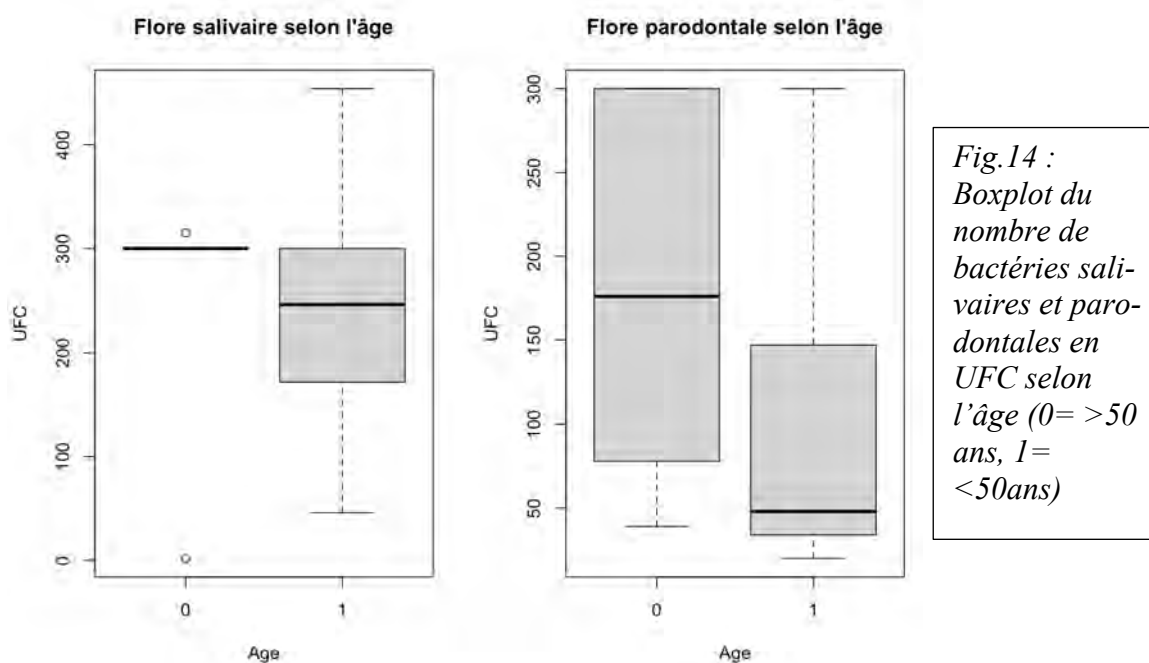


Fig.14 : Boxplot du nombre de bactéries salivaires et parodontales en UFC selon l'âge (0= >50 ans, 1= <50ans)

Il semble exister une éventuelle différence entre les flores salivaires et parodontales selon l'âge. Néanmoins, le manque de puissance de notre étude ne nous permet pas de conclure à des différences significatives. On observe en effet des médianes respectives à 300 UFC chez les sujets de plus de 50 ans vs 246 UFC chez les sujets jeunes pour la flore salivaire, avec une p-value à 0,5867. Pour la flore parodontale, il existe une plus grande différence, avec

des médianes respectives à 176 UFC chez les plus de 50 ans vs 48 UFC chez les moins de 50 ans, avec une p-value à 0,1923.

3.2.3 Analyse des résultats de l'examen clinique bucco-dentaire

Santé bucco-dentaire	Patients Bucco-Age n=13				p-value
	<50ans		>50ans		
	Valeurs	Ecart-type	Valeurs	Ecart-type	
Indice CAO (%)	Min-Max 0-36 Moy. 15,5 Médiane 16	12,9	Min-Max 4-100 Moy. 50 Médiane 57	33,97	0,081
Indice CPITN	Min-Max 0-2 Moy. 0,67 Médiane 0,5	0,82	Min-Max 1-3 Moy. 1,83 Médiane 2	0,75	0,0216
Indice de plaque	Min-Max 0-2 Moy. 1,33 Médiane 1,5	0,82	Min-Max 0-2 Moy. 1,5 Médiane 1,5	0,55	>0,9999

Tableau 9 : Analyse comparative des données recueillies lors de l'examen clinique des patients BUCCO-AGE selon l'âge

Les indices CAO et CPITN sont également augmentés chez les plus de 50 ans, avec une différence significative concernant l'indice CPITN ($0,67 \pm 0,82$ vs $1,83 \pm 0,75$; $p=0,0216$). L'indice de plaque est comparable entre les plus et les moins de 50 ans.

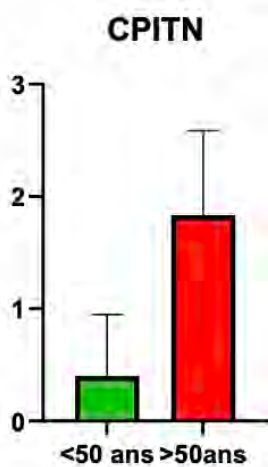


Fig. 15 : Comparaison de la moyenne de l'indice CPITN dans les deux sous-groupes de l'étude

3.2.4 Analyse des résultats du questionnaire « qualité de vie »

Qualité de vie					
Questions	<50 ans		>50 ans		p-value
	Moy.	Ecart-type	Moy.	Ecart-type	
Avez-vous limité la quantité ou le genre d'aliments que vous mangez en raison de problèmes avec vos dents ou appareils dentaires ?	1,17	0,41	2,43	1,62	0,1515
Avez-vous eu des difficultés pour mordre ou mastiquer certains aliments durs tels que de la viande ou une pomme ?	1,33	0,82	2,57	1,62	0,1841
Avez-vous pu avaler confortablement ?	4,83	0,41	4,43	0,79	0,4860
Vos dents ou appareils dentaires vous ont-ils empêché de parler comme vous le vouliez ?	1,33	0,82	1,43	1,13	>0,9999
Avez-vous pu manger de tout (sans ressentir une sensation d'inconfort) ?	4,17	1,6	2,57	1,4	0,0775
Avez-vous limité vos contacts avec les gens à cause de l'état de vos dents ou de vos appareils dentaires ?	1	0	1,71	1,5	0,4615
Avez-vous été satisfait ou content de l'aspect de vos dents, gencives ou appareils dentaires ?	3,67	1,37	4	1,41	0,7348
Avez-vous pris des médicaments pour soulager la douleur ou un sentiment d'inconfort dans votre bouche ?	1,67	1,03	2,86	0,9	0,0822
Vos problèmes de dents, gencive ou appareils dentaires vous ont-ils inquiété ou préoccupé ?	2,17	0,98	3,14	1,68	0,2815
Vous êtes-vous senti gêné ou mal à l'aise à cause de vos dents, gencives ou appareils dentaires ?	1,33	0,82	2,43	1,62	0,2005
Avez-vous éprouvé de l'embarras pour manger devant les autres à cause de problèmes avec vos dents ou appareils dentaires ?	1,17	0,41	1,86	1,57	0,5839
Vos dents ou gencives ont-elles été sensibles au froid, au chaud ou aux aliments sucrés ?	1,83	1,33	2,86	1,07	0,1929

Tableau 10 : Analyse comparative des données du questionnaire « qualité de vie (GO-HAI) » des patients BUCCO-AGE selon l'âge

Les résultats du questionnaire « qualité de vie » ne montrent pas de différence significative entre nos deux groupes. Il semble cependant se profiler une tendance à la baisse de la qualité de vie orale entre nos deux groupes.

4. Discussion

Le vieillissement de la population mondiale ces dernières décennies a contribué à de nombreux changements sociétaux, et rend nécessaires de nouveaux travaux de recherche. Les résultats de notre étude épidémiologique, dont l'objectif principal était d'identifier les différences liées au vieillissement au niveau de la cavité buccale et de son microbiote, ont apporté une première partie de réponse à notre hypothèse de travail. Pour rappel, nous avons posé l'hypothèse que le microbiote oral évolue avec l'âge et joue un rôle majeur dans le vieillissement pathologique, et constituerait donc une nouvelle cible thérapeutique d'évaluation du vieillissement. En effet, au niveau bactériologique, bien qu'aucune différence statistiquement significative n'ait été retrouvée, il semble y avoir beaucoup plus de bactéries parodontales chez les plus de 50 ans. Il serait intéressant d'étudier la corrélation entre le grade CPITN et la quantité bactérienne retrouvée, afin de savoir si la quantité bactérienne augmente avec l'âge ou si elle est liée à une prévalence augmentée de parodontopathies. Les connaissances actuelles ne semblent pas établir de lien direct entre la présence de bactéries et le développement de parodontopathies (53). Concernant les résultats de notre examen clinique, nous avons mis en évidence que l'indice CPITN était significativement plus élevé chez les plus de 50 ans, ce qui va dans le sens de l'étude de Nazir et al., qui conclut à une prévalence de parodontopathies (CPITN 3-4) nettement supérieure chez les sujets âgés par rapport aux jeunes (52).

Des tendances semblent aussi se dessiner mais restent à confirmer, comme une fréquence de brossage et une propension à utiliser les brossettes inter-dentaires plus élevées chez les plus de 50 ans (respectivement 1,5 vs 2,5 fois par jour et 17% vs 67%). Les données disponibles dans la littérature ne semblent pas impliquer l'âge comme exerçant une influence sur ces paramètres. Nos résultats sur l'indice CAO montre une forte tendance à l'augmentation avec l'âge (15,5% vs 50%), ce qui est cohérent avec la baisse de la prévalence de la maladie carieuse et de l'édentement lors de ces dernières décennies (54). Un autre résultat intéressant est que le niveau d'étude est significativement plus élevé chez les moins de 50 ans, ce qui suit la tendance nationale avec une proportion de diplômés du secondaire de plus en plus élevée (réf. INSEE).

Notre étude présente aussi certains biais que nous avons cherché à minimiser autant que possible. En effet, il existe un biais de sélection : les patients ont tous été recrutés sur la base du volontariat, et dans le même centre, le service d'Odontologie de l'Hôtel-Dieu.

De plus les questionnaires ont été remplis par les patients et ont une valeur purement déclarative, avec la subjectivité que cela implique (notamment en ce qui concerne la perception de l'état de santé ou du stress). Mais l'examen des patients a été réalisé par un investigateur unique permettant d'éviter un biais lié à la variabilité opératoire interindividuelle. Nous avons aussi fait le choix d'écarter les patients non francophones afin de pouvoir répondre plus aisément au questionnaire. Les patients ont donc tous été recrutés, interrogés, examinés et prélevés sur le même site et par le même opérateur, afin de limiter la variabilité interindividuelle. Enfin, toutes les données recueillies n'ont pas été exploitées, nous avons sélectionné celles qui nous paraissaient les plus pertinentes.

Il existe aussi un biais dû au fait qu'il s'agit d'une étude préliminaire, la puissance de l'étude est donc relativement faible. Néanmoins, malgré un si petit nombre de patients, on voit émerger des tendances suggérant des variations liées à l'âge dans la composition microbienne, qui restent à confirmer. Enfin, l'absence d'étude qualitative du microbiote (séquençage ADN) ne permet pas d'apprécier d'éventuelles modifications qualitatives liées à l'âge ni d'incriminer une espèce bactérienne en particulier.

En perspective de ce projet, de futures investigations pourraient aller plus loin en augmentant la taille de l'échantillon. Ainsi, un découpage en tranches d'âge de 10 ans permettrait une analyse plus fine de l'évolution de la santé orale avec le vieillissement, en mettant en évidence d'éventuelles variations linéaires. Nous avons également planifié l'introduction d'une composante qualitative dans l'étude du microbiote, grâce à l'analyse de l'ADN 16S de ces échantillons. Il pourrait être aussi intéressant de rechercher des liens entre l'état de santé réel ou perçu et certains paramètres, tels que le niveau d'étude, de stress ou les habitudes d'hygiène bucco-dentaire. Une étude cas-témoin comparant des patients souffrant de pathologies bucco-dentaires à des patients sains pourrait permettre de mieux comprendre l'implication de la cavité buccale dans le vieillissement pathologique. Il sera intéressant de voir ce que découvriront les futures études sur le sujet, avec davantage de temps, de moyens et de patients inclus.

Conclusion

L'accroissement ininterrompu de l'espérance de vie ces dernières décennies a provoqué un vieillissement démographique sans précédent. L'explosion du nombre de personnes âgées pose des défis sociétaux majeurs, tant dans la prise en charge que dans la prévention des pathologies chroniques et de la dépendance.

Le rôle du microbiote oral est de mieux en mieux connu, et son impact sur la santé semble aujourd'hui évident, bien que les mécanismes à l'œuvre soient encore majoritairement incompris. Si vieillir est inéluctable, vieillir en bonne santé est possible. La plupart des études s'accordent à dire que malgré une prévalence augmentée de la plupart des pathologies chez la personne âgée, elles entrent en réalité dans le cadre d'un vieillissement pathologique évitable.

Notre étude s'inscrit dans cette démarche de santé publique. Une meilleure compréhension du rôle du microbiote oral dans la survenue d'un vieillissement pathologique permettrait aux chirurgiens-dentistes, à l'échelle bucco-dentaire, d'améliorer l'état de santé de la population en tendant vers une trajectoire de vieillissement physiologique. Les résultats vont dans le sens d'une augmentation des pathologies bucco-dentaires et d'une modification du microbiote oral avec l'âge, bien que la faible taille de l'échantillon ne permette pas une significativité suffisante dans la plupart des cas. Les résultats préliminaires exposés dans ce travail ne représentent qu'un début enthousiasmant dans l'exploration du lien microbiote oral-vieillessement, dont l'élucidation des mécanismes constitue une piste très intéressante dans l'élaboration de nouvelles thérapeutiques.

Signature du Président du Jury

Pr Jean-Noël VERGNES



Signature du Directeur de Thèse

Dr Matthieu MINTY



Bibliographie

1. Kontis V, Bennett JE, Mathers CD, Li G, Foreman K, Ezzati M. Future life expectancy in 35 industrialised countries: projections with a Bayesian model ensemble. *Lancet Lond Engl.* 1 avr 2017;389(10076):1323-35.
2. Meyer AC, Drefahl S, Ahlbom A, Lambe M, Modig K. Trends in life expectancy: did the gap between the healthy and the ill widen or close? *BMC Med.* 20 mars 2020;18(1):41.
3. Hayes W, Sahu S. The Human Microbiome: History and Future: Microbiome. *J Pharm Pharm Sci.* 27 oct 2020;23:406-11.
4. Liu X, Zou L, Nie C, Qin Y, Tong X, Wang J, et al. Mendelian randomization analyses reveal causal relationships between the human microbiome and longevity. *Sci Rep.* 29 mars 2023;13(1):5127.
5. Hou K, Wu ZX, Chen XY, Wang JQ, Zhang D, Xiao C, et al. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 23 avr 2022;7(1):135.
6. Sebastián Domingo JJ, Sánchez Sánchez C. From the intestinal flora to the microbiome. *Rev Esp Enferm Dig.* janv 2018;110(1):51-6.
7. A synopsis on aging—Theories, mechanisms and future prospects - ScienceDirect [Internet]. [cité 16 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect-com-s.docadis.univ-tlse3.fr/science/article/pii/S1568163716300848?via%3Dihub>
8. Chatterjee N, Walker GC. Mechanisms of DNA damage, repair, and mutagenesis. *Environ Mol Mutagen.* juin 2017;58(5):235-63.
9. da Silva PFL, Schumacher B. Principles of the Molecular and Cellular Mechanisms of Aging. *J Invest Dermatol.* avr 2021;141(4S):951-60.
10. Zhu Y, Liu X, Ding X, Wang F, Geng X. Telomere and its role in the aging pathways: telomere shortening, cell senescence and mitochondria dysfunction. *Biogerontology.* févr 2019;20(1):1-16.
11. Lopes-Paciencia S, Saint-Germain E, Rowell MC, Ruiz AF, Kalegari P, Ferbeyre G. The senescence-associated secretory phenotype and its regulation. *Cytokine.* mai 2019;117:15-22.
12. Miwa S, Kashyap S, Chini E, von Zglinicki T. Mitochondrial dysfunction in cell senescence and aging. *J Clin Invest.* 1 juill 2022;132(13):e158447.
13. Tower J. Programmed cell death in aging. *Ageing Res Rev.* sept 2015;23(Pt A):90-100.
14. Dziechciaż M, Filip R. Biological psychological and social determinants of old age: bio-psycho-social aspects of human aging. *Ann Agric Environ Med AAEM.* 2014;21(4):835-8.
15. Harada CN, Natelson Love MC, Triebel KL. Normal cognitive aging. *Clin Geriatr Med.* nov 2013;29(4):737-52.
16. Lamster IB, Asadourian L, Del Carmen T, Friedman PK. The aging mouth: differentiating normal aging from disease. *Periodontol 2000.* oct 2016;72(1):96-107.
17. Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, Turrone F, Mahony J, et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev MMBR.* déc 2017;81(4):e00036-17.
18. Sakkas H, Bozidis P, Touzios C, Kolios D, Athanasiou G, Athanasopoulou E, et al. Nutritional Status and the Influence of the Vegan Diet on the Gut Microbiota and Human Health. *Med Kaunas Lith.* 22 févr 2020;56(2):88.
19. Campaniello D, Corbo MR, Sinigaglia M, Speranza B, Racioppo A, Altieri C, et al. How Diet and Physical Activity Modulate Gut Microbiota: Evidence, and Perspectives. *Nutrients.* 14 juin 2022;14(12):2456.

20. Paoli A, Mancin L, Bianco A, Thomas E, Mota JF, Piccini F. Ketogenic Diet and Microbiota: Friends or Enemies? *Genes*. 15 juill 2019;10(7):534.
21. Losno EA, Sieferle K, Perez-Cueto FJA, Ritz C. Vegan Diet and the Gut Microbiota Composition in Healthy Adults. *Nutrients*. 13 juill 2021;13(7):2402.
22. Ramirez J, Guarner F, Bustos Fernandez L, Maruy A, Sdepanian VL, Cohen H. Antibiotics as Major Disruptors of Gut Microbiota. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:572912.
23. Frankiensztajn LM, Elliott E, Koren O. The microbiota and the hypothalamus-pituitary-adrenocortical (HPA) axis, implications for anxiety and stress disorders. *Curr Opin Neurobiol*. juin 2020;62:76-82.
24. Xu C, Zhu H, Qiu P. Aging progression of human gut microbiota. *BMC Microbiol*. 28 oct 2019;19(1):236.
25. DiGiulio DB, Callahan BJ, McMurdie PJ, Costello EK, Lyell DJ, Robaczewska A, et al. Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1 sept 2015;112(35):11060-5.
26. Wieërs G, Belkhir L, Enaud R, Leclercq S, Philippart de Foy JM, Dequenue I, et al. How Probiotics Affect the Microbiota. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9:454.
27. Chang CJ, Lin TL, Tsai YL, Wu TR, Lai WF, Lu CC, et al. Next generation probiotics in disease amelioration. *J Food Drug Anal*. juill 2019;27(3):615-22.
28. Yadav MK, Kumari I, Singh B, Sharma KK, Tiwari SK. Probiotics, prebiotics and synbiotics: Safe options for next-generation therapeutics. *Appl Microbiol Biotechnol*. janv 2022;106(2):505-21.
29. Bai X, Wei H, Liu W, Coker OO, Gou H, Liu C, et al. Cigarette smoke promotes colorectal cancer through modulation of gut microbiota and related metabolites. *Gut*. déc 2022;71(12):2439-50.
30. Engen PA, Green SJ, Voigt RM, Forsyth CB, Keshavarzian A. The Gastrointestinal Microbiome: Alcohol Effects on the Composition of Intestinal Microbiota. *Alcohol Res Curr Rev*. 2015;37(2):223-36.
31. Ramírez V, González-Palacios P, Baca MA, González-Domenech PJ, Fernández-Cabezas M, Álvarez-Cubero MJ, et al. Effect of exposure to endocrine disrupting chemicals in obesity and neurodevelopment: The genetic and microbiota link. *Sci Total Environ*. 15 déc 2022;852:158219.
32. El-Sayed A, Aleya L, Kamel M. Microbiota's role in health and diseases. *Environ Sci Pollut Res Int*. juill 2021;28(28):36967-83.
33. Mayer EA, Nance K, Chen S. The Gut-Brain Axis. *Annu Rev Med*. 27 janv 2022;73:439-53.
34. Arweiler NB, Netuschil L. The Oral Microbiota. *Adv Exp Med Biol*. 2016;902:45-60.
35. Willis JR, Gabaldón T. The Human Oral Microbiome in Health and Disease: From Sequences to Ecosystems. *Microorganisms*. 23 févr 2020;8(2):308.
36. Gao L, Xu T, Huang G, Jiang S, Gu Y, Chen F. Oral microbiomes: more and more importance in oral cavity and whole body. *Protein Cell*. mai 2018;9(5):488-500.
37. Marsh PD, Do T, Beighton D, Devine DA. Influence of saliva on the oral microbiota. *Periodontol 2000*. févr 2016;70(1):80-92.
38. Tanasiewicz M, Hildebrandt T, Obersztyn I. Xerostomia of Various Etiologies: A Review of the Literature. *Adv Clin Exp Med Off Organ Wroclaw Med Univ*. 2016;25(1):199-206.
39. Hyposalivation and Xerostomia: Etiology, Complications, and Medical Management - PubMed [Internet]. [cité 1 mai 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov-s.docadis.univ-tlse3.fr/27040294/>
40. Kopra E, Lahdentausta L, Pietiäinen M, Buhlin K, Mäntylä P, Hörkö S, et al. Sys-

temic Antibiotics Influence Periodontal Parameters and Oral Microbiota, But Not Serological Markers. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:774665.

41. Lopes JP, Lionakis MS. Pathogenesis and virulence of *Candida albicans*. *Virulence.* déc 2022;13(1):89-121.
42. do Amaral GCLS, Hassan MA, Sloniak MC, Pannuti CM, Romito GA, Villar CC. Effects of antimicrobial mouthwashes on the human oral microbiome: Systematic review of controlled clinical trials. *Int J Dent Hyg.* févr 2023;21(1):128-40.
43. Lamont RJ, Koo H, Hajishengallis G. The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. *Nat Rev Microbiol.* déc 2018;16(12):745-59.
44. Kato T, Yamazaki K, Nakajima M, Date Y, Kikuchi J, Hase K, et al. Oral Administration of *Porphyromonas gingivalis* Alters the Gut Microbiome and Serum Metabolome. *mSphere.* 17 oct 2018;3(5):e00460-18.
45. Minty M, Canceil T, Serino M, Burcelin R, Tercé F, Blasco-Baque V. Oral microbiota-induced periodontitis: a new risk factor of metabolic diseases. *Rev Endocr Metab Disord.* déc 2019;20(4):449-59.
46. Contaldo M, Fusco A, Stiuso P, Lama S, Gravina AG, Itró A, et al. Oral Microbiota and Salivary Levels of Oral Pathogens in Gastro-Intestinal Diseases: Current Knowledge and Exploratory Study. *Microorganisms.* 14 mai 2021;9(5):1064.
47. Peng X, Cheng L, You Y, Tang C, Ren B, Li Y, et al. Oral microbiota in human systematic diseases. *Int J Oral Sci.* 2 mars 2022;14(1):14.
48. Maitre Y, Micheneau P, Delpierre A, Mahalli R, Guerin M, Amador G, et al. Did the Brain and Oral Microbiota Talk to Each Other? A Review of the Literature. *J Clin Med.* 28 nov 2020;9(12):3876.
49. Narengaowa null, Kong W, Lan F, Awan UF, Qing H, Ni J. The Oral-Gut-Brain AXIS: The Influence of Microbes in Alzheimer's Disease. *Front Cell Neurosci.* 2021;15:633735.
50. Esberg A, Johansson L, Johansson I, Dahlqvist SR. Oral Microbiota Identifies Patients in Early Onset Rheumatoid Arthritis. *Microorganisms.* 3 août 2021;9(8):1657.
51. Hernández-Ruiz P, González-Pacheco H, Amezcua-Guerra LM, Aguirre-García MM. Relación entre la disbiosis de la microbiota oral y la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. *Arch Cardiol Mex.* 2022;92(3):371-6.
52. Nazir M, Al-Ansari A, Al-Khalifa K, Alhareky M, Gaffar B, Almas K. Global Prevalence of Periodontal Disease and Lack of Its Surveillance. *Sci World J.* 28 mai 2020;2020:2146160.
53. Mendes L, Azevedo NF, Felino A, Pinto MG. Relationship between invasion of the periodontium by periodontal pathogens and periodontal disease: a systematic review. *Virulence.* 5 févr 2015;6(3):208-15.
54. Frencken JE, Sharma P, Stenhouse L, Green D, Lavery D, Dietrich T. Global epidemiology of dental caries and severe periodontitis - a comprehensive review. *J Clin Periodontol.* mars 2017;44 Suppl 18:S94-105.

Table des illustrations

Liste des figures

Figure 1 : Les différents microbiotes du corps humain et les principales espèces bactériennes qui les composent

Figure 2 : Facteurs influençant la composition du microbiote intestinal de l'enfant

Figure 3 : Variation d'abondance et de diversité des espèces bactériennes du microbiote intestinal après antibiothérapie

Figure 4 : Évolution des populations de *Lactobacillus* et *Prevotella* en fonction de l'âge

Figure 5 : Illustration des interactions bidirectionnelles microbiote-intestin-cerveau

Figure 6 : Facteurs influençant l'inflammation chronique associée au microbiote, à l'état physiologique et pathologique

Figure 7 : Contribution des dysbioses à diverses pathologies systémiques

Figure 8 : Évolution du nombre de publications sur Pubmed contenant le mot-clef « oral microbiota » en fonction du temps

Figure 9 : Illustration des différents microbiomes de la cavité buccale

Figure 10 : Matériel pour le prélèvement salivaire

Figure 11 : Matériel pour le prélèvement de la flore bactérienne parodontale

Figure 12 : Processus de dilution successifs des échantillons à l'aide d'une pipette

Figure 13 : Comparaison des moyennes du niveau d'étude dans les deux sous-groupes

Figure 14 : Boxplot du nombre de bactéries salivaires et parodontales en UFC selon l'âge (0= >50 ans, 1= <50ans)

Figure 15 : Comparaison de la moyenne de l'indice CPITN dans les deux sous-groupes de l'étude

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Détail des données collectées par tranche d'âge et explication des méthodes de recueil

Tableau 2 : Analyse des paramètres généraux du questionnaire hygiéno-diététique des patients BUCCO-AGE

Tableau 3 : Analyse des habitudes liées à la santé bucco-dentaire des patients BUCCO-AGE

Tableau 4 : Nombre de bactéries comptées dans les échantillons salivaires et parodontaux

Tableau 5 : Analyse des données recueillies lors de l'examen clinique des patients BUCCO-AGE

Tableau 6 : Analyse comparative des paramètres généraux du questionnaire hygiéno-diététique des patients BUCCO-AGE selon leur âge

Tableau 7 : Analyse comparative des habitudes liées à la santé bucco-dentaire des patients BUCCO-AGE selon leur âge

Tableau 8 : Nombre de bactéries comptées dans les échantillons salivaires et parodontaux comparé par tranche d'âge

Tableau 9 : Analyse comparative des données recueillies lors de l'examen clinique des patients BUCCO-AGE selon l'âge

Tableau 10 : Analyse comparative des données du questionnaire « qualité de vie » des patients BUCCO-AGE selon l'âge

Annexes

QUESTIONNAIRE sur les habitudes hygiéno-diététiques et bucco-dentaires

Etiquette Patient (à coller) :

Numéro d'anonymat :

Partie 1 : RENSEIGNEMENTS CONCERNANT LE PATIENT

- Date de naissance : |_|_| | |_|_| | |_|_| (jj mm aa)
- Pays de naissance : Nationalité :
- Sexe : Femme Homme
- Quel est votre taille (cm) : Et votre poids (kg) :

- Quel est votre niveau d'étude ?
 Primaire Collège/CAP/BEP Lycée Bac Bac+1à+3 Bac ≥+4

- Profession ?

- Pratiquez-vous une activité physique :
Si oui, laquelle :
Combien de fois par semaine ?

- Fumez-vous ? Oui Non
Si oui depuis combien de temps :
Et combien de cigarettes par jour :

- Fumez-vous uniquement du tabac ? Oui Non
- Fumez-vous du cannabis ? Oui Non
- Utilisez-vous la cigarette électronique ? Oui Non

- Présentez-vous des allergies ? Oui Non

Si oui, lesquelles :

.....
.....
.....

- Date de votre dernière visite chez le Chirurgien-dentiste ? |__|__| |__|__| (mm aa)

Raison de cette visite :.....

- Quelle est en moyenne votre fréquence de consultation chez le chirurgien-dentiste ?

Moins d'une fois tous les deux ans 1 fois tous les 2ans 1 fois par an
Au moins 2 fois par an

- Allez-vous chez le dentiste alors que vous n'avez pas mal (simple visite de contrôle) ?

Oui Non

- Êtes- vous à l'aise lorsque vous êtes assis sur le fauteuil dentaire ou dans la salle d'attente ?

Oui Non

- Bénéficiez-vous d'une mutuelle complémentaire : Oui Non

- Date de la dernière prise d'antibiotiques?

|__|__| |__|__| (mm aa)

Pour quelle raison ?

.....
.....

- Évaluation du stress : 0 pas du tout de stress et 10 stress absolu (entourez votre réponse)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Partie 2 : QUESTIONNAIRE SANTÉ ORALE

- **Quand vous brossez-vous les dents ?**

Jamais Tous les mois Toutes les semaines Une fois par jour
Au moins deux fois par jour Au moins trois fois par jour

- **Combien de temps vous brossez vous les dents ?**

Moins de 30 secondes Entre 30 secondes et 1 minute Entre 1 minute et 2 minutes
Plus de 2 minutes

- **Quel(s) moment(s) de la journée ?**

Matin Midi Soir Aléatoire

- **Quel type de brosse à dents ?**

Plutôt souple Rigide Electrique

- **Décrivez votre mode de brossage ?**

.....
.....

- **Quelle est votre fréquence d'utilisation du fil dentaire ?**

Jamais Tous les mois Toutes les semaines Une fois par jour
Au moins deux fois par jour

- **Quelle est votre fréquence d'utilisation du bain de bouche :**

Jamais Tous les mois Toutes les semaines Une fois par jour
Au moins deux fois par jour

Si oui quel produit utilisez-vous ?.....

- **Quelle est votre fréquence d'utilisation des brossettes inter-dentaires ?**

Jamais Tous les mois Toutes les semaines Une fois par jour

Au moins deux fois par jour

- **Vous sentez vous assez informé sur les mesures d'hygiène bucco-dentaire ?**

Oui Non

- **Pour vous, est-ce important d'avoir une bonne hygiène bucco-dentaire ?**

Oui Non

Pourquoi ?.....
.....
.....

Partie 3 : QUESTIONNAIRE ALIMENTAIRE

- **Lieu de prise des repas :**

Petit déjeuner :

Midi :

Soir :

- **Dans une journée, combien de repas faites-vous ?**

Aucun Un par jour Deux par jour Trois par jour Plus de trois par jour

- **Quelle est la durée moyenne d'un repas? |__| |__| (hh mm)**

- **Consommez-vous des compléments alimentaires, probiotiques, ou vitaminés ?**

Plusieurs fois par jour Une fois par jour Plusieurs fois par semaine

Une à deux fois par mois Jamais

Si oui lesquels :

- **Consommez-vous des compléments énergétiques (boissons, barre...) ?**

Plusieurs fois par jour Une fois par jour Plusieurs fois par semaine

Une à deux fois par mois Jamais

Si oui lesquels :

- **Consommez-vous des boissons énergétiques ?**

Plusieurs fois par jour Une fois par jour Plusieurs fois par semaine

Une à deux fois par mois Jamais

Si oui lesquelles :

- **Combien faites-vous de collations par jour ?**

Aucune Une fois par jour Plusieurs fois par jour

- **Avez-vous essayé de perdre du poids récemment ?** Oui Non

Si oui dans quel but :

Combien de fois par semaine mangez-vous ? (Cochez la case correspondante, une par ligne)

	Plusieurs fois par jour	Une fois par jour	Plusieurs fois par semaine	Une à deux fois par mois	Jamais
Du pain, des biscottes ou des céréales « spéciales petit déjeuner »					
Féculents (riz, pâtes, semoule, pommes de terre)					
Légumes secs Fruits secs					
Autres légumes					
Fruits (y compris jus de fruits pur jus 100%)					
Produits laitiers (yaourt, lait, fromage)					
Viande, œufs					
Poisson ou autre produits issus de la pêche					
Plats prêts à consommer (surgelés, frais ou en conserves)					
Produits sucrés (viennoiseries, biscuits, pâtisseries, barres chocolatées)					
Biscuits apéritifs, chips ou biscuits de goûter					
Boissons sucrés (sodas, jus de fruits, sirop...)					
Boissons alcoolisées (vins, bières, alcools forts, cocktails)					
Frites ou aliments frits					
Gratins, plats en sauce					
Pizzas, Quiches					
Fast-food					

- **Direz-vous que vous arrivez à suivre la recommandation de consommation de 5 fruits et légumes par jour ?**

Oui Non

- **Avez-vous déjà connu des épisodes de boulimie ?**

Oui actuellement Par le passé Non jamais

Partie 4 : Questionnaire qualité de vie orale et générale

Questionnaire GOHAI : qualité de vie orale

Au cours des 3 derniers mois, et en raison de votre état de santé bucco-dentaire :

Entourez la réponse de votre choix, une par ligne

	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
1- Avez-vous limité la quantité ou le genre d'aliments que vous mangez en raison de problèmes avec vos dents ou vos appareils dentaires ?	1	2	3	4	5
2- Avez-vous eu des difficultés pour mordre ou mastiquer certains aliments durs tels que de la viande ou une pomme ?	1	2	3	4	5
3- Avez-vous pu avaler confortablement ?	1	2	3	4	5
4- Vos dents ou vos appareils dentaires vous ont-ils empêché de parler comme vous le vouliez ?	1	2	3	4	5
5- Avez-vous pu manger de tout (sans ressentir une sensation d'inconfort) ?	1	2	3	4	5
6- Avez-vous limité vos contacts avec les gens à cause de l'état de vos dents ou de vos appareils dentaires ?	1	2	3	4	5

Au cours des 3 derniers mois, et en raison de votre état de santé bucco-dentaire :

Entourez la réponse de votre choix, une par ligne

	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
7- Avez-vous été satisfait(e) ou content(e) de l'aspect de vos dents, de vos gencives ou de vos appareils dentaires ?	1	2	3	4	5
8- Avez-vous pris un (des) médicament(s) pour soulager la douleur ou un sentiment d'inconfort dans votre bouche ?	1	2	3	4	5
9- Vos problèmes de dents, de gencive ou d'appareil dentaire vous ont-ils inquiété(e) ou préoccupé(e)?	1	2	3	4	5
10- Vous êtes-vous senti(e) gêné(e) ou mal à l'aise à cause de problèmes avec vos dents, vos gencives ou vos appareils dentaires?	1	2	3	4	5
11- Avez-vous éprouvé de l'embarras pour manger devant les autres à cause de problèmes avec vos dents ou vos appareils dentaires?	1	2	3	4	5
12- Vos dents ou vos gencives ont-elles été sensibles au froid, au chaud ou aux aliments sucrés?	1	2	3	4	5

VEUILLEZ VERIFIER QUE VOUS AVEZ BIEN FOURNI UNE REPONSE POUR CHACUNE DES QUESTIONS.

MERCI DE VOTRE COLLABORATION.

Nous aimerions savoir dans quelle mesure votre santé est bonne ou mauvaise AUJOURD'HUI.

Cette échelle est numérotée de 0 à 100.

100 correspond à la meilleure santé que vous puissiez imaginer.

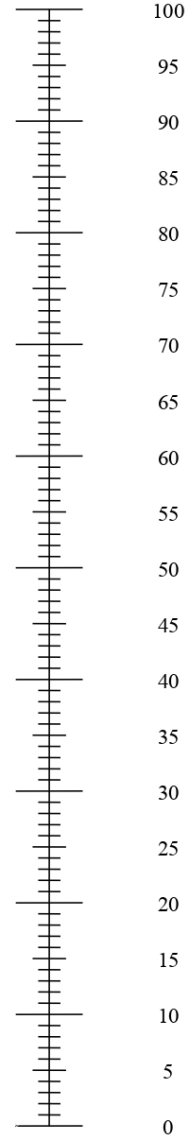
0 correspond à la pire santé que vous puissiez imaginer.

Veillez faire une croix (X) sur l'échelle afin d'indiquer votre état de santé AUJOURD'HUI.

Maintenant, veuillez noter dans la case ci-dessous le chiffre que vous avez coché sur l'échelle.

VOTRE SANTÉ AUJOURD'HUI =

La meilleure
santé que vous
puissiez imaginer



La pire
santé que vous
puissiez

EXAMEN BUCCO DENTAIRE

ARCADE MAXILLAIRE : (cocher les cases sauf pour profondeur au sondage mettre la valeur)

	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
Dent absente														
Obturation														
Carie														
Plaque dentaire														
Saignement gingival														
Profondeur de sondage														
Saignement au sondage														

ARCADE MANDIBULAIRE : (cocher les cases sauf pour profondeur au sondage mettre la valeur)

	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37
Dent absente														
Obturation														
Carie														
Plaque dentaire														
Saignement gingival														
Profondeur de sondage														
Saignement au sondage														

Indice CAO =

Indice de plaque (nb de dents avec plaque/ nb total de dents) (%) :

- Faible (≤10%) Modéré (10-50%) Important (>50%)

Indice de saignement gingival (nb de dents avec saignement/nb total de dents) (%) :

Indice de saignement au sondage (nb de dents avec saignement au sondage / nb total de dents) (%) :

DIAGNOSTIC PARODONTAL : (indice CPITN). (0=RAS, 1-2 = gingivite, présence plaque/tartre, 3 = parodontite avec poches =4 ou 5mm, 4=parodontite avec présence poche ≥ 6mm)

- CPITN 0 CPITN 1-2 CPITN 3 CPITN 4

Présence de prothèse amovible :

- 0 1 arcade 2 arcades

Suivi par dentiste traitant ? Oui Non Si oui Nom du Dentiste ?.....

Nécessité de soins dentaires: Oui Non

Si oui : Extraction OC-ENDO Détartrage PEC PARO Prothèse

Auteur : Martin BARNIER
Soutenance : Toulouse, le 23 juin 2023

Thèse n° 3059

**BUCCO-AGE : EXPLORATION DES RELATIONS ENTRE MICROBIOTE ORAL
ET VIEILLISSEMENT AU TRAVERS D'UNE ETUDE DESCRIPTIVE**

RÉSUMÉ : La population mondiale vieillit de plus en plus, ce qui pose des défis colossaux en termes de prévention et de prise en charge des maladies chroniques et de la dépendance. En parallèle, le rôle du microbiote dans la santé est de mieux en mieux connu. Néanmoins, les études se sont jusqu'alors principalement concentrées sur le microbiote intestinal, laissant le microbiote oral encore relativement méconnu. Après avoir résumé l'état des connaissances actuelles sur le microbiote, nous présenterons les résultats préliminaires de l'étude Bucco-Age, qui cherche à mesurer l'évolution du microbiote oral avec l'âge, et son éventuelle contribution à un vieillissement pathologique. Malgré un petit échantillon, ces premières données vont dans le sens d'une augmentation de la quantité de bactéries parodontales avec le vieillissement, ainsi qu'une augmentation de la prévalence de parodontopathies. De plus amples investigations sont nécessaires afin d'obtenir des résultats plus significatifs.

ENGLISH TITLE :

**BUCCO-AGE : EXPLORING THE LINKS BETWEEN ORAL MICROBIOTA
AND AGING THROUGH A DESCRIPTIVE STUDY**

ABSTRACT : The world population is getting older and older, which brings enormous challenges in terms of prevention and management of chronic diseases and dependency. At the same time, the role of the microbiota in health is better and better known. Nevertheless, studies have so far mainly focused on the intestinal microbiota, leaving the oral microbiota still relatively unknown. After summarizing the state of current knowledge on the microbiota, we will present the preliminary results of the Bucco-Age study, which seeks to measure the evolution of the oral microbiota with age, and its possible contribution to pathological aging. Despite a small sample, these initial data support an increase in the amount of periodontal bacteria with aging, as well as an increase in the prevalence of periodontal diseases. Further investigations are needed to obtain more meaningful results.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : ODONTOLOGIE

MOTS-CLEFS : microbiota, oral microbiota, aging, descriptive study

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de Santé
Département d'Odontologie
3 chemin des Maraîchers, 31062 Toulouse Cedex

DIRECTEUR DE THESE : Dr Matthieu MINTY