UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2017 Thèse N° 2017 TOU3 3054

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement

par

Inessa TIMOFEEVA

le 18 juillet 2017

LA SANTE BUCCO-DENTAIRE ET PARODONTALE DES FEMMES ENCEINTES AU PREMIER TRIMESTRE : Etude PERISCOPE.

Directrice de thèse : Pr. Cathy NABET
Co-directrice : Dr. Sara LAURENCIN-DALICIEUX

JURY

Président :	Pr. Cathy NABET
1er assesseur :	Dr. Pierre - Pascal POULET
2ème assesseur :	Dr. Sara LAURENCIN-DALICIEUX
3ème assesseur :	Dr. Jean-Noël VERGNES

UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER Université de Toulouse

UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE

Faculté de Chirurgie Dentaire

➔ DIRECTION

DOYEN
Mr Philippe POMAR

ASSESSEUR DU DOYEN
Mme Sabine JONIOT

CHARGÉS DE MISSION
Mr Karim NASR
Mme Emmanuelle NOIRRIT-ESCLASSAN

PRÉSIDENTE DU COMITÉ SCIENTIFIQUE
Mme Anne-Marie GRIMOUD

RESPONSABLE ADMINISTRATIF
Mme Muriel VERDAGUER

➔ HONORARIAT

DOYENS HONORAIRES
Mr Jean LAGARRIGUE +
Mr Jean-Philippe LODTER
Mr Gérard PALOUDIER
Mr Michel SIXOU
Mr Henri SOULET

➔ ÉMÉRITAT

Mr Damien DURAN
Mme Geneviève GRÉGOIRE
Mr Gérard PALOUDIER

➔ PERSONNEL ENSEIGNANT

56.01 PÉDODONTIE

Chef de la sous-section :	***Mme BAILLEUL-FORESTIER***
Professeurs d'Université :	Mme BAILLEUL-FORESTIER, Mr VAYSSE
Maîtres de Conférences :	Mme NOIRRIT-ESCLASSAN, Mme VALERA
Assistants :	Mme DARIES, Mr MARTY,
Adjoint d'Enseignement :	Mr. DOMINE, Mme BROUTIN,

56.02 ORTHOPÉDIE DENTO-FACIALE

Chef de la sous-section :	***Mr BARON***
Maîtres de Conférences :	Mr BARON, Mme LODTER, Mme MARCHAL-SIXOU, Mr ROTENBERG,
Assistants :	Mme GABAY-FARUCH, Mme YAN-VERGNES

56.03 PRÉVENTION, ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, ODONTOLOGIE LÉGALE

Chef de la sous-section :	***Mr HAMEL***
Professeurs d'Université :	Mme NABET, Mr SIXOU
Maîtres de Conférences :	Mr HAMEL, Mr VERGNES
Assistant:	Mlle. BARON,
Adjoints d'Enseignement :	Mr. DURAND, Mr. PARAYRE, Mr. ROSENZWEIG

57.01 PARODONTOLOGIE

Chef de la sous-section : ***Mr BARTHET***
Maîtres de Conférences : Mr BARTHET, Mme DALICIEUX-LAURENCIN
Assistants: Mr. RIMBERT, Mr. ANDUZE-ACHER
Adjoints d'Enseignement : Mr. CALVO, Mr. LAFFORGUE, Mr SANCIER, Mr BARRE, Mme KADDECH, Mme VINEL

57.02 CHIRURGIE BUCCALE, PATHOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE, ANESTHÉSIOLOGIE ET RÉANIMATION

Chef de la sous-section : ***Mr COURTOIS***
Maîtres de Conférences : Mr CAMPAN, Mr COURTOIS, Mme COUSTY
Assistants : Mme CROS, Mme COSTA-MENDES
Assistant Associé : Mr DAUZAT,
Adjoints d'Enseignement : Mr FAUXPOINT, Mr L'HOMME, Mme LABADIE

57.03 SCIENCES BIOLOGIQUES (BIOCHIMIE, IMMUNOLOGIE, HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE. GÉNÉTIQUE, ANATOMIE PATHOLOGIQUE, BACTÉRIOLOGIE, PHARMACOLOGIE

Chef de la sous-section : ***Mr POULET***
Professeur d'Université : Mr KEMOUN
Maîtres de Conférences : Mme GRIMOUD, Mr POULET, Mr BLASCO-BAQUE
Assistants : Mr BARRAGUÉ, Mme DUBOSC, Mr LEMAITRE,
Adjoints d'Enseignement : Mr SIGNAT, Mr PUISSOCHET, Mr FRANC

58.01 ODONTOLOGIE CONSERVATRICE, ENDODONTIE

Chef de la sous-section : ***Mr DIEMER***
Professeur d'Université : Mr DIEMER
Maîtres de Conférences : Mr GUIGNES, Mme GURGEL-GEORGELIN, Mme MARET-COMTESSE
Assistants : Mr BONIN, Mr BUORO, Mme. RAPP, Mr. MOURLAN, Mme PECQUEUR, Mr DUCASSE
Adjoints d'Enseignement : Mr. BALGUERIE, Mr. ELBEZE, Mr. MALLET, Mr. FISSE

58.02 PROTHÈSES (PROTHÈSE CONJOINTE, PROTHÈSE ADJOINTE PARTIELLE, PROTHÈSE COMPLÈTE, PROTHÈSE MAXILLO-FACIALE)

Chef de la sous-section : ***Mr CHAMPION***
Professeurs d'Université : Mr ARMAND, Mr POMAR
Maîtres de Conférences : Mr CHAMPION, Mr ESCLASSAN, Mme VIGARIOS, Mr. DESTRUHAUT
Assistants: Mr. EMONET-DENAND, Mr. KNAFO, Mme. SELVA, Mme. ROSCA, Mr. LEMAGNER
Adjoints d'Enseignement : Mr. BOGHANIM, Mr. FLORENTIN, Mr. FOLCH, Mr. GHRENASSIA, Mme. LACOSTE-FERRE, Mr. POGEANT, Mr. RAYNALDY, Mr. GINESTE, Mr. CHAMPION, Mr. LE GAC, Mr. GAYRARD, Mr. COMBADAZOU, Mr. HENNEQUIN

58.03 SCIENCES ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES, OCCLUSODONTIQUES, BIOMATÉRIAUX, BIOPHYSIQUE, RADIOLOGIE

Chef de la sous-section : ***Mme JONIOT***
Maîtres de Conférences : Mme JONIOT, Mr NASR
Assistants: Mr. CANCEILL, Mme. GARNIER, Mr. OSTROWSKI
Adjoints d'Enseignement : Mr AHMED, Mme BAYLE-DELANNÉE, Mme MAGNE, Mr VERGÉ, Mme BOUSQUET, Mr MONSARRAT

L'université Paul Sabatier déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 Mai 1891).

Mise à jour au 03 Avril 2017

REMERCIEMENTS.

A mes enfants, Alissa et Maxime, Vous êtes ma source de vie, je vous dédie ce travail en vous remerciant pour ce bonheur que vous me donnez, pour votre sagesse et votre soutien. Je vous demande pardon pour mes absences et manque de temps chronique depuis ces presque six ans. C'est difficile de tout recommencer mais sachez que tout est possible si on a de la volonté, une famille et de bonnes relations autour de soi. Votre maman - étudiante au carré.

A mon Mari Chéri, Mon cher Philippe, ton amour et ton soutien me sont précieux. Tu as complètement changé ma vie, et nos enfants sont mon plus beau cadeau. Bientôt déjà 10 ans sur ce bateau des aventures que nous avons créé ensemble et sur lequel tu es mon capitaine. Je t'aime et je te remercie pour tout. Ta petite femme.

A ma Chère tante Larissa, même si vous êtes en Russie, je peux vous écrire en français car c'est grâce à vous que j'ai découvert cette belle langue française et l'amour pour la France. Vous êtes mon exemple de femme, à la fois traditionnelle et d'une extrême sagesse, et moderne, ouverte sur l'avenir, entreprenante et avide de tout connaître.

A notre Doyen de la faculté, Monsieur le Professeur Philippe POMAR, Votre accueil et votre soutien m'ont été d'un grand secours. Vos qualités humaines et professionnelles m'ont aidée à surmonter les obstacles qui se sont présentés dans mon cursus atypique, à mon arrivée en France. Veuillez trouver ici l'expression de ma sympathie et de ma profonde considération.

A mes JOSSINET, Je vous aime toutes et tous et je vous remercie de m'avoir fait entrer dans votre « Jossband ». Vous êtes supers. Vous êtes ma deuxième famille. Je vous adore.

A mes Chères et Chers Professeurs de la Faculté de la Chirurgie Dentaire à Toulouse, Merci de m'avoir fait confiance et d'avoir partagé vos connaissances et votre savoir-faire avec moi pendant toutes ces années d'études, merci pour vos encouragements et votre aide dans des situations difficiles. Vous êtes tous des super-professionnel(le)s et je suis fière d'être votre élève.

A tous les Praticiens Hospitaliers et tout le personnel de la faculté et des centres de soins Rangueil et Hôtel Dieu, Le travail avec vous c'est un régal, vous formez une super-équipe et vous m'avez toujours aidée. Je vous en remercie énormément.

A mes super-copains les internes et les DU, Je vous remercie toutes et tous pour votre sympathie, vos conseils, votre énergie vitale. Nous avons créé une bonne équipe et je vous souhaite la réussite, partout. Vous la méritez tous. Gros bises.

A toute l'équipe de service d'échographie et diagnostic prénatal, Pôle Femme Mère Couple, PDV, Je vous suis très reconnaissante pour votre participation et votre sympathie pendant la réalisation de mon travail.

A toutes et tous, mes « anges-gardiens » qui ont croisé mon chemin **en Russie et en France** pour enrichir ma vie et m'apporter de beaux souvenirs. Je vous en suis très reconnaissante.

A mes parents, **Моим родителям**, всех слов будет мало,чтобы отблагодарить вас. Вы дали мне жизнь, выучили меня и научили самостоятельности. Вы помогаете мне во всем и принимаете меня любой с любовью и поддержкой. Очень вас люблю и уважаю. Ваша дочь - путешественница.

Моим Лучшим Подружкам : Юле, Эрике, Ирине, Лене Х, Лене Б, Насте, Жене, Татьяне, Свете, по обе стороны Европы вы со мной, и в радости, и в горести, и помогаете мне во всем. Спасибо вам огромное. Всех вас люблю.

Всем моим близким, друзьям и знакомым, благодаря вам моя жизнь такая интересная и полноценная, и **в России и во Франции**. Я вам за всё очень признательна, и общение с вами - это подарок судьбы.

A notre Président de Jury,

A notre Directrice de Thèse,

Madame le Professeur NABET Cathy

Professeur des Universités, Praticien hospitalier d'Odontologie,

Docteur en Chirurgie Dentaire,

Diplôme d'Etudes Approfondies de Santé Publique – Epidémiologie

Docteur de l'Université Paris XI,

Habilitation à Diriger des Recherches (HDR),

Lauréate de la Faculté de Médecine,

Lauréate de l'Université Paul Sabatier,

Lauréate de l'Académie Nationale de Chirurgie Dentaire.

Vous nous avez fait le grand honneur de diriger cette thèse
et d'accepter la présidence de ce jury.
Nous avons été très touché par votre confiance, votre disponibilité,
vos conseils et votre investissement dans la réalisation de ce travail
et votre bienveillance tout le long de notre parcours d'interne .
Veuillez trouvez ici l'expression de nos sincères remerciements
et de notre profond respect.

A notre Jury,

Monsieur le Docteur POULET Pierre-Pascal,

Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier d’Odontologie,

Responsable de la Sous-Section Sciences Biologiques,

Docteur en Chirurgie Dentaire,

Docteur de l'Université Paul Sabatier,

Lauréat de l'Université Paul Sabatier.

Nous vous remercions de nous faire l’honneur de siéger à notre jury de thèse.

Votre compétence et votre enthousiasme ainsi que votre bonne humeur nous ont beaucoup aidé tout au long de notre parcours en tant qu’étudiante et interne.

Veuillez trouver ici l’expression de notre plus grand respect et de notre sincère gratitude.

A notre Jury,

A notre co-directrice de thèse,

Madame le Docteur LAURENCIN-DALICIEUX Sara

Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,

Docteur en Chirurgie Dentaire,

Docteur de l'Université Paul Sabatier,

Diplôme Universitaire de Parodontologie.

Nous vous remercions très chaleureusement d'avoir accepté de co-diriger ce travail et de participer à notre jury de thèse.

Vous êtes parmi les premières personnes rencontrées à notre arrivée à la faculté.

Nous avons apprécié la rigueur, la clarté de votre enseignement ainsi que vos qualités humaines et votre volonté de partager votre savoir-faire avec les étudiants, les internes et les confrères.

Votre aide à la préparation de notre première communication orale au congrès SFPIO nous a été précieuse.

Que ce travail soit le témoignage de notre gratitude et de notre profonde considération.

A notre Jury,

Monsieur le Docteur VERGNES Jean - Noel,

Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,

Docteur en Epidémiologie,

Docteur en Chirurgie Dentaire,

Professeur associé, Oral Health and Society Division, Université McGill–Montréal, Québec–Canada,

Maîtrise de Sciences Biologiques et Médicales,

Master 2 Recherche – Epidémiologie clinique,

Diplôme d'Université de Recherche Clinique Odontologique,

Lauréat de l'Université Paul Sabatier.

Nous vous remercions de nous faire l'honneur de siéger à notre jury de thèse.
Tout au long de nos études nous avons pu admirer
votre passion pour la recherche et votre empathie envers vos patients.
Nous vous remercions pour votre disponibilité, vos conseils et votre aide à trouver
des solutions pour nous faire avancer dans notre travail.
Cette thèse est le témoignage de notre grand respect.

Table des matières :

Pages

1. **Introduction.** 12
2. **Justification scientifique et problématique.** 13
   2.1. Etat actuel des connaissances. 13
      2.1.1. Prévalence de la maladie carieuse et de ses complications chez les femmes enceintes. 13
      2.1.2. Les maladies parodontales (gingivite et parodontite) pendant la grossesse et leurs conséquences sur l'organisme. 14
      2.1.3. La pré-éclampsie (PE) et sa prise en charge actuelle selon les bonnes pratiques cliniques. 17
      2.1.4. Effet de l'aspirine sur le parodonte. 20
      2.1.5. Liens entre maladies parodontales et complications de la grossesse. 23
   2.2. Hypothèses de la recherche. 26

Etude « PERISCOPE ».

3. **Objectifs de l'étude**. 28
4. **Conception de la recherche**. 28
5. **Critères d'éligibilité**. 29
   5.1. Critères d'inclusion. 29
   5.2. Critères de non-inclusion. 29
6. **Critères d'évaluation.** 30
   6.1. Critère de jugement principal. 30
   6.2. Critères de jugement secondaires. 32
      6.2.1. Etat dentaire.
      6.2.2. Indice parodontal communautaire et de besoins de traitement (CPITN). 34
      6.2.3. Pré-Éclampsie. 34
      6.2.4. Autres facteurs relevés. 35
7. **Procédure de la recherche**. 35
   7.1. Examen bucco-dentaire. 38
   7.2. Examen parodontal. 38
8. **Déroulement de l'étude**. 39
9. **Analyses statistiques**. 40
10. **Considérations éthiques et réglementaires**. 41

11. **Retombées attendues**. 41

12. **Traitement des données et conservation des documents et des données relatifs à l'etude**. 42

13. **Règles relatives à la publication**. 42

14. **Présentation des résultats intermédiaires de PERISCOPE.** 43

15. **Discussion et conclusion.** 49

16. A**nnexes.** 51

16.1. Groupe PERISCOPE. 51

16.2. Fiche d'information pour la patiente et de non-opposition. 52

16.3. Cahier d'observation - CRF. 54

Liste des abréviations. 67

Table des illustrations. 68

Bibliographie. 69

1. Introduction.

Pendant la grossesse l'augmentation de la concentration plasmatique en hormones sexuelles stéroïdiennes a un impact sur l'équilibre bucco-dentaire et parodontal. La gingivite gravidique affecte de 30 à 70% des femmes enceintes. En France, la fréquence des parodontites chez les femmes enceintes a été estimée à 24 % dans l'étude cas-témoins EPIPAP avec une association significative entre la parodontite généralisée et l'augmentation du risque d'accouchement prématuré pour cause de pré-éclampsie.

Dans le cadre de la prévention de la pré-éclampsie, le traitement prolongé par des antiagrégants plaquettaires à faible dose (ASPIRINE) peut être mis en place. A ce jour, il n'existe aucune donnée dans la littérature scientifique décrivant l'effet de l'aspirine à faible dose sur le parodonte sain ou pathologique des femmes enceintes.

L'objectif de l'étude observationnelle PERISCOPE est de décrire la santé bucco-dentaire et parodontale de femmes enceintes consultant pour leur échographie du 1er trimestre de grossesse dans le service d'échographie et diagnostic prénatal à l'hôpital de Paule de Viguier, CHU de Toulouse.

Un examen bucco-dentaire conventionnel et un sondage parodontal sont effectués.

73 femmes ont été examinées entre décembre 2016 et avril 2017. Le dépistage des maladies parodontales a montré que seulement 18% des femmes ont une gencive saine; 40 % sont atteintes de gingivite et 42% ont des formes différentes de parodontite.

60% de femmes ont eu une visite dentaire dans l'année précédant leur grossesse et un tiers entre 1 et 3 ans.

Enfin, une meilleure connaissance de l'état bucco-dentaire et parodontal des femmes enceintes en début de grossesse devrait permettre une meilleure prise en charge, adaptée aux besoins de chacune.

2. Justification scientifique et problématique.

2.1. Etat actuel des connaissances.

2.1.1. Prévalence de la maladie carieuse et de ses complications chez les femmes enceintes.

Le suivi médical de la femme demande une vigilance élevée lors de la période de procréation et notamment de la grossesse elle-même. Les chirurgiens-dentistes sont des acteurs à part entière dans les programmes de Santé Publique visant l'amélioration et la protection du bien-être et de la santé des femmes enceintes.

Les besoins des femmes enceintes en santé bucco-dentaire peuvent aller du simple monitoring et des soins préventifs aux soins curatifs des maladies dentaires et muco-gingivales. L'accompagnement psychologique et émotionnel est parfois nécessaire. Un certain nombre de praticiens hésitent à prendre en charge les femmes enceintes [24].

Les changements hormonaux et métaboliques pendant la grossesse conduisent à la rupture temporaire de l'homéostasie buccale. L'acidification du milieu buccal peut augmenter suite au remontées acides de l'estomac, de respiration buccale nocturne entrainant un risque accru de lésions carieuses. [38,46].

En 2016, A. Azofeifa et al. [12] publient des résultats sur la prévalence des caries dentaires et des atteintes parodontales chez les femmes en âge de procréer (15-44 ans). Les données de l'enquête «National Health and Nutritional Examination Survey», NHANES (1999-2004) portant sur 897 femmes enceintes et 3971 femmes non-enceintes ont été analysées. Globalement, il n'y a pas de différence significative sur la proportion de caries chez les femmes enceintes ou non, mais les résultats devenaient significatifs en ciblant sur des caractéristiques socio-démographiques. Notamment dans le sous groupe des 15-24 ans, la prévalence des caries non-traitées chez les femmes enceintes est presque deux fois plus importante (41% versus 24%, p=0,001).

Dans l'étude de SA Moimaz et al. [62], la prévalence des caries dans l'échantillon de 119 femmes enceintes est estimée à 73,9%. L'indice CAOD pour la majorité des participantes est égal ou supérieur à 4,5 (89,9%) avec une association significative entre la présence de la maladie carieuse et la faible qualité de vie des femmes pendant la grossesse.

Les résultats de l'étude EPIPAP [105] indiquent que 51,6% des femmes ont en moyenne 3 caries à l'issue de leur grossesse. L'identification des facteurs de risque pour les caries selon le modèle statistique proposé par les auteurs montre qu'avoir au moins une carie est associé au fait d'être jeune (18-24 ans) (ORa = 1.58, 95%CI [1.03,2.45]), d'avoir de la plaque dentaire (ORa= 1.75, 95%CI [1.27,2.41]) ou encore d'avoir un faible statut social (ORa = 1.53, 95%CI [1.06,2.23].

2.1.2. Les maladies parodontales (gingivite et parodontite) pendant la grossesse et leurs conséquences sur l'organisme.

Les maladies parodontales sont des maladies à prévalence élevée qui peuvent affecter plus de 90% de la population mondiale [73].

On peut distinguer deux grandes catégories de maladies parodontales : **la gingivite** et **la parodontite**.

La gingivite se caractérise par une inflammation gingivale superficielle non spécifique dont l'étiologie principale est la plaque dentaire.

En absence d'hygiène bucco-dentaire, un biofilm microbien se développe rapidement à la surface de la dent. Entre le second et le quatrième jour de l'accumulation bactérienne, les premiers stades de gingivite sont visibles essentiellement au niveau histologique. Ce stade appelé *lésion initiale* est caractérisé par une atteinte limitée au niveau du sillon gingival, de l'attache épithéliale et d'une portion limitée de l'attache conjonctive. Il y a une augmentation de la migration leucocytaire à travers le système d'attache, une augmentation de la perméabilité vasculaire et une diminution du collagène péri-vasculaire.

Entre le quatrième et le septième jour d'accumulation bactérienne, la perte de collagène progresse et affecte l'ensemble de l'attache épithéliale. La perméabilité vasculaire augmente alors que la migration leucocytaire devient très marquée. Ces paramètres présentent les caractéristiques d'une *lésion débutante.* La gingivite devient visible cliniquement.

Après deux à trois semaines, la lésion affecte toute l'épaisseur du tissu parodontal, du sulcus jusqu'à l'os alvéolaire sans migration apicale de l'attache de la dent. Ce stade, appelé *lésion établie,* peut demeurer stable pour des périodes de temps prolongées ou évoluer vers un état de parodontite [20,88].

Des signes cliniques essentiels sont parfois très discrets : la rougeur plus ou moins vive de la gencive libre et son œdème localisé (fréquemment au niveau des papilles seulement), l'aspect lisse et distendu de la gencive attachée, le saignement provoqué et/ou spontané, l'absence de la migration de l'épithélium de jonction le long de la surface radiculaire et pas de perte osseuse. Le saignement gingival sensibilise et alerte les patients et reste pour les professionnels de la santé dentaire le critère majeur de l'intensité de l'inflammation gingivale. Les conséquences de la gingivite sur le parodonte sont encore réversibles.

Plusieurs facteurs influencent néanmoins la nature de la réponse inflammatoire à la plaque bactérienne. Le tabac, par exemple, diminue la réponse inflammatoire [59], tandis que les antiagrégants plaquettaires augmentent les saignements gingivaux [86].

Les modifications hormonales de la grossesse peuvent, elles aussi, conduire à une nette augmentation de la réponse inflammatoire gingivale [63,65]. La progestérone notamment augmente l'exsudation plasmatique, altère l'intégrité des cellules endothéliales des capillaires gingivaux, interfère dans la synthèse des prostaglandines et dans le métabolisme du collagène [16].

Selon les études, la prévalence de la gingivite gravidique varie de 30 à 70 % [107].

Les **parodontites** sont des maladies immuno-inflammatoires plurifactorielles et infectieuses (bactéries Gram négatives anaérobies) qui présentent une alternance de phases aiguës et chroniques et qui ont un impact sur le parodonte profond (ligament alvéolo-dentaire, os alvéolaire, cément). La destruction de ces tissus de soutien des dents est irréversible, et est influencée par l'hyper-réactivité immunitaire vis-à-vis de la flore parodontale pathogène [57,66,94]. Différentes pathologies systémiques comme la leucémie, l'agranulocytose, la thrombocytopénie, la neutropénie cyclique suite à l'altération de la réponse immunitaire peuvent être associées à l'augmentation de la sévérité des parodontites.

Les bactéries du biofilm parodontal produisent des enzymes protéolytiques susceptibles d'endommager les tissus parodontaux. Leurs facteurs chémotactiques sont capables de recruter des polynucléaires du réseau circulatoire dans les tissus en activant la réponse immunitaire cellulaire ou humorale. Cette réponse est habituellement protectrice mais, du fait de la présence de divers facteurs de risque, peut devenir hyper-réactive avec synthèse accrue de molécules pro-inflammatoires qui endommagent les tissus.

Histologiquement, le foyer inflammatoire non-actif est préférentiellement composé des lymphocytes T et macrophages qui témoignent d'une réponse cellulaire capable de contrôler la pathologie [113]. Les lésions destructrices présentent une augmentation du nombre de cellules plasmatiques et de lymphocytes B.

Bien que les populations étudiées et les définitions utilisées diffèrent [82], la prévalence des formes sévères de parodontite chronique est d'environ 10 à 35 % dans les pays industrialisés [8,21,28,71].

Parfois, la réponse inflammatoire ne se limite pas aux tissus parodontaux. Il a été évoqué que les épisodes quotidiens de bactériémie ou dissémination des endotoxines des bactéries parodontopathogènes peuvent induire l'activation systémique de la réponse inflammatoire [36,57]. Les bactéries ou les endotoxines dans la circulation systémique peuvent entrainer la production de cytokines pro-inflammatoires [84]. Ces cytokines maintiennent la réponse inflammatoire avec comme résultat une up-régulation chronique systémique de basse qualité impliquant l'interleukine 6 (IL-6) et la C-réactive protéine (CRP) [64,70]. Cette up-régulation comprenant également l'activation des cellules inflammatoires et endothéliales conduit à la dysfonction endothéliale [9,41,72,101].

De nombreuses études rapportent que la parodontite chronique peut être associée à des manifestations pathologiques à distance et/ou à une aggravation de pathologies systémiques [73]. Ainsi, des études observationnelles et des méta-analyses semblent montrer une association significative entre parodontite chronique et pathologies cardiovasculaires [18,101], diabète et obésité [23,92], broncho-pneumopathie chronique obstructive [11], polyarthrite rhumatoïde [61,74], ou encore complications de la grossesse [60,73,81,84].

Plusieurs études ont montré l'augmentation dans la circulation sanguine de la C-réactive protéine (CRP) et d'autres biomarqueurs inflammatoires en présence de parodontite [57,66,67,93,94,95].

Dans un essai clinique randomisé Tonetti *et al*. [101] ont mesuré la fonction endothéliale 6 mois après un traitement parodontal effectué chez 120 patients atteints de parodontite (59 dans le groupe témoin, 61 dans le groupe traitement). Ils ont observé une augmentation significative de la dilatation liée au flux dans l'artère brachiale, c'est-à-dire une amélioration de la fonction vasculaire.

Les conséquences cliniques des parodontites sont à la fois fonctionnelles (mastication et phonation altérées, troubles occlusaux), esthétiques (migrations et récessions dentaires) et sociales (perte d'estime de soi-même suite à l'absence des dents).

En France, la fréquence des parodontites chez les femmes enceintes a été estimée à 24 % [63].

2.1.3. La pré-éclampsie (PE) et sa prise en charge actuelle selon les bonnes pratiques cliniques.

Malgré l'énorme progrès de la médecine durant ces deux derniers siècles, de nos jours, d'après des données de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), 830 femmes environ meurent chaque jour dans le monde de causes évitables liées à la grossesse et à l'accouchement.

Les principales complications, qui représentent 85% de l'ensemble des décès maternels, sont les suivantes [83] :

- hémorragie sévère (pour l'essentiel après l'accouchement);
- infections (habituellement après l'accouchement);
- hypertension durant la grossesse (pré-éclampsie et éclampsie);
- complications dues à l'accouchement;
- avortement pratiqué dans de mauvaises conditions de sécurité.

La pré-éclampsie (PE) est une complication spécifique à la grossesse humaine qui n'existe pas de façon naturelle dans le monde des autres mammifères. Son étiologie multifactorielle n'est pas encore complètement décodée et mobilise des chercheurs dans le monde entier [90].

Elle est définie par l'association clinique :

a) d'une hypertension artérielle (HTA) qui apparait à partir de la 20ème semaine d'aménorrhée (SA) avec une pression artérielle systolique (PAS) > 140mmHg et/ou pression artérielle diastolique (PAD) > 90mmHg ;

b) d'une protéinurie > 300mg/24h ;

Parfois des œdèmes complètent le tableau clinique. Cependant, ils sont présents dans la majorité des cas de grossesse normale.

Si les œdèmes sont généralisés et surtout en cas d'apparition brutale avec prise de poids rapide et en présence d'HTA, il faut aussi suspecter une PE.

La présence d'une uricémie > 350µmol/l, d'enzymes hépatiques (ALAT et ASAT) augmentés, la baisse des plaquettes (< 150000/mm), des signes de Retard de Croissance Intra-Utérin (RCIU) à l'échographie peuvent aussi témoigner d'une PE.

La PE est secondaire à une dysfonction placentaire qui est responsable de la libération dans la circulation maternelle de diverses substances entrainant une activation, voire une lésion, de l'endothélium maternel avec pour conséquences une hypertension artérielle, une néphropathie glomérulaire et une augmentation de la perméabilité vasculaire [102].

A ce jour, le seul traitement efficace de la PE est l'extraction placentaire, ce qui conduit souvent à un accouchement prématuré provoqué. Après l'élimination du placenta, les symptômes de PE disparaissent en quelques jours.

La PE affecte entre 2 et 8% des grossesses (5 à 7% des primipares et 1 à 3% des multipares). Les formes graves, nécessitant un accouchement avant 34 SA peuvent être estimées à 0.5%. [90].

Au-delà de son incidence, il s'agit d'une pathologie grave. La PE et l'éclampsie sont parmi les 3 premières causes de mort maternelle dans le monde [37].

Sur le plan néonatal, elle est à l'origine d'une mortalité et d'une morbidité majeure du fait de la prématurité induite et du RCIU souvent associés.

Il existe de multiples théories sur l'étiologie de PE mais toutes supposent que cette pathologie est la cascade des symptômes provoqués par la combinaison de la réponse inflammatoire maternelle anormale, de l'activation pathologique des cellules endothéliales avec les perturbations hémodynamique et immunitaires [2,44,69,76,96,103]. Notamment, lors du colloque international sur l'immunologie de la pré-éclampsie en 2008 la confirmation épidémiologique de la primipaternité (PE = maladie du couple) dans la survenue de cette pathologie a été démontrée par l'équipe de Kho [50].

La PE est caractérisée par une hypoxie et/ou ischémie placentaire, un stress oxydatif excessif associés à une dysfonction endothéliale.

L'équipe de E. Eiland [29] a présenté un schéma d'activation des symptômes de la PE suite à une ischémie placentaire et une activation des cytokines pro-inflammatoires

(IL-6, TNF-alfa, sFtl-1…), ce qui augmente le niveau d'endothéline-1, puissant vasoconstricteur, en provoquant l'hypertension artérielle. (Figure 1).

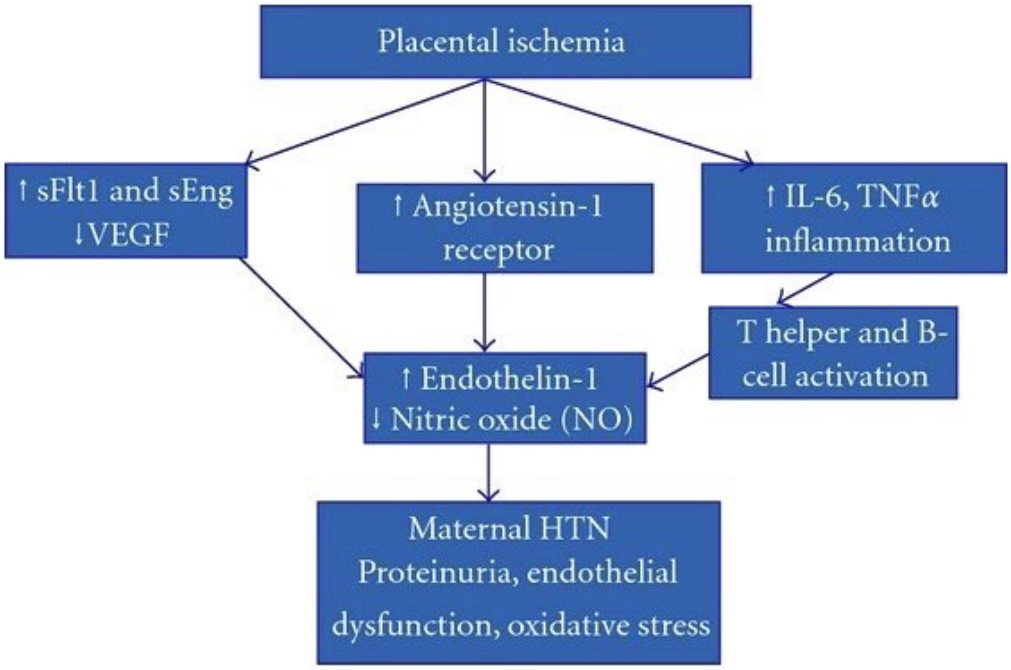


Figure 1. Schéma d'activation de la cascade des symptômes de PE par ischémie placentaire [29].

Parmi les facteurs de risque de PE, on distingue [27,29] :

- la primiparité : 75 % des PE surviennent chez des primipares et le risque relatif est 3 à 5 fois plus élevé chez les femmes n'ayant jamais eu d'enfant;
- les grossesses multiples : dans le cas de grossesse gémellaire, le risque est 3 fois plus élevé ;
- les antécédents de PE personnels : le risque est multiplié par 7 ;
- l'obésité : multiplication par 3 du risque de développer une PE ;
- le diabète : le risque est multiplié par 4 ;
- l'hypertension chronique : le risque est multiplié par 3,5 ;
- les connectivites (lupus érythémateux systémique et syndrome anti-phospholipidique) : le risque est multiplié par 10 ;
- le tabac ;
- l'origine ethnique de la femme ;
- l'âge de la première grossesse supérieur à 35 ans.

De façon intéressante, nous pouvons constater que certains des ces facteurs de risque de PE (Diabète, Obésité, Tabac) sont des facteurs de risque avérés de maladies parodontales [44,47,59,73,98,107].

2.1.4. L'effet de l'aspirine sur le parodonte.

L'aspirine avait été proposée il y a plus de 30 ans par Beaufils et al. [13-15] pour diminuer l'incidence et la sévérité de la PE. Une méta-analyse de 32 essais cliniques regroupant près de 30 000 observations mettait en évidence une diminution de 15 % du risque de PE, cette diminution paraissant plus grande lorsque la dose d'aspirine était plus élevée et quand le début du traitement était plus précoce [108]. Même s'ils n'ont pas permis d'avancer des recommandations claires sur l'efficacité de l'aspirine, ces grands essais multicentriques ont par contre confirmé l'absence d'effet indésirable significatif, que ce soit pour les mères ou pour les enfants.

L'OMS recommande de prescrire 75 mg/jour d'aspirine chez les femmes à haut risque de pré-éclampsie [110].

L'aspirine à faible dose (80-160 mg/j) diminue de presque la moitié la survenue de PE et de RCIU si le traitement est commencé dès le début de la grossesse. Les femmes avec des antécédents de PE ou une HTA chronique doivent en prévention recevoir le traitement par aspirine dès le début de leur grossesse. Les programmes de screening précoce pendant le premier trimestre de la grossesse doivent identifier les patientes à haut et moyen risque de PE [80].

Dans l'essai clinique multi-centrique controlé randomisé en double aveugle sur 1776 femmes primipares à haut risque de la PE Rolnik et al. [78] montre que le fait de prescrire de l'aspirine dès le premier trimestre et jusqu'a 36 SA diminue le risque de survenue de la PE avec OR = 0.38 dans le groupe avec l'aspirine [IC à 95% 0.20 - 0.74; p=0.004].

En dehors du contexte de la grossesse, l'utilisation des antiagrégants plaquettaires (AAP) a un impact sur le fonctionnement des systèmes du corps humain (cardio-vasculaire, digestif) et notamment sur le parodonte.

Les plaquettes sanguines, cellules clés de l'hémostase, jouent aussi un rôle dans les réponses immunes et inflammatoires [99]. Ainsi, il a été récemment démontré qu'un nouvel AAP, le ticagrelor, réduit l'incidence des infections pulmonaires [97]. De même,

une revue s'intéressant à plusieurs études observationnelles a permis de suggérer un lien entre réduction de la mortalité par sepsis et prise d'AAP chez des patients hospitalisés [6]. Dans le contexte de la maladie parodontale, l'utilisation d'une molécule permettant l'inhibition de la fonction plaquettaire pourrait donc permettre d'atténuer la réponse inflammatoire locale.

J. Schrodi et al. [86] ont étudié l'effet de l'aspirine sur l'indice de saignement au sondage - Bleeding on Probing (BOP). Cette valeur indique aux cliniciens le niveau d'inflammation des tissus parodontaux et reflète le niveau du risque d'aggravation de la maladie lors de la maintenance. Les chercheurs ont réalisé un essai clinique randomisé contrôlé en double aveugle sur 46 patients en bonne santé indemnes de maladie parodontale divisés en 3 groupes: placebo =16, aspirine 81mg/j pendant 7 jours = 15, aspirine 325 mg/j pendant 7 jours =15. Les paramètres étudiés étaient : BOP, indice de plaque, profondeur de poche parodontale avec une sonde à pression constante. Les résultats indiquent que chez les 11 patients qui avaient un indice BOP > 20% avant le début du traitement il y a une différence statistiquement significative entre le groupe placebo et le groupe aspirine 325 mg/j (augmentation de BOP de 12,4%). Entre les groupes placebo et aspirine 81 mg/j une semaine après le traitement il n'y avait pas de différence. Les auteurs concluent que la prise d'aspirine en dose 325 mg/j pendant 7 jours augmente de façon modérée l'indice BOP chez les patients qui avaient initialement cet indice supérieur à 20%.

Pour Lang et Tonetti [55], BOP est le paramètre objectif de l'inflammation et représente le premier facteur de risque dans leur diagramme d'estimation du niveau de risque de récurrence des maladies parodontales. Pour ces auteurs, les personnes avec un BOP < 10% ont un risque faible de récurrence et celles avec BOP > 25% sont à haut risque. Le paramètre BOP est utilisé dans plusieurs indices épidémiologiques de la prévalence des maladies parodontales.

Sur le plan épidémiologique, les études indiquent que lorsque l'aspirine est associée à un traitement parodontal, il n'y a pas d'augmentation significative de l'inflammation gingivale. Certaines études montrent en effet qu'une prise quotidienne d'aspirine associée à un traitement parodontal n'augmente pas le saignement gingival [34,89].

En 2011, Elkhouli AM [31] a publié dans *Journal of Periodontal Research* un essai clinique randomisé contrôlé en double aveugle sur l'efficacité d'utilisation des Omega-3 et de l'aspirine à faible dose comme traitement adjuvant des parodontites chroniques. 40 personnes avec des lésions furcatoires de Classe 2 ont été randomisées pour un traitement par allogreffe osseuse décalcifiée desséchée par le froid (DFDBA) avec placébo (groupe contrôle) ou avec complément *per os* d'acides gras poly-insaturées Omega -3 + aspirine (75 mg) pendant 6 mois post-chirurgie parodontale. Ils ont évalué des paramètres cliniques (indice gingival, indice de saignement, profondeur de poche parodontale et niveau d'attache) et biochimiques (niveau dans le liquide du sillon gingival d'interleukine 1-béta et d'interleukine 10) de l'inflammation à l'inclusion, à 3 mois et à 6 mois post-opératoires. Dans le groupe test, ils ont noté une diminution statistiquement significative de la cytokine pro-inflammatoire IL-1béta par rapport au groupe contrôle.

En revanche, la prise d'aspirine sans traitement parodontal associé semble exacerber les signes inflammatoires gingivaux. En effet, d'autres études mettent en évidence une augmentation du saignement gingival liée à la prise d'aspirine en présence de gingivite [51,79].

Toutefois, une étude américaine récente, portant sur un échantillon de plus de 2300 patients, n'a pas montré de lien entre la prise d'aspirine à faible dose quotidienne et la prévalence de la parodontite [53], même si ces résultats sont contradictoires avec d'autres études plus anciennes [26,32].

En résumé, ces différentes études semblent indiquer que l'aspirine exacerbe les inflammations gingivales lorsque celles-ci ne sont pas traitées, sans toutefois entraîner de perte osseuse parodontale. Il est donc important de tenir compte de la prise des AAP lors des études épidémiologiques mesurant l'inflammation gingivale [1].

Par contre, à notre connaissance à ce jour il n'existe pas de données dans la littérature scientifique sur l'effet de la prise d'aspirine à faible dose sur le parodonte des femmes enceintes.

2.1.5. Liens entre maladies parodontales et complications de la grossesse.

Les interactions à distance entre les bactéries parodonto-pathogènes et les organes, notamment le placenta, peuvent se faire par 2 voies [109]:

- directe - par la bactériémie systémique suite à l'altération de la barrière tissulaire ;
- indirecte - par le passage dans la circulation sanguine des toxines et produits bactériens ce qui active la production par l'organisme maternel des cytokines pro-inflammatoires qui provoquent la dysfonction vasculaire et tissulaire, notamment dans le réseau foeto-placentaire (une des causes de la pré-éclampsie) (Figure 2).

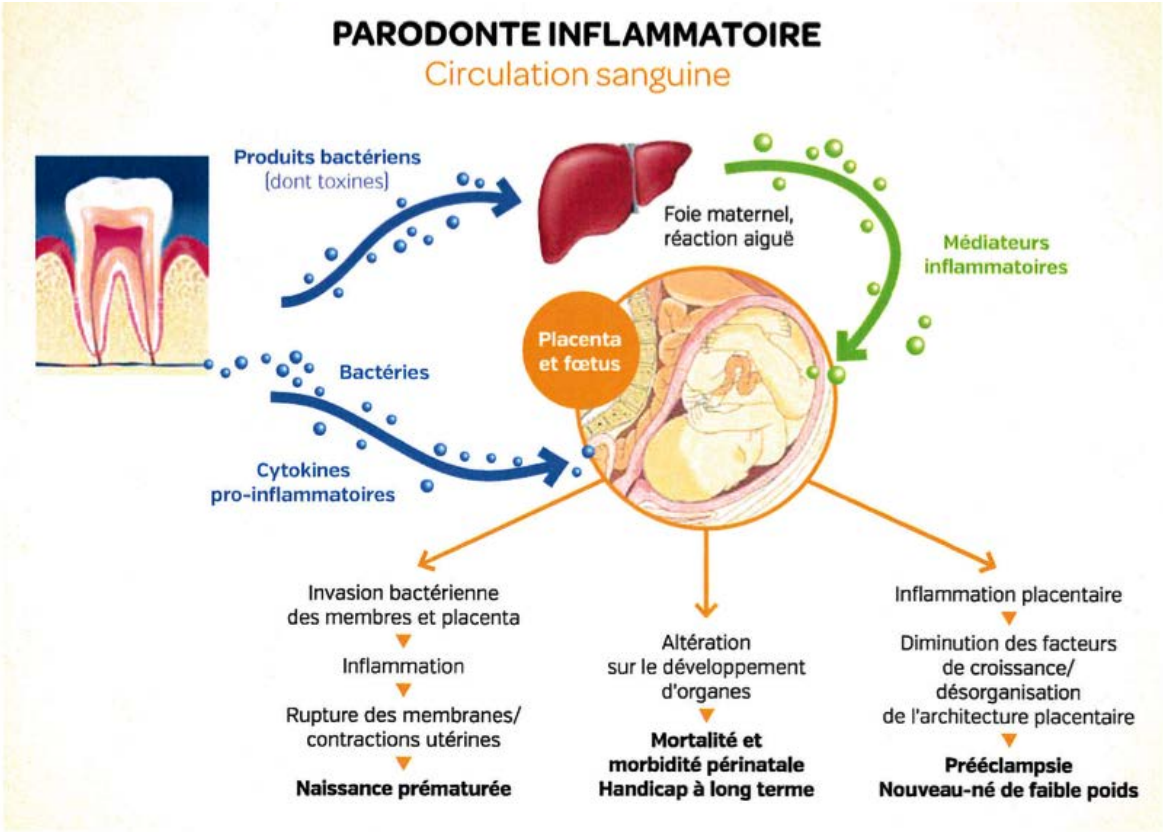


Figure 2. Interactions à distance des bactéries parodonto-pathogènes. [109]

Scannapieco et al. [85], dans une revue systématique, suggèrent une association positive entre les maladies parodontales (MP) au cours de la grossesse et la survenue des diverses complications de la grossesse.

En 2007, Vergnes et Sixou [107] ont publié une méta-analyse de 17 études observationnelles, incluant 7151 femmes, parmi lesquelles 1056 (14,8%) ont accouché prématurément et/ou d'un nouveau-né de faible poids de naissance. Ils ont établi une relation entre la présence des maladies parodontales gravidiques et la survenue des naissances prématurées avec un OR de 2.83 (IC $_{95\,\%}$:1.95–4.10, p=0.0001).

En 2008, Wimmer et Pihlstrom [111], dans une revue de la littérature, suggèrent que même s'il existe un lien entre les maladies parodontales sévères et le risque accru de certaines complications de la grossesse, il n'est pas possible de conclure que le traitement des parodontites au cours de la grossesse diminue la fréquence des complications de la grossesse. Mais les mêmes auteurs, en utilisant des critères de recherche qualitative, démontrent que le traitement des maladies parodontales au deuxième trimestre de la grossesse améliore, de façon significative, l'état du parodonte et il ne présente pas de risque pour la mère ainsi que pour le foetus.

Une association significative entre la parodontite généralisée et l'augmentation du risque d'accouchement prématuré pour cause de PE a été observée au niveau international [104] et en France, dans l'étude cas-témoins EPIPAP (ORa=2,46 ; IC $_{95\,\%}$ [1,58-3,83]) [63].

Plusieurs études menées dans différents pays suggèrent une association entre les parodontites maternelles et la pré-éclampsie [3,22,41,63,80,91].

En 2010, le groupe des chercheurs réunit par S. Offenbacher et A.Horton [41] ont publié un travail sur des liens entre les parodontites maternelles et l'expression de récepteur soluble de Tyrosine Kinase-1 (sFlt-1), dont le rôle est avéré dans la pathogénèse de la pré-éclampsie [87]. Ils ont noté un niveau plasmatique de sFlt-1 plus élevé chez les femmes avec exposition foetale aux pathogènes oraux. L'effet positif du traitement parodontal sur la diminution de la quantité des facteurs systémiques de l'inflammation dans la circulation sanguine pourrait être le même sur le niveau des facteurs angiogéniques circulants dans le cas de la pré-éclampsie.

L' équipe de G.T. Politano [75] a évalué dans une étude cas-témoins l'association entre les parodontites et la PE en mesurant l'expression de mRNA d'interleukin-6 (IL-6)

et TNF-alfa en s'appuyant sur la théorie inflammatoire de la PE. 116 femmes enceintes (58 avec PE - cas, et 58 avec grossesse normale - témoins) ont été examinées. Les échantillons de sang périphérique ont été prélevés pour tester l'expression de mRNA des IL-6 et TNF-alfa en techniques de PCR en temps réel. L'examen parodontal a été réalisé sur toutes les participantes ainsi que l' ajustement des données selon le statut socio-démographique. Une association entre les parodontites et la PE a été mise en evidence avec OR ajusté de 3,73 (IC 95% : 1,32-10,58). Chez les femmes enceintes avec PE l'augmentation de l'expression de mRNA de THFa été observée. Les auteurs n'ont pas mis en évidence de corrélation entre les parodontites et l'expression des cytokines systémiques. Dans le groupe avec PE, le niveau d'expression de mRNA de IL-6 était similaire en présence ou pas de la parodontite. En conclusion, les parodontites sont cliniquement liées avec le risque de PE, mais la corrélation entre ces deux pathologies par le mécanisme d'inflammation systémique n'a pas été confirmée.

En 2011 NR. Matevosyan [60] a publié une méta-analyse des études entre 1998 et 2010 sur le lien entre les MP et les événements lors de la grossesse. 125 études (randomisées, cas-témoins, cohortes appariées sur des spécificités de la grossesse et du post-partum) ont été identifiées sur PubMed, LILACS et registre Cochrane. Un échantillon de 992 naissances a été analysé. Un score d'inflammation orale (OIS) a été créé à partir des composants paramétriques et observationnels. Le coefficient de Pearson a été calculé pour tester les corrélations. Les résultats montrent que le fait d'avoir une parodontite sévère augmente de 2,44 fois le risque de PE (IC 95%: 1,22-3,65 ; p = 0,001). Le faible niveau d'hygiène bucco-dentaire (OR = 1,3 ; IC 95% : 0,65-2,43 ; p=0,05) et un BOP élevé (OR = 1,78 ; IC 95% : 0,63-2,42 ; p=0,002) ne sont pas significativement liés avec la survenue de la PE.

En 2013, le groupe de travail dirigé par M. Sanz et K. Kornman [81] lors de Workshop de l'Association Américaine de Parodontologie a publié des résultats sur l'association entre parodontites et complications de la grossesse. D'un point de vue épidémiologique, la PE, les accouchements prématurés et le faible poids de naissance semblent être associés à la parodontie maternelle. Mais la force de ces associations est faible et dépend des populations étudiées, des moyens d'examen parodontal et des classifications des MP utilisées.

En 2013, M. Ide et PN. Papapanou [45] ont publié une revue systématique sur l'épidémiologie de l'association entre des parodontites maternelles et différentes complications de la grossesse. Malgré la grande hétérogénéité des études, les auteurs suggèrent une association significative modeste mais indépendante de la parodontite maternelle avec l'accouchement prématuré et le faible poids de naissance, ainsi, qu'avec la pré-éclampsie.

En résumé, il y a une association indépendante entre les parodontites et la PE mais, compte tenu de la grande hétérogénéité des études et des différentes classifications des maladies parodontales utilisées, à ce jour, il est difficile de dire que la parodontite est un facteur de risque de la PE. Les essais cliniques multi-centriques s'avèrent nécessaires pour affirmer le lien causal entre ces deux pathologies.

2.2. Hypothèses de la recherche.

En France, depuis 2002, il existe des recommandations de l'Agence d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) (actuelle Haute Autorité de la Santé - HAS) concernant le dépistage des maladies parodontales et leur prise en charge. Notamment, chez la femme enceinte, le groupe de travail recommande un examen clinique systématique, la recherche de signes de maladie parodontale, dès le début de la grossesse et un examen dans les 6 mois qui suivent celui-ci (accord professionnel). La fréquence de ces examens en cours de grossesse est à adapter en fonction de l'atteinte parodontale (accord professionnel). Bien qu'il n'y ait pas d'étude identifiée apportant un niveau de preuve suffisant, des phases aiguës de gingivites et de parodontites au cours de la grossesse ont été observées (accord professionnel) [10].

Actuellement, la Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM) prend en charge à 100%, sans avance des frais, un seul examen de prévention bucco-dentaire à partir du 4ème mois de la grossesse et jusqu'au 12ème jour après l'accouchement. La CPAM précise que, lors de cet examen, le « chirurgien-dentiste ou le médecin stomatologue fera le bilan de santé des dents et des gencives et apportera des conseils bucco-dentaires pour la mère et le futur enfant » [39]. Les soins s'avérant nécessaires suite à ce bilan sont pris en charge de

façon conventionnelle, en sachant que le surfaçage et la plupart des thérapeutiques parodontales actuelles ne sont pas du tout remboursés par la Sécurité Sociale, ce qui pourrait réduire l'accès aux soins bucco-dentaires pour certaines catégories socio-professionnelles.

D'autre part, les interactions potentielles des tissus parodontaux avec la prise des AAP ne sont pas connues. Existe-il une synergie négative entre les modifications hormonales de la grossesse et la prise des AAP ? Ou, au contraire, le traitement par aspirine à faible dose réduit-il les effets hormonaux de la réponse inflammatoire gingivale ?

Cette lacune dans les connaissances ne permet pas aux professionnels de la santé bucco-dentaire de guider efficacement les femmes enceintes traitées par aspirine, en terme de messages d'information et de décisions thérapeutiques.

Compte tenu des connaissances actuelles, il nous a paru ainsi nécessaire de connaitre l'état bucco-dentaire et parodontal des femmes enceintes au début de la grossesse pour secondairement pouvoir évaluer l'effet de l'aspirine sur le parodonte sain et/ou pathologique. Cette évaluation permettra en outre d'apporter des informations concernant la notion de parodontite maternelle en tant que marqueur de risque de PE. Pour la majorité des chercheurs, des liens entre les parodontites sévères et la pré-éclampsie existent [3,22,41,63,80,85,91,107,109,111].

En effet, intégrer la recherche d'une parodontite maternelle au dépistage du risque de PE pourrait permettre d'en augmenter la sensibilité. C'est pourquoi, nous avons mis en place l'étude PERISCOPE.

Etude PERISCOPE.

3. Objectifs de l’étude .

Objectif principal.

L’objectif principal est de décrire la santé parodontale des femmes enceintes au premier trimestre de la grossesse entre 11 et 13 semaines d’aménorrhée (SA)+ 6 jours (J) .

Objectifs secondaires :

- décrire l’état bucco-dentaire de ces femmes enceintes ;

- étudier les liens entre la parodontite et la PE .

L’étude a débuté en décembre 2016. Les résultats sur le lien entre la parodontite et la PE ne sont pas présentés ici car seulement les premières de nos participantes arrivent à terme de la grossesse.

4. Conception de la recherche .

PERISCOPE (investigateur principal Pr. C. Nabet) est une étude d’observation descriptive mono-centrique ancillaire de l’étude DROP (investigateur principal Pr. C. Vayssière).

L’étude DROP (Évaluation d’une stratégie de **D**épistage clinico-écho-biochimique en **RO**utine de la **P**ré-éclampsie et prise en charge, selon les pratiques actuelles, des patientes considérées comme à risque) est une étude prospective de cohorte, en soins courants, évaluant la faisabilité et l’efficacité de la prévention de la PE et du RCIU vasculaire, après prise en charge selon les recommandations actuelles. La sensibilité attendue de ce type de dépistage est de 75% contre 50% [112] pour le test uniquement clinique pour des femmes à risque de PE entre 11 et 13 + 6J SA. L’étude DROP est proposée à toutes les femmes se présentant pour l’échographie du premier trimestre dans le service d'échographie et diagnostic prénatal, Pôle Femme Mère Couple, hôpital Paule de Viguier (PDV), CHU de Toulouse. Le dépistage de la Trisomie 21 entre également dans le cadre de DROP. PDV accueille les patientes de la région toulousaine. Les femmes, identifiées à risque de PE selon l’algorithme validé (Kings Collège Hospital, Londres) [7], seront traitées par aspirine (100 mg/jour) jusqu’à 34 SA. L’étude PERISCOPE s’intéresse à la description de la santé bucco-dentaire et parodontale des femmes enceintes incluses dans le DROP.

5. Critères d'éligibilité .

Toutes les femmes incluses dans l'étude DROP, satisfaisant les critères de sélection de PERISCOPE sont éligibles. Elles font l'objet d'une information sur l'étude et doivent déclarer leur non opposition. L'examen de dépistage bucco-dentaire et parodontal leur est proposé et est réalisé lors de la visite de l'échographie du 1er trimestre.

5.1.Critères d'inclusion de PERISCOPE.

- Femme incluse dans DROP se présentant à l'échographie de dépistage entre 11 et 13+6J SA ;
- âgée de 18 ans et plus ;
- déclarant une non opposition à participer à la recherche ;
- ayant au moins 6 dents naturelles.

5.2.Critères de non inclusion de PERISCOPE.

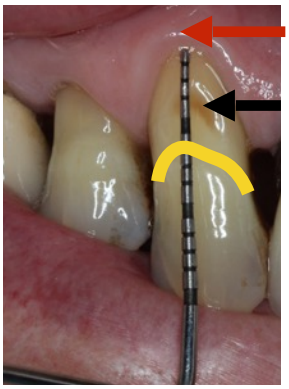
- prise d'un traitement anti-coagulant le jour du RdV
- niveau de risque moyen et élevé d'endocardite infectieuse :
  - immunodépression d'origine congénitale ou acquise
  - antécédent d'endocardite infectieuse
  - prothèse valvulaire (mécanique ou bio-prothèse) ou tout matériel étranger utilisé dans le cadre d'une chirurgie valvulaire conservatrice
  - cardiopathie congénitale cyanogène.

L'examen parodontal conventionnel inclut l'évaluation de la profondeur des poches parodontales et le degré de l'inflammation au moyen d'un sondage. Selon les recommandations actuelles de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM), lors de l'instrumentation au niveau de la gencive, on doit tenir compte du degré de risque individuel d'endocardite infectieuse et en présence de celui-ci prescrire une antibiothérapie préventive chez certains patients [42]. Notre étude étant non-interventionnelle, nous avons décidé de ne pas inclure les patientes avec des pathologies à risque élevé d'endocardite.

6. Critères d'évaluation.

6.1. Critère de jugement principal.

Le critère de jugement principal est l'état parodontal : sain, gingivite, parodontite. Leur définition est clinique et fait suite au bilan de sondage parodontal. Dans notre étude, nous avons choisi le sondage partiel, selon les recommandations de l'OMS pour des études épidémiologiques [4], sur les 10 dents : 17 16 11 26 27 47 46 31 36 37 avec les 6 sites par dent : 3 vestibulaires et 3 palatins (linguaux) avec un point central et deux proximaux. Si une des dents est absente la dent voisine est examinée. Pour chaque site le relevé de la récession gingivale (R), la profondeur de la poche parodontale (PP), la perte d'attache clinique (PA) et du saignement au sondage (présent/absent) sont faits (image 1).



1. Récession gingivale : R
2. Profondeur de poche : PP
3. Perte d'attache clinique : PA = R+ PP
4. Jonction amélo-céméntaire : JAC

Image 1. Variables relevées au sondage parodontal (photo I. Timofeeva)

Selon les recommandations de l'Académie Américaine de Parodontologie (AAP) [30] (**tableau 1**), la parodontite est définie à partir de la combinaison de deux paramètres cliniques : la profondeur de poche parodontale (PP) et la perte d'attache interproximale (PA) (en millimètres) et permettra de classer chaque participante dans une des quatre catégories : absence de parodontite, parodontite débutante, parodontite modérée et parodontite sévère. Les patientes de la première catégorie sans critères cliniques de parodontite sont divisées en 2 groupes : gencive saine ou gingivite.

La récession gingivale (R) correspond à la distance en millimètres entre la jonction amélo-cémentaire (JAC) et le point le plus apical de la gencive marginale.

La profondeur de la poche parodontale (PP) correspond à la distance en millimètres entre le bord libre de la gencive marginale et le fond du sillon gingivo-dentaire.

La perte d'attache clinique (PA) est la somme des mesures de la récession et de la profondeur de poche parodontale.

Le degré d'irritation de la gencive marginale - **Indice Gingival** (IG) - est évalué par le passage de la sonde parodontale manuelle n°15 au contact de la gencive marginale en vestibulaire et en palatin /lingual sur toutes les dents présentes (excepté les dents de sagesse - DDS) [56]. La dichotomisation d'indice gingival a été choisi : 0 - dent sans saignement gingival, 1 - dent avec saignement gingival en vestibulaire et/ou palatin (lingual). Les dents avec saignement gingival au contact de la sonde parodontale sont notées dans le cahier d'observation informatisée, et l'IG est ainsi calculé (pourcentage de dents avec saignement / au nombre total de dents).

L'indice de saignement au sondage - Bleeding on Probing (BOP) [5,54], variable dichotomique décrit le degré de:

0 = Absence de saignement au sondage

1 = Saignement au sondage

Calcul : nombre de sites avec saignement / nombre de sites évalués * 100% = % de saignement.

Le diagnostic de gingivite est posé si l'indice gingival est supérieur à 10% ou l'indice BOP est supérieur à 10% avec des valeurs de sondage dans la fourchette normale (PP < 4 mm et une PA interproximale < 3 mm sur tous les sites).

Tableau 1.

Définition de l'état parodontal selon l'Académie américaine de parodontologie (AAP) (2012) [30] :

Pas de paro-dontite	Pas de signes cliniques des différentes formes de parodontite (PP<4mm et PA<3mm) sur toutes les dents naturelles
Parodontite débutante	Au moins 2 sites interproximaux avec PA=3 mm et plus, **et** au moins 2 sites interproximaux avec PP=4mm et plus (pas sur la même dent) **ou** 1 site avec PP=5 mm ou plus
Parodontite modérée	Au moins 2 sites interproximaux avec PA de 4 mm et plus (pas sur la même dent) **ou** moins 2 sites interproximaux avec PP=5 mm et plus (pas sur la même dent)
Parodontite sévère	Au moins 2 sites interproximaux avec PA=6mm et plus (pas sur la même dent) **et** au moins 1 site interproximal avec PP=5 mm et plus

6.2. Critères de jugement secondaires.

6.2.1. Etat dentaire.

L'état bucco-dentaire des participantes à l'étude est évalué par examen clinique en utilisant des instruments stériles jetables (sonde n°6, miroir). Toutes les dents présentes sur les arcades maxillaire et mandibulaire sont examinées ainsi que la muqueuse buccale. L'état bucco-dentaire est défini par l'indice CAOD. Cet indice permet l'évaluation qualitative et quantitative de la santé bucco-dentaire sur le plan individuel et populationnel [52].

La détermination de la lésion carieuse s'appuie sur les codes du système international de détection des caries - ICDAS [25].

Indice CAOD : somme du nombre de dents (**D**) cariées, absentes ou obturées (excepté les DDS) [52]:

C - dent avec lésion carieuse active non traitée (correspondance avec les codes 4-5-6 d'ICDAS) ;

A - dent absente(excepté les DDS);

O - dent avec une obturation en méthode directe ou indirecte.

Ct - nombre total de dents avec lésion carieuse non traitée ;

At - nombre total de dents absentes (excepté les DDS) ;

Ot- nombre total de dents obturées par méthode directe ou indirecte ;

CAOD individuel = Ct + At + Ot ;

CAOD moyen = (somme des CAOD individuels) / nombre des participantes

International Caries Detection and Assessment System (ICDAS) [25] **:**

Les codes ICDAS de détection des lésions carieuses coronaires vont de 0 à 6 selon la sévérité de la lésion.

Code 0 - Saine

Code 1 - Premier changement visuel de l'émail (visible uniquement après séchage prolongé ou confiné aux puits et fissures)

Code 2 - Changement visuel net de l'émail

Code 3 - Rupture localisée de l'émail (sans signe visuel d'atteinte dentinaire)

Code 4 - Zone sombre dans la dentine sous-jacente visible à travers l'émail

Code 5 - Cavité distincte avec dentine exposée

Code 6 - Cavité de grande étendue avec dentine exposée.

Le niveau de la plaque bactérienne supra-gingivale est estimé visuellement et par grattage avec la sonde parodontale sur la partie cervicale des couronnes des dents en se basant sur les indices d'O'Leary [68] et de Silness et Loe [56] modifiés.

- niveau faible : pas de dépôts visibles à l'oeil nu sur des surfaces dentaires, pas de tartre supra-gingival, et au grattage à la sonde absence ou léger enduit blanchâtre au niveau des collets ;
- niveau modéré : présence de plaque visible à l'oeil nu et/ou de tartre supra-gingival qui ne dépassent pas 1/2 de la couronne dentaire ;
- niveau important : présence de plaque visible et/ou de tartre qui dépassent 1/2 de la couronne dentaire.

6.2.2. Indice parodontal communautaire et de besoins de traitement (CPITN).

L'indice CPITN est calculé pour chaque participante. Il a été proposé par J. Ainamo [4] et adopté par l'OMS en 1978 pour quantifier la demande en soins parodontaux au niveau populationnel.

Les scores CPITN :

Score 0 : gencive saine ;

Score 1 : saignement au sondage ;

Score 2 : présence de tartre mais pas de PP > 4 mm sur tous les sites de sondage ;

Score 3 : présence de PP de 4 mm à 5,9 mm sur un site ou plus ;

Score 4 : PP de 6 mm et plus sur un site ou plus ;

Score 9 : dent ne pouvant pas être examinée (par exemple : saignement abondant, douleur, tuméfaction gingivale).

En fonction des scores obtenus, les sujets sont répartis dans les groupes de besoins en soins parodontaux :

Groupe TN0 : pas de besoin en traitement parodontal (score 0);

Groupe TN1 : conseils d'hygiène bucco-dentaire (score 1);

Groupe TN2 : nécessité de détartrage et d'amélioration d'hygiène bucco-dentaire quotidienne (score 2 et plus) ;

Groupe TN3 : traitement parodontal complexe est nécessaire (score 4 et plus).

6.2.3. Pré-éclampsie (PE) [90].

Elle est définie par l'association de l'hypertension artérielle gravidique (la pression artérielle systolique supérieure à 140 mmHg et la pression artérielle diastolique supérieure ou égale à 90 mmHg) et de la protéinurie supérieure à 300 mg par 24 heures. On parle de PE « sévère » si la pression diastolique est supérieure ou égale à 110 mmHg ou bien s'il existe une atteinte viscérale (syndrome HELLP) ou neurologique (éclampsie). Cette information sera relevée dans le dossier obstétrical après accouchement.

6.2.4. Autres facteurs relevés.

Les variables permettant de décrire les caractéristiques de la population et potentiellement les facteurs de confusion dans la relation entre la parodontite et la PE, sont relevées par le questionnaire proposé à la femme le jour du RdV et à partir du dossier médical après l'accouchement. Notamment, l'âge, l'origine géographique, l'obésité, les connectivites, le tabac sont liés au risque de PE [27] mais aussi au risque de développer des maladies parodontales [44,47,73,98,107].

- Questionnaire :

a) facteurs socio-démographiques : âge, pays de naissance, origine géographique, activité professionnelle, statut martial (en couple, célibataire, autre), profession de la femme et du conjoint, suivi dentaire régulier (date de la dernière consultation chez le dentiste) ;

b) facteurs comportementaux : tabac (fumeuse active, ancienne fumeuse, non fumeuse ; nombre de cigarettes par jour et ancienneté de consommation) et autres addictions, indice de masse corporelle (IMC) avant la grossesse selon la formule : poids en kilos divisé par le carré de la taille en mètres carrés.

- Dossier médical :

facteurs médico-obstétricaux : parité d'enfants, lupus érythémateux disséminé, diabète de type I et II avant la grossesse, diabète gestationnel, pré-éclampsie et éclampsie, rupture prématurée des membranes, hémorragie obstétricale, infection, début du travail , mode d'accouchement, sexe et poids de nouveau-né, consommation des médicaments.

7. Procedures de la recherche.

Les inclusions dans le **PERISCOPE** sont réalisées lors de la visite courante des femmes à l'échographie du premier trimestre au sein de Service d'échographie et diagnostic prénatal, Pôle Femme Mère Couple, PDV, CHU de Toulouse).

Après l'échographie et l'inclusion dans DROP, les sages-femmes ou les obstétriciens informent les patientes de notre étude. Un cabinet adapté a été installé par le responsable

de l'Unité de Recherche en Obstétrique et Gynécologie (UROG) dans le service et il se trouve en face des salles d'échographie de DROP (images 2 et 3).

Chaque participante reçoit une information orale et écrite concernant notre étude et exprime son accord par la signature d'une non-opposition.

Image 2. Plaque d'information PERISCOPE (photo I. Timofeeva)

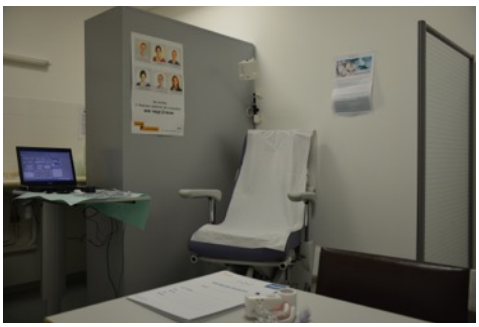


Image 3. Cabinet de dépistage bucco-dentaire PERISCOPE (photo I. Timofeeva)

Les critères d'éligibilité ainsi que les données socio-démographiques, comportementales et médicales sont relevés par le questionnaire.

Pour chaque participante incluse, le logiciel SPHINX ONLINE® produit un numéro d'anonymat qui permet de remplir le cahier d'observation électronique (eCRF) et d'enregistrer toutes les variables.

Pour effectuer les examens bucco-dentaires, l'équipe des intervenants a été formée par les praticiens hospitaliers référents : Pr. Cathy Nabet et Dr. Sara Laurencin. Elle est composée d'internes en Médecine Bucco-Dentaire, qui réalisent ces examens (dont l'auteur de la thèse fait partie) avec la participation des externes de 3ème, 4ème, 5ème et 6ème année d'odontologie pour les parties administratives.

Les examens suivants sont ensuite réalisés sur chaque participante :

- examen visuel **bucco-dentaire complet** : toutes les dents sont examinées ainsi que le l'interface dent-gencive marginale et les muqueuses buccales.
- examen **parodontal** : visuel et bilan de sondage avec sonde à pression constante Florida Probe® (images 4,5,6) sur 6 sites par dent et sur les dents : 17 16 11 26 27 47 46 31 36 37 (selon recommandations de l'OMS) [4].

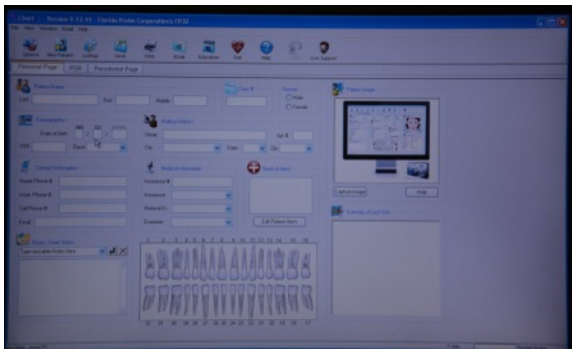


Image 4. Logiciel « Florida ® »
(photo I.Timofeeva)

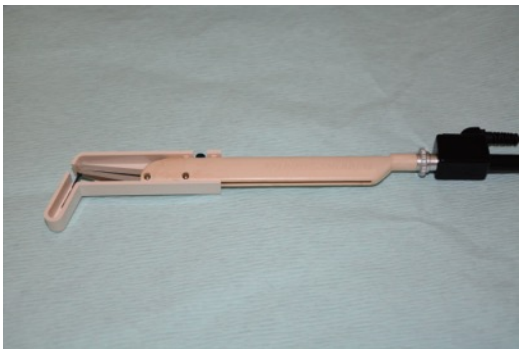


Image 5. Sonde Florida Probe®
(photo I.Timofeeva)

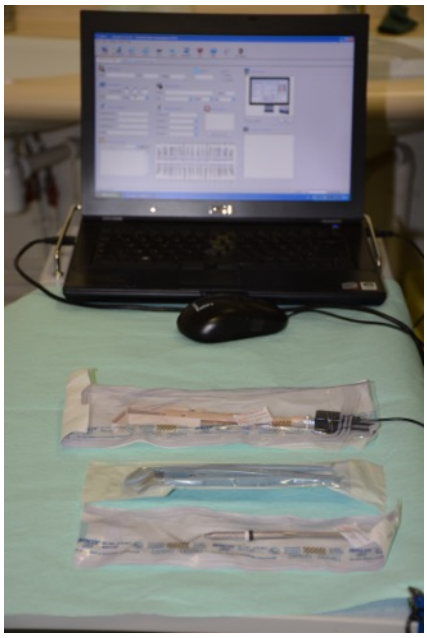


Image 6. Table d'examen
(photo I.Timofeeva)

Dans notre étude nous avons décidé d'utiliser pour le sondage parodontal la sonde à pression constante Florida Probe® afin de minimiser les biais intra- et inter-observateurs liés à la pression différente possible lors de sondage. En plus, la standardisation et la calibration de sondage avec une experte parodontologie (Dr. Laurencin) a été réalisée [33].

La stérilisation du matériel (sondes parodontales manuelles et Florida Probe®) est réalisée au CHU de Toulouse.

Aucun traitement ne sera administré et aucune stratégie de prise en charge ne sera mise en œuvre du fait de la recherche.

7.1. Examen bucco-dentaire.

A l'aide de la sonde n°6 et du miroir stérile jetables, les deux arcades dentaires ainsi que les muqueuses de la bouche sont examinées.

Le nombre de dents absentes - A , de dents cariées - C et obturées - O suite à la maladie carieuse est noté.

La présence ou l'absence des reconstructions prothétiques amovibles susceptibles d'irriter la gencive est notamment notée.

Le niveau de la plaque est relevé visuellement avec le miroir et par le grattage des collets des dents en vestibulaire et en palatin/lingual avec la sonde parodontale n°15, et la case correspondante dans le eCRF est cochée.

7.2. Examen parodontal.

Un dossier par patiente est créé dans le logiciel Florida ®, il renseigne obligatoirement le numéro d'anonymat de la patiente en lieu et place du nom de famille, ainsi que le nom du praticien ayant effectué ce sondage.

Avec le miroir nous évaluons l'aspect des gencives : couleur (rose pale, rouge, violacée), texture (ferme, molle), présence d'œdème des papilles, de tuméfactions et d'éléments pathologiques).

La présence/absence de saignement gingival est relevé par le passage de la sonde parodontale n°15 au contact du bord libre de la gencive marginale et le nombre de dents avec saignement est noté. Le pourcentage des dents avec saignement est ensuite calculé.

Avec la sonde Florida Probe ® nous prenons les mesures de la récession et de la poche parodontale sur 6 sites par dent sur les 10 dents concernées qui apparaissent automatiquement dans la fenêtre active du logiciel. A la fin du sondage nous faisons la sauvegarde des données.

Le bilan parodontal est archivé et pourra être imprimé pour la patiente à sa demande.

Toutes les participantes à l'étude sont informées de leur état bucco-dentaire et peuvent poser toutes les questions qu'elles souhaitent concernant leur état de santé bucco-dentaire et celui de leur futur enfant ou des enfants déjà présents. Elles reçoivent le compte rendu de l'examen et les conseils personnalisés sur les techniques de brossage à l'aide de

coffret de démonstration ORAL B. En cas de signes cliniques de caries dentaires et de pathologies parodontales les participantes sont orientées pour des soins courants avec un courrier à leur dentiste traitant. En cas d'absence de chirurgien-dentiste référent la patiente est orientée vers le centre des soins dentaires du secteur publique de Toulouse.

8. Déroulement de l'étude.

Les examens bucco-dentaires seront réalisés à l'hôpital Paule de Viguier (maternité niveau 3) dans un cabinet adapté, à l'aide d'instruments stériles (sondes, miroir), par les chirurgiens-dentistes internes lors des visites courantes d'échographie de dépistage DROP entre 11 et 13+6J SA au sein du Service d'échographie et diagnostic prénatal, Pôle Femme Mère Couple, PDV, CHU de Toulouse .

Le CRF électronique est rempli au cours de chaque examen avec le numéro d'anonymat ainsi que le fichier de correspondance sécurisé pour le technicien d'étude clinique (TEC) de l'UROG.

Le Flow Chart des femmes incluses / non-incluses est mise à jour après chaque journée d'inclusion et est sous le contrôle de l'investigateur principal le Professeur C. Nabet. Actuellement le taux d'inclusion dans PERISCOPE est de 40%.

La durée totale moyenne de l'examen bucco-dentaire et parodontal pour chaque participante est de 15-20 min.

L'étude est prévue sur une durée de 2 ans.

9. Analyses statistiques.

Selon les données de l'étude EPIPAP [63] la fréquence des parodontites chez les femmes enceintes est estimée à 24%. Nous envisageons d'examiner 30% des femmes incluses dans l'étude DROP. Le nombre prévisionnel des RV DROP est de 10-12 par jour. A partir de décembre 2016, les jours dédiés pour le dépistage DROP sont les lundis et mercredis. En s'appuyant sur cette hypothèse, en travaillant 2 fois par semaine, notre équipe pourrait donc examiner entre 6 et 7 femmes en moyenne par semaine, soit entre 280 et 340 examens par an.

La durée de l'étude DROP étant de 2 ans, nous prévoyons d'inclure 630 femmes enceintes dans le PERISCOPE.

L'étude PERISCOPE est en cours et les données sont en train d'être recueillies. Il est encore tôt pour avoir dans ce travail des résultats comparatifs issus des analyses bi- et multivariées. Nous commençons à analyser les données de notre échantillon et dans cette thèse nous présentons quelques résultats issus des analyses uni-variées descriptives de l'échantillon : calcul de la tendance centrale (**la moyenne**) et de la dispersion (**la variance et l'écart-type - ET**) des variables d'intérêt bucco-dentaires et parodontales. La création des sous-groupes selon les facteurs socio-démographiques et comportementaux est prévue ainsi que le recueil des données sur la présence ou l'absence de risque de PE chez nos participantes.

Les variables analysées ici sont :

a) fréquence de la gingivite ;

b) fréquence des différentes formes de la parodontite : débutante, moyenne, sévère ;

c) indice CAOD individuel et moyen ;

d) indice CPITN ;

e) âge moyen avec l'écart-type ;

f) facteurs socio-démographiques : pays de naissance, situation matrimoniale, exercise de la profession ;

g) facteurs comportementaux : consommation du tabac, niveau d'hygiène bucco-dentaire, recours au suivi dentaire.

h) parité.

10. Considérations éthiques et réglementaires.

L’examen de dépistage bucco-dentaire entre dans le cadre des recommandations de la HAS [39] et de la CPAM (à partir du 4ème mois) [106] pour le suivi des femmes enceintes et le dépistage précoce des foyers locaux d’infection.

Nous proposons cet examen aux femmes au moment de leur échographie du 1er trimestre. Nous utilisons les dispositifs modernes et non-opérateurs dépendants (sonde à pression constante Florida Probe®) pour optimiser la qualité de l’examen. Ce bilan est gratuit pour la patiente. Une légère gêne lors de l’examen parodontal est possible en cas d’inflammation gingivale. La patiente est informée qu’elle a la possibilité d’interrompre dans tous les cas le sondage quelle qu’en soit la raison. Le volet dans le cahier d’observation est prévu pour la notification des causes d’arrêt.

La patiente est informée de son état de santé bucco-dentaire et reçoit des conseils d’hygiène et de comportements bucco-dentaires pour elle et son futur enfant.

Aucun effet indésirable en lien avec l’étude PERISCOPE n’est attendu ni pour les participantes, ni pour leurs enfants à naitre.

Le protocole a reçu un avis favorable du Comité d’Ethique de la Recherche du CHU de Toulouse le 12 *avril 2016 (avis 01-0416).*

Il s’agit d’une étude non interventionnelle d’observation qui est basée sur le volontariat et respecte l’anonymat des participantes.

Gestion : DRCI, CHU Toulouse

Financement : Oral B, Collège des chirurgiens-dentistes universitaires en Santé Publique, INSERM.

11. Retombées attendues.

- Recueillir les informations nécessaires à la mise en place d'une étude de cohorte évaluant les effets du traitement préventif de la PE chez la femme enceinte (aspirine) sur le parodonte sain et pathologique et permettre ainsi une prise en charge bucco-dentaire adaptée aux femmes enceintes.

- Augmenter, grâce au dépistage de la parodontite, la sensibilité du dépistage de la PE entre 11 et 13+6 SA et permettre ainsi la mise en place précoce d'un traitement préventif de la PE.

- Recueillir les informations nécessaires à la mise en place d'une étude évaluant une stratégie de dépistage et de traitement de la parodontite chez les femmes enceintes sur la diminution de la fréquence de la PE et du RCIU vasculaire.

12. Traitement des données et conservation des documents et des données relatives à l'etude.

Le TEC de l'équipe obstétrique (UROG) a accès aux données du cahier d'observation électronique SPHINX de l'étude pour compléter les informations sur le déroulement de la grossesse et l'accouchement. La conservation de toutes les données sera sous la responsabilité de l'investigateur principal.

Les documents suivants relatifs à cette recherche sont archivés par l'investigateur conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques :

- Le protocole et les modifications éventuelles au protocole
- Les cahiers d'observation (copies)
- Les dossiers source des participants précisant la déclaration de non-opposition
- Tous les autres documents et courriers relatifs à la recherche
- L'exemplaire original des déclarations de non-oppositions .

Tous ces documents sont sous la responsabilité de l'investigateur pendant la durée réglementaire d'archivage.

13. Règles relatives à la publication.

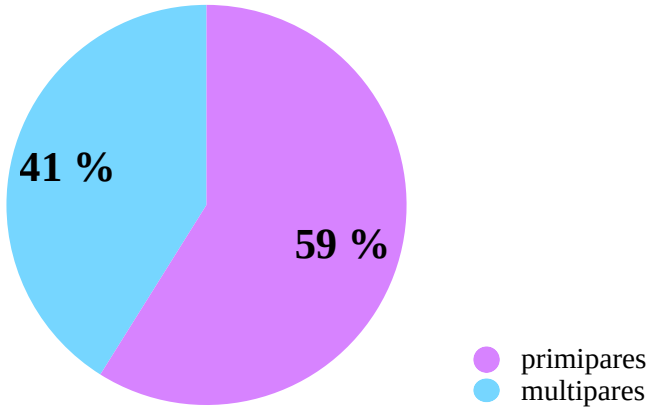
Toute communication écrite ou orale des résultats de la recherche doit recevoir l'accord préalable de l'investigateur coordonnateur Madame le Professeur Cathy NABET.

L'investigateur principal s'engage à mettre à la disposition du public les résultats de la recherche aussi bien négatifs et non concluants que positifs.

14. Présentation des résultats intermédiaires de PERISCOPE.

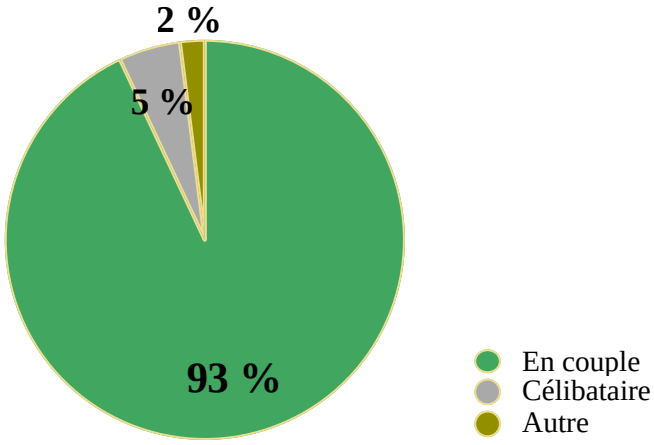
Entre décembre 2016 et avril 2017, 73 femmes incluses dans l'étude PERISCOPE ont été examinées. L'âge moyen de notre échantillon est de 31 ans (ET = 7 ans). Parmi les 73 participantes, 43 (59%) sont primipares (premier enfant) (figure 3).

Figure 3. Pourcentage des femmes selon la parité.



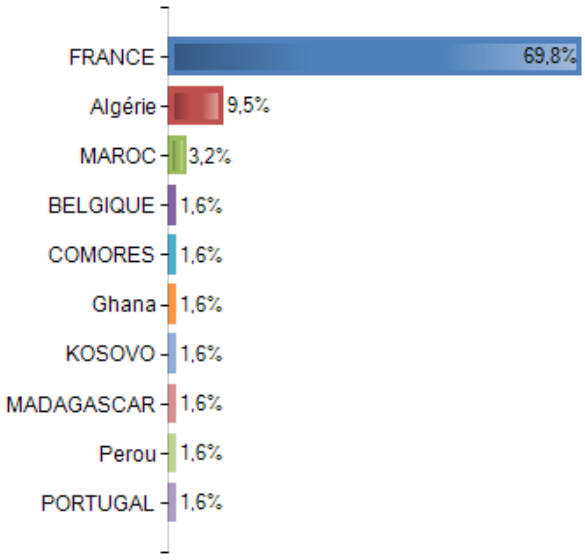
En ce qui concerne leur statut matrimonial, 68 (93%) des femmes sont en couple (figure 4).

Figure 4. Situation matrimoniale.



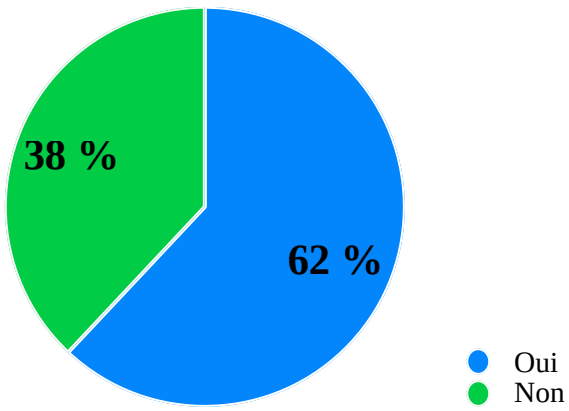
La majorité des femmes (presque 70%) sont nées en France. Il y a plus de 12 % de ressortissantes d'Afrique du Nord (Figures 5).

Figure 5. Répartition des femmes en pourcentage selon pays de naissance.



Parmi les femmes examinées, 45 femmes (62%) exercent une activité professionnelle (Figure 6).

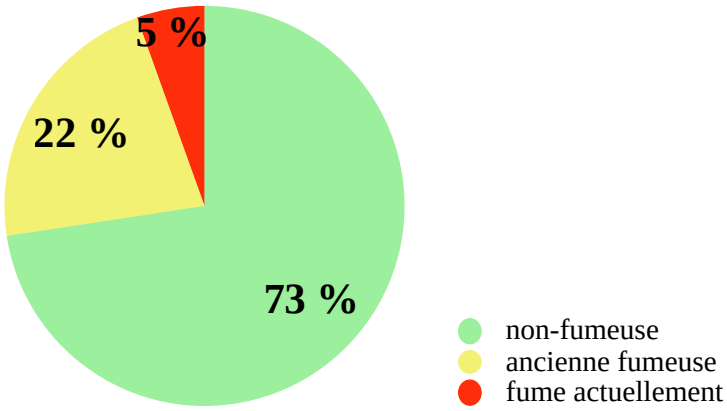
Figure 6. Pourcentage des femmes exerçant activité professionnelle.



La recherche des facteurs de risque des maladies parodontales tels que le tabac et le contrôle de la plaque bactérienne ont relevé les résultats suivants :

• Concernant le tabac, 53 femmes déclarent être non-fumeuses (73%), 16 ont arrêté de fumer avant leur grossesse (22 %) et 4 femmes dans notre échantillon sont des fumeuses actives (5%) (figure 7).

Figure 7. Consommation de tabac.



Parmi ces 20 personnes (actuelles ou anciennes fumeuses) plus de la moitié fument ou ont fumé plus de 7 ans, et une sur deux fume ou fumait plus d'un demi-paquet par jour (figures 8 et 9).

Figure 8. Consommation de tabac (nombre d'années)

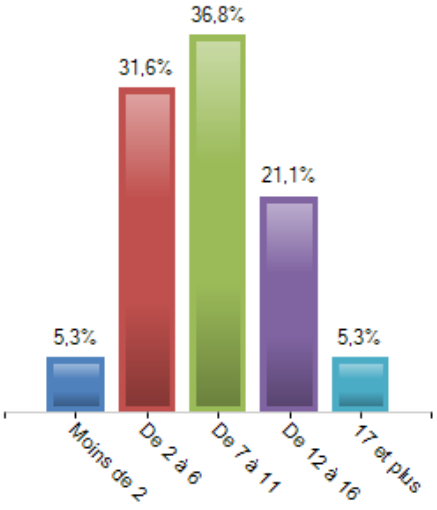
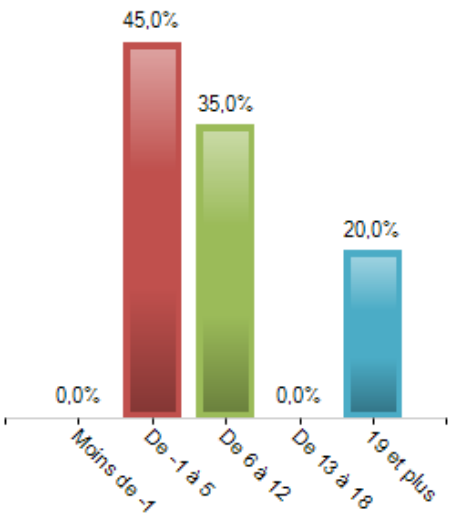
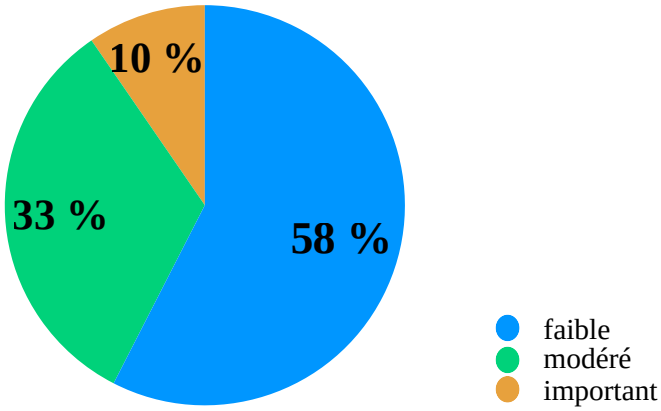


Figure 9. Consommation de tabac (nombre de cigarettes par jour)



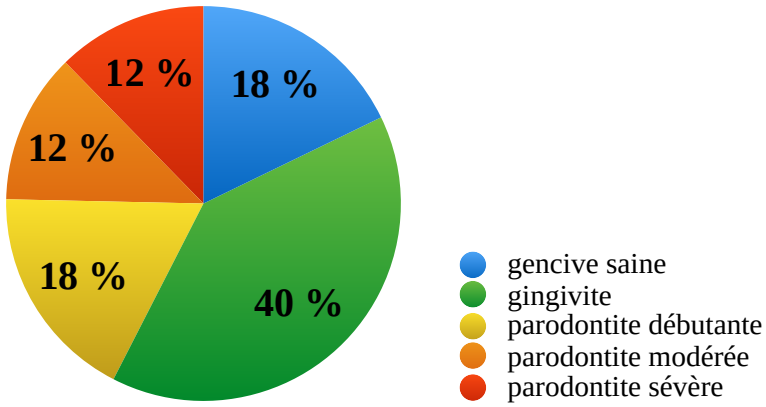
• l’indice de plaque dentaire montre que plus de 50% des femmes de notre échantillon ont une bonne hygiène bucco-dentaire (42 participantes, 58%) et 7 femmes (10 %) - une quantité importante de plaque (figure 10).

Figure 10. Niveau de plaque dentaire.



Concernant les maladies parodontales, seulement 13 patientes (18%) ont une gencive saine ; 29 (40%) ont une gingivite et 31 (42%) souffrent de formes différentes de la parodontite (figure 11).

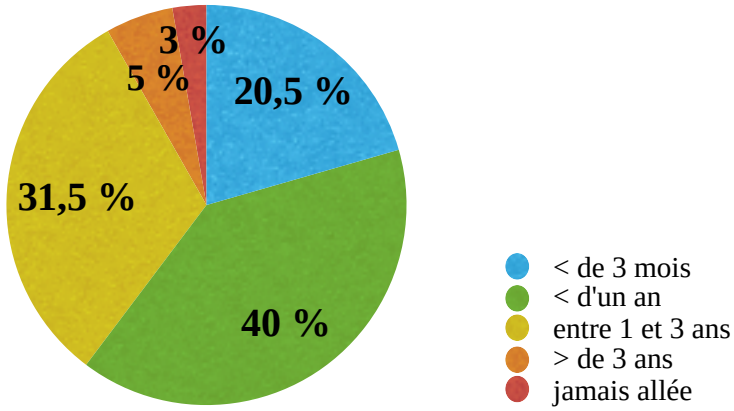
Figure 11. Pourcentage des Maladies parodontales.



Le CAOD moyen est de 5,6 (ET = 1,7). L'estimation de la fréquence de la maladie carieuse dans notre échantillon est de 20%.

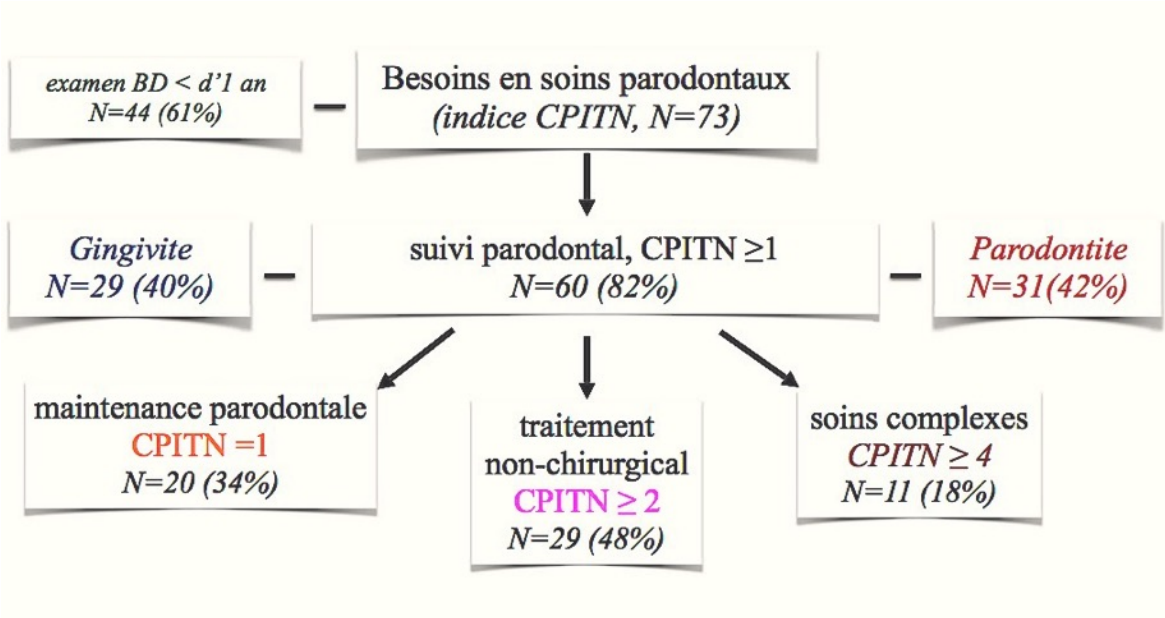
Plus de 60% des femmes dans PERISCOPE déclarent avoir un suivi dentaire régulier: 15 personnes (20,5%) ont consulté un chirurgien-dentiste dans les trois derniers mois avant leur grossesse ; 29 personnes (40%) ont eu une visite dentaire moins d'un an avant leur grossesse. 23 femmes (31,5%) ont eu la dernière consultation dentaire entre 1 et 3 ans avant leur grossesse ; 4 femmes (5%) n'ont pas vu le dentiste depuis plus de 3 ans et 2 personnes (3%) n'ont jamais eu de visite dentaire (figure 12).

Figure 12. Dernière visite dentaire avant la grossesse



Le calcul de l'indice CPITN a montré que 82% des femmes de notre échantillon, malgré leur suivi dentaire régulier (dernière visite chez le chirurgien-dentiste de moins d'un an pour 60% d'elles), nécessitent un suivi parodontal pour la gingivite (40%) ou pour la parodontite (42%) avec un indice CPITN ≥ 1. 34% des femmes avec un indice CPITN = 1 ont besoin de conseils pour diminuer et contrôler l'inflammation gingivale superficielle. 48% nécessitent un traitement non-chirurgical conventionnel et 18% - des soins complexes (figure 13).

Figure 13. Besoins en soins parodontaux.



15. Discussion et conclusion.

L'étude PERISCOPE est une étude d'observation descriptive. Le niveau de preuve de ce type de recherche est faible. Actuellement, le taux d'inclusion est de 40%. Il nous sera difficile d'analyser dans ces conditions la représentativité de notre échantillon et d'étudier l'impact des facteurs de confusion sur notre objectif principal - l'état de santé bucco-dentaire des femmes enceintes au premier trimestre. Nous réalisons notre étude au sein de la maternité de niveau 3 où probablement il y a une plus forte concentration de femmes à risque élevé de complications de la grossesse et un niveau socio-économique différent des maternités du secteur privé. Cela peut être la source de biais de sélection potentiels et encore compromettre la représentativité de notre échantillon. Il serait intéressant d'étudier, par exemple, les causes de refus de l'examen de dépistage bucco-dentaire pour pouvoir élaborer des stratégies de meilleur recrutement des participantes pour ce type de recherche en odontologie.

Le point positif de notre étude est qu'elle est gratuite pour les femmes enceintes. Cela pourrait améliorer l'accès aux soins pour des catégories socio-économiques défavorisées et en cas d'absence d'assurance médicale de base ou complémentaire. Actuellement, en cas d'absence de la Carte Vitale, en France, que les soins d'urgence dentaire sont couverts par l'Etat. La presque totalité des moyens de diagnostic et de soins en parodontologie n'entre pas dans le panier des soins remboursables par la CPAM. Connaître l'état actuel bucco-dentaire et parodontal des femmes enceintes de notre région Toulousaine a une grande importance en terme de politique locale de Santé Publique pour identifier les besoins en soins préventifs, curatifs et en maintenance et pour améliorer la prise en charge professionnelle des femmes enceintes et peut-être pouvoir agir sur la survenue des complications graves en obstétrique telles que la PE et le RCIU d'origine vasculaire.

Il est encore trop tôt pour avoir des données sur les liens entre la présence des parodontites en début de la grossesse et la survenue de la PE. Les premiers accouchements de nos participantes n'ont débuté qu'en mai 2017. Les résultats présentés concernent les données recueillies entre décembre 2016 et avril 2017. Actuellement le TEC recueille les premières données du déroulement de l'accouchement et des issues de la grossesse.

L'âge moyen de notre échantillon est de 31 ans (ET = 7). Dans les études nationales récentes, il varie entre 29,7 (ET = 5,3) [19] et 32 ans (ET = 5,2) [107].

61% de nos participantes ont eu une visite chez le chirurgien-dentiste dans l'année qui précédait leur grossesse, ce qui est plus élevé que les données de L'Eurobaromètre 2009 (52%) [100].

Au niveau international, l'étude des caries des femmes enceintes s'appuie sur le relevé de l'indice CAOD [35,49,62]. En France, on évalue l'incidence des lésions carieuses [63]. L'indice CAOD moyen dans notre échantillon est important (5,6 ± 1,7) mais il est deux fois moins élevé que celui mentionné dans l'étude de Moimaz (12.2 ± 6.1) [62]. La fréquence des caries dentaires semble être inférieure (20 %) à celle de l'étude précédemment citée (73,9%) [62].

La fréquence des maladies parodontales chez nos participantes (82%) semble être légèrement inférieure à celle des données de la littérature internationale (90,8%) [62] et cohérente avec certaines études européennes [19,35,107].

La majorité des femmes sont dans un contexte socio-professionnel favorable : presque toutes les femmes vivent en couple (98%), plus de la moitié travaillent (62%), et 41% ont déjà d'autres enfants.

En perspective, il serait important d'informer les professionnels de santé en contact direct avec les femmes enceintes (obstétriciens, sages-femmes) de ces recommandations CPAM et, pourquoi pas, leur proposer un modèle de protocole pour la prise en charge bucco-dentaire et parodontale en début de grossesse et en âge de procréer sachant que la plupart des pathologies bucco-dentaires est évitable. En même temps, la formation des chirurgiens-dentistes libéraux pour la prise en charge des femmes enceintes en s'appuyant sur les données acquises de la science, au sein des services hospitalo-universitaires, pourrait être bénéfique pour améliorer la santé bucco-dentaire des mères et de leurs enfants.

Le Directeur De Thèse
Professeur Cathy NABET :

Le Président de Jury
Professeur Cathy NABET :

ANNEXES.

Annexe 16.1. Groupe PERISCOPE.

Service d'échographie et diagnostic prénatal, Pôle Femme Mère Couple, PDV

- C. Vayssière, PU-PH (investigateur principal DROP) , UMR 1027, UPS
- M. Groussolles, PH, UMR 1027, UPS
- M. Morin, sage-femme, responsable UROG
- L. Baudesson, TEC
- A. de Place, stagiaire M2

Service d'Odontologie, pôle CVR,Faculté de Chirurgie Dentaire, UPS

- C. Nabet, PU-PH (investigateur principal PERISCOPE)
- S. Laurencin, MCU-PH
- M-C. Valera, MCU-PH
- J-N. Vergnes, MCU-PH
- C. Dubosc, AHU
- P. Monsarrat, attaché des Hôpitaux de Toulouse
- E. Bouchoucha, interne MBD
- I. Timofeeva, interne MBD

Annexe 16.2. Information pour la patiente et non-opposition.

Notice d'information pour une femme enceinte adulte participant à l'étude de dépistage bucco-dentaire et parodontal dans le cadre de l'étude PERISCOPE

Nom des responsables de la consultation et de l'étude :
Pr Christophe VAYSSIERE (Service d'échographie et diagnostic prénatal), Pr Cathy NABET (Service d'odontologie)

Madame,
Vous êtes enceinte et vous vous présentez à l'échographie de dépistage du 1er trimestre (entre 11 et 13+6J semaines d'aménorrhées SA). Nous vous proposons de participer à une étude. Cette notice d'information vous détaille en quoi consiste l'étude.

But de la recherche
L'étude PERISCOPE a pour but l'évaluer l'état bucco-dentaire et parodontal initial des femmes enceintes qui participent à l'étude DROP.
Des liens entre des maladies parodontales et la pré-éclampsie ont été démontré au niveau international.
Notre 2ème objectif est d'étudier si la maladie parodontale chez la femme enceinte en début de la grossesse est le facteur de risque de pré-éclampsie.
Cette étude est une étape importante pour mieux connaître l'état dentaire et parodontal des femmes enceintes en premier trimestre de la grossesse dans la région Toulousaine. Ses résultats devraient nous permettre d'adapter la prise en charge et les traitements bucco-dentaires des femmes enceintes.
Cette étude devrait également apporter des informations permettant d'augmenter, grâce au dépistage de la maladie parodontale, la sensibilité du dépistage de la pré-éclampsie au 1er trimestre (capacité à dépister la pré-éclampsie) et permettre ainsi la mise en place précoce d'un traitement préventif de la pré-éclampsie.

Méthodes et déroulement de l'étude
Nous vous proposons de réaliser un examen bucco-dentaire complet gratuit (avant ou après votre échographie) qui nous permettra de faire le bilan de vos dents et de vos gencives. C'est une procédure diagnostique courante qui se pratique et chez les enfants et chez les adultes. Cet examen ne donne pas lieu à rémunération ou à codification auprès de la

sécurité sociale. Certaines données concernant le déroulement de votre grossesse seront recueillies dans votre dossier médical.

Bénéfices attendus et contraintes

Vous pourrez ressentir une très légère gêne lors de l'examen parodontal si vos gencives sont enflammées.

Nous vous donnerons les conseils d'hygiène bucco-dentaire adéquats et nous vous orienterons vers un professionnel de santé si besoin.

Droit de refus et de retrait de la participation

La participation à cette étude est volontaire. Si vous choisissez de ne pas y participer, cela n'aura aucune conséquence sur la prise en charge habituelle de votre grossesse. Vous pouvez à tout moment exercer votre droit de retrait de cette étude.

Confidentialité des données recueillies

Les données recueillies sont strictement confidentielles. Dans le cadre de l'étude à laquelle nous vous proposons de participer, un traitement de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard des objectifs qui vous ont été présentés.

Conformément aux dispositions de la CNIL (loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés), vous disposez d'un droit d'accès et de rectification. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche.

Avis du comité d'éthique de la recherche :

Cette étude a obtenu l'avis favorable du comité d'éthique de la recherche du CHU de Toulouse (n°01-0416).

Nous vous remercions d'avoir pris le temps de lire cette lettre d'information. Si vous vous opposez à participer à cette recherche, nous vous invitons à nous le faire savoir.

Cadre réservé au service
Nom et prénom de la patiente : ……
Date de délivrance de l'information : ……...
Opposition exprimée : □ non □ oui
Signature de la patiente
Nom et signature du responsable de la consultation :

Annexe 16.3. Cahier d’observation PERISCOPE (CRF).

Cahier d’observation N° SPHINX du sujet : I__I__I__I__I - I__I__I__I__I
Protocol de dépistage bucco-dentaire,
Etude ancillaire du DROP

N° de protocole : version du

CAHIER D’OBSERVATION

Etude PERISCOPE

L’étude **DROP** est une étude prospective de cohorte évaluant faisabilité et l’efficacité de la prévention de la pré-éclampsie (PE) et du retard de croissance intra-utérin (RCIU) vasculaire, après prise en charge selon les recommandations actuelles.

L’étude **PERISCOPE** est une étude ancillaire de DROP décrivant la santé bucco-dentaire et parodontal de femmes enceintes au premier trimestre, évaluant leurs demandes en soins dentaires et parodontaux et étudiant les relations entre état parodontal des femmes enceintes, pré-éclampsie et aspirine.

Investigateurs principaux DROP et PERISCOPE

Pr Christophe VAYSSIERE, Service d'échographie et diagnostic prénatal (DROP)

vayssiere.c@chu-toulouse.fr

Pr Cathy NABET, Service d’odontologie (PERISCOPE)

nabet.c@chu-toulouse.fr

Gestionnaire

DRCI, CHU de Toulouse

Date I__I__ I / I__I__I / / I_2_I_0_I__I__I

N° SPHINX de la femme : I__I__I__I__I - I__I__I__I__I

ETIQUETTE PATIENTE

Temps 1 : examen clinique PERISCOPE

<u>VISITE entre 11 et 13+6 SA</u>

Date I__I__ I / I__I__I / / I_2_I_0_I__I__I

Nom du chirurgien-dentiste : ……

1. VERIFICATION DES CRITERES DE SELECTION *(papier)*

CRITERES D'INCLUSION

Age ≥ 18 ans

OUI NON

Femme incluse dans DROP se présentant à l'écho de dépistage entre 11 et 13+6 SA

OUI NON

Comprenant le Français

OUI NON

Accouchement prévu à PDV

OUI NON

Femme affiliée à un régime de sécurité sociale ou équivalent

OUI NON

Grossesse simple entre 11 et 13+6 SA (à remplir après l'écho T1)

OUI NON

Femme ayant au moins 6 dents naturelles

OUI NON

Non opposition à participer à la recherche

OUI NON

Si une ou plusieurs réponse(s) non, la femme ne peut pas être incluse.

CRITÈRES DE NON-INCLUSION

Prise d’un traitement anticoagulant le jour du RV

OUI NON

Immunodépression d’origine congénitale ou acquise

OUI NON

Antécédent d’endocardite infectieuse

OUI NON

Prothèse valvulaire (mécanique ou bio-prothèse) ou tout matériel étranger utilisé dans le cadre d’une chirurgie valvulaire conservatrice

OUI NON

Cardiopathie congénitale cyanogène

OUI NON

Si une ou plusieurs réponse(s) oui, la femme ne peut pas être incluse.

2. QUESTIONNAIRE A POSER A LA PATIENTE

Pays de naissance :

Origine géographique :

Profession (en clair) :

Profession du conjoint (en clair) :

Pas de conjoint

Situation matrimoniale (cochez une seule case) :

En couple

Célibataire

Autre

A ce jour, exercez-vous une profession :

OUI NON

Taille *(DM)* : I__I__I__I cm

Poids avant grossesse *(DM)* : I__I__I__I kg

Primipare (1er enfant) :

OUI NON

Lupus érythémateux disséminé *(DM) :*

OUI NON

Concernant le tabac (cochez une seule case) **:**

Actuellement vous fumez

Vous êtes ancienne fumeuse (vous avez arrêté de fumer avant aujourd'hui)

Vous êtes non fumeuse

Si vous êtes fumeuse ou ancienne fumeuse, pendant combien d'années avez-vous fumé ? I__I__I

Si vous êtes ancienne fumeuse, nombre moyen de cigarettes par jour au moment de l'arrêt I__I__I

Si vous êtes fumeuse, nombre moyen de cigarettes par jour actuellement I__I__I

A quand remonte votre dernière visite chez le dentiste ? (cochez une seule case)

moins de 3 mois avant la grossesse

moins d'1 an avant la grossesse

moins de 3 ans avant la grossesse

plus de 3 ans avant la grossesse

je ne suis jamais allée chez le dentiste

3. EXAMEN BUCCO-DENTAIRE

3.1. Examen dentaire

Maxillaire	**18**	**17**	**16**	**15**	**14**	**13**	**12**	**11**	**21**	**22**	**23**	**24**	**25**	**26**	**27**	**28**
Dent absente																
Carie																
Obturation																
Pilier de bridge																

Mandibule	**48**	**47**	**46**	**45**	**44**	**43**	**42**	**41**	**31**	**32**	**33**	**34**	**35**	**36**	**37**	**38**
Dent absente																
Carie																
Obturation																
Pilier de bridge																

3.2. Saignement gingival

Maxillaire	**17**	**16**	**15**	**14**	**13**	**12**	**11**	**21**	**22**	**23**	**24**	**25**	**26**	**27**
1 si saignement														
1 si saignement														
Mandibule	**47**	**46**	**45**	**44**	**43**	**42**	**41**	**31**	**32**	**33**	**34**	**35**	**36**	**37**

Indice % de saignement *(nombre de dents « 1 » sur nombre de dents présentes) =*

3.3. Quantité de plaque :

faible

modérée

importante

3.4. Prothèse amovible :

0 1 2

3.5. Muqueuses (remarques particulières)

3.6. Autres remarques

3.7. EXAMEN PARODONTAL

Sondage manuel

Non

Oui

Saignement au sondage BOP

	Maxillaire	17	16	11	26	27
FV	BOP (0/1)					
FL	BOP (0/1)					

FL	BOP (0/1)					
FV	BOP (0/1)					
	Mandibule	47	46	31	36	37

Sondage parodontal sans Florida

	Maxillaire	17			16			11			26			27		
FV		FD	FV	FM	FD	FV	FM	FD	FV	FM	FM	FV	FD	FM	FV	FD
	Poche															
	Récession															
FL	Poche															
	Récession															

FL	Poche															
	Récession															
FV	Poche															
	Récession															
		FD	FV	FM	FD	FV	FM	FM	FV	FD	FM	FV	FD	FM	FV	FD
	Mandibule	47			46			31			36			37		

VISITE entre 11 et 13+6 SA

ETUDE PERISCOPE

FICHE RECHERCHE **ETIQUETTE PATIENTE**

Fiche à ranger dans le dossier « Recherche » de la patiente identifié avec une étiquette « PERISCOPE »
Double à ranger dans le dossier odontologique PERISCOPE

Date I__I__ I / I__I__I / / I_2_I_0_I__I__I

Heure I__I__ I h I__I__I mn

Nom du chirurgien-dentiste : ……
sous couvert du Pr Christophe Vayssière et du Pr Cathy Nabet

Information sur l'étude écrite et orale donnée à la patiente
OUI

Informations bénéfice / risque donnée à la patiente
OUI

Questions posées par la patiente
OUI
NON
Si oui, lesquelles ?

Non opposition recueillie
de la patiente
de la patiente et de son conjoint

Inclusion dans PERISCOPE
OUI

Visite entre 11 et 13+6 SA

INFORMATIONS ORALES DONNÉES A LA PATIENTE SUR SON ÉTAT DE SANTÉ BUCCO-DENTAIRE

OUI

NON

Si non, pourquoi…….

EXAMEN DENTAIRE ET PARODONTAL

Compte-rendu synthétique de l'état de santé bucco-dentaire et du besoin en soins de la patiente :

- Dents absentes
- Caries
- Gingivite
- Parodontite
- Contrôle de plaque insuffisant
- Saignements
- Douleurs
- Autres

Commentaires du CD :

TEMPS 2 (TEC)
APRES L'ACCOUCHEMENT
DOSSIER OBSTETRICAL

Date I__I__ I / I__I__I / / I_2_I_0_I__I__I

Prise du traitement par aspirine (100 mg/jour)

OUI NON

Si oui,

Date de début du traitement :

I__I__I I__I__I I__I__I__I__I

Date de fin du traitement :

I__I__I I__I__I I__I__I__I__I

Si arrêt avant 34 SA, pourquoi :

Fin de prescription

Accouchement

Métrorragie

Autre cause (préciser en clair) :

Pathologies présentes au moment de l'inclusion

Diabète type 1 diagnostiqué avant la grossesse

OUI NON

Diabète type 2 diagnostiqué avant la grossesse

OUI NON

HTA

OUI NON

Maladie dermatologique

OUI NON

Si oui :

Psoriasis étendu

Lupus

Lichen

Pemphigoïde bulleuse

Autre pathologie

OUI NON

Si oui, laquelle

Déroulement de la grossesse

Diabète gestationnel

OUI NON

Pré-éclampsie

OUI NON

Si oui, AG au diagnostic I__I__I SA + I__I jours

Eclampsie

OUI NON

Si oui, AG au diagnostic I__I__I SA + I__I jours

RPM (rupture au moins 12 heures avant le début du travail)

OUI NON

Hémorragie obstétricale ayant entraîné l'hospitalisation ou l'accouchement

OUI NON

Infection

OUI NON

Si oui

Infection bucco-dentaire

Infection vaginale

Infection urinaire

Pneumopathie

Autre

Hospitalisation pour MAP

OUI NON

RCIU

OUI NON

Si oui

RCIU vasculaire

Autre cause de RCIU

Prise médicamenteuse pendant la grossesse :

Antibiotiques

Corticoïdes au long cours (≥ 1 mois)

AINS

Anticoagulant

Antiagrégant plaquettaire (autre que la prescription d'aspirine 100 mg/jour dans le cadre de la prévention de la pré-éclampsie)

Antidiabétique

Antiépileptique

Accouchement

Date : I__I__I I__I__I I__I__I__I__I

Début du travail (cocher une seule case)

spontané

déclenché

césarienne programmée

Mode d'accouchement (cocher une seule case)

voie basse

césarienne avant travail

césarienne pendant travail

Enfant

Age gestationnel en semaines révolues d’aménorrhée :

I__I__I SA + I__I jours

Sexe

masculin

féminin

Poids à la naissance :

I__I__I__I__I grammes

COMMENTAIRES du TEC :

Liste des abréviations.

AAP - Académie Américaine de Parodontologie
ALAT - Alanine-amino-transferase
ANAES - Agence d'accréditation et d'évaluation en santé
ANSM - Agence Nationale de Sécurité de Médicament
ASAT - Aspartate-amino-transferase
BD - bucco-dentaire
BOP - bleeding on probing
CAL (AL) - niveau d'attache clinique
CAOD - « Dents permanentes cariées, absentes et obturées » indice
CHU - centre hospitalo-universitaire
CNFOF - Collège national des gynécologues et obstétriciens
CPAM - Caisse Primaire d'Assurance Maladie
CPITN - Community Periodontal Index of Treatment Needs
CRF - cahier d'observation
CRP - C-reactive proteine
DDS - dent de sagesse
DFDBA - demineralized freeze dried bone allograft
HAS - Haute Autorité de Santé
HCG - human chorionic gonadotropin
HELLP -Hemolysis-Elevated Liver enzymes-Low-Platelet count -syndrome
HTA - hypertension artérielle
IC - intervalle de confiance
IgG - immunoglobuline G
IL - interleukine
J - jour
JAC - jonction amélo-cémentaire
LDH -lactate déshydrogénase
MP - maladies parodontales
mRNA- messenger ribonucleic acid
NHANES - National Health and Nutritional Examination Survey
OIS - oral inflammation score
OMS - Organisation mondiale de la Santé
OR - odds-ratio
ORa - odds-ratio ajusté
PA - perte d'attache clinique
PAD - pression artérielle diastolique
PAG - poids pour l'âge gestationnel
PAS - pression artérielle systolique
PCR - polymérase chaine reaction
PDV - hôpital Paule De Viguier
PE - pré-éclampsie
PP - poche parodontale
RCIU - retard de croissance intra-utérine
RR - risque relatif
R - récession gingivale
SA - semaine d'aménorrhée
SD - standart deviation
sFlt-1 - soluble fas-like tyrosine kinase receptor-1
sVEGFR-1 - soluble vascular endothelial growth factor receptor-1
TEC - technicien d'étude clinique
TNF-alfa - tumor necrosis factor alfa
UPS - Université Paul Sabatier Toulouse 3
VEGF - vascular endothelial growth factor

Table des illustrations.

Pages

Figure 1. Schéma d'activation de cascade des symptômes de PE par ischémie placentaire. 19

Figure 2. Interactions à distance des bactéries parodonto-pathogènes. 23

Figure 3. Pourcentage des femmes selon la parité. 43

Figure 4. Situation matrimoniale. 43

Figure 5. Repartition des femmes en pourcentage selon pays de naissance. 44

Figure 6. Pourcentage des femmes exerçant activité professionnelle. 44

Figure 7. Consommation de tabac. 45

Figure 8. Consommation de tabac (nombre d'années). 45

Figure 9. Consommation de tabac (nombre de cigarettes par jour). 45

Figure 10. Niveau de plaque dentaire. 46

Figure 11. Pourcentage des maladies parodontales. 46

Figure 12. Dernière visite dentaire avant la grossesse. 47

Figure 13. Besoins en soins parodontaux. 48

Image 1. Variables relevées au sondage parodontal. 30

Image 2. Plaque d'information PERISCOPE. 36

Image 3. Cabinet de dépistage dentaire. 36

Image 4. Logiciel Florida Probe. 37

Image 5. Sonde Florida Probe. 37

Image 6. Table d'examen dentaire. 37

Tableau 1. Définition de l'état parodontal selon Académie Américaine de Parodontologie (AAP), 2012. 32

BIBLIOGRAPHIE.

1. Agarwal A. Aspirin intake: Can be a confounding factor in clinical trial for periodontal disease. J Pharm Bioallied Sci.,2013;5(4); p.328-329.
2. Aggarwal PK, Chandel N, Jain V, Jha V. The relationship between circulating endothelin-1, soluble fms-like tyrosine kinase-1 and soluble endoglin in preeclampsia. Journal of Human Hypertension. 2011;26:236–241. doi: 10.1038/jhh.2011.29
3. Agueda A, Ramón J, Manau C, Guerrero A, Echeverría J. Periodontal disease as a risk factor for adverse pregnancy outcomes: a prospective cohort study. *J Clin Periodontol.* 2008;35(1):16-22.
4. Ainamo J, Barmes DE, Beagrie G, Cutress T, Martin J, Sardo-Infirri J. Development of the World Health Organization (WHO) community periodontal index of treatment needs (CPITN) Int Dent J 1982 32: 281-291.
5. Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. Int Dent J, 1975, 25 : 229 - 235.
6. Akinosoglou K, Alexopoulos D. Use of antiplatelet agents in sepsis: a glimpse into the future. Thromb Res. févr 2014;133(2):131-8.
7. Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaides KH. Competing Risks Model in Early Screening for Preeclampsia by Biophysical and Biochemical Markers. Fetal Diagn Ther. 2012,(8) N° 16.
8. Albandar JM, Brunelle JA, Kingman A. Destructive periodontal disease in adults 30 years of age and older in the United States, 1988-1994. J Periodontol. 1999;70(1): 13-29.
9. Amar S et al. Periodontal disease is associated with brachial artery endothelial dysfunction and systemic inflammation. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2003;23:1245-1249.
10. ANAES /Service des recommandations et références professionnelles /mai 2002.
11. Azarpazhooh A, Leake JL. Systematic review of the association between respiratory diseases and oral health. J Periodontol. 2006;77(9):1465-82.
12. Azofeifa A, Yeung LF, Alverson CJ, Beltrán-Aguilar E. Dental caries and periodontal disease among U.S. pregnant women and non-pregnant women of reproductive age,

National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2004.J Public Health Dent. 2016 Sep;76(4):320-329. doi: 10.1111/jphd.12159.

13. Beaufils M. Aspirine et prévention de la pré-éclampsie : le point en 1999. Rev Med Interne, 1999, **20**, 9-12.
14. Beaufils M, Uzan S, Donsimoni R et al. Essai contrôlé d'un traitement préventif des accidents vasculo-rénaux de la grossesse. *In* : Act Néphro Hop Necker, Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 1985, 79-86.
15. Beaufils M, Uzan S, Donsimoni R et al. Prevention of pre-eclampsia by early antiplatelet therapy. Lancet, 1985, **i**, 840-842.
16. Bercy P, Tenenbaum H. Parodontologie : du diagnostic à la pratique., 1996. De Boeck Supérieur.
17. Bergstrom J. Tobacco smoking and chronic destructive periodontal disease. *Odontology* 2004; **92:** 1–8.
18. Blaizot A, Vergnes JN, Nuwwareh S, Amar J, Sixou M. Periodontal diseases and cardiovascular events: meta-analysis of observational studies. Int Dent J. 2009;59(4): 197-209.
19. Blondel B, Lelong N, Kermarrec M, Goffinet F. Trends in perinatal health in France between 1995 and 2010: Results from the National Perinatal Surveys. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2012;41(2):151-166.
20. Brecx MC et al. Stereological observations on long-term experimental gingivitis in man. J Clin Periodontol. 1988; 15, 621-7.
21. Bouchard P, Boutouyrie P, Mattout C, Bourgeois D. Risk assessment for severe clinical attachment loss in an adult population. J Periodontol. 2006;77(3):479-89.
22. Cota LOM, Guimaraes AN, Costa JE, Lorentz TCM, Costa FO. Association Between Maternal Periodontitis and an Increased Risk of Preeclampsia. *J Periodontol.*2006*;* 77 (12): 2063-2069.
23. Darré L, Vergnes JN, Gourdy P, Sixou M. Efficacy of periodontal treatment on glycaemic control in diabetic patients: A meta- analysis of interventional studies. Diabetes Metab. 2008;34(5):497-506.
24. Dellinger T. M., Livingston H. M. Pregnancy: physiologic changes and considerations for dental patients. *Dental Clinics of North America*. 2006;50(4):677–697. doi: 10.1016/j.cden.2006.06.001.

25. Doméjean S, Bourgeois D, Tubert-Jeannin S.Traduction française du document « Appendix - Manual Criteria - International Caries Detection and Assessment System (ICDAS II) », https://www.icdas.org/
26. Drouganis A, Hirsch R. Low-dose aspirin therapy and periodontal attachment loss in ex- and non-smokers. J Clin Periodontol,2001;28(1); p.38-45.
27. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ : British Medical Journal*. 2005;330(7491):565.
28. Dye BA, Thornton-Evans G. A brief history of national surveillance efforts for periodontal disease in the United States. J Periodontol. 2007;78(7 Suppl):1373-9.
29. Eiland E, Nzerue C, Faulkner M. Preeclampsia 2012. J of Pregnancy, Vol. 2012, ID 586578.
30. Eke PI, Page RC, Wei L, Thornton-Evans G, Genco RJ. Update of the case definitions for population-based surveillance of periodontitis. J Periodontol. déc 2012;83(12): 1449−54.
31. Elkhouli AM. The efficacy of host response modulation therapy (omega-3 plus low-dose aspirin) as an adjunctive treatment of chronic periodontitis (Clinical and bio-chemical study): a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Periodont Res 2011; 46: 261–268.
32. Faizuddin M, Tarannum F, Korla N, Swamy S. Association between long-term aspirin use and periodontal attachment level in humans: a cross-sectional investigation. Aust Dent J., 2012;57(1); p.45-50.
33. Fleiss J. L.,Cohen J. "The equivalence of weighted kappa and the intraclass correlation coefficient as measures of reliability" in *Educational and Psychological Measurement*, 1973,Vol. 33 p. 613–619.
34. Flemmig TF, Rumetsch M, Klaiber B. Efficacy of systemically administered acetylsalicylic acid plus scaling on periodontal health and elastase-alpha 1-proteinase inhibitor in gingival crevicular fluid. J Clin Periodontol. ,1996;23(3); p. 153-159.
35. Gaszynska E et al. Dental awareness and oral health of pregnant women in Poland.Int J Occup Med Environ Health. 2015;28(3):603-611.
36. Geerts SO et al. Systemic release of endotoxins induced by gentle mastication. Journal of Periodontol,2002,Vol.73 (1), p.73-78.

37. Ghulmiyyah L, Sibai B. Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia. Seminars in Perinatology. 2012;36(1):56–59. [PubMed].
38. Giglio JA, Lanni SM, Luskin DM, Giglio NW. Oral Health Care for the Pregnant Patient. JCDA, 2009, Vol.75 (1): p. 43-48.
39. Haute Autorité de Santé. Stratégies de prévention de la carie dentaire - Synthèse et Recommandations. 2010.
40. Higashi Y et al. Periodontal infection is associated with endothelial dysfunction in healthy subjects and hypertensive patients. Hypertension. 2008 (51) ; p. 446-453.
41. Horton A, Boggess KA, Moss KL, Beck J, Offenbacher S. Periodontal Disease, Oxidative Stress, and Risk for Preeclampsia *J Periodontol • February 2010;* 81 (2): 199-204.
42. http://ansm.sante.fr/Dossiers/Antibiotiques/Odonto-Stomatologie/Odonto-Stomatologie/prescription des antibiotiques en odontologie (accessed June 25, 2017)
43. Hui D, Okun N, Murphy K, Kingdom J, Uleryk E, Shah PS. Combinations of maternal serum markers to predict preeclampsia, small for gestational age, and stillbirth: a systematic review. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. 2012;34(2):142–153. [PubMed]
44. Hujoel PP, del Aguila MA, DeRouen TA, et al. A hidden periodontitis epidemic during the 20th century? *Community Dent Oral Epidemiol* 2003; **31:**1-6.
45. Ide M, Papapanou PN. Epidemiology of association between maternal periodontal disease and adverse pregnancy outcomes – systematic review. J Clin Periodontol 2013; 40 (Suppl. 14): S181–S194.
46. Jain K, Kaur H. Prevalence of oral lesions and measurement of salivary pH in the different trimesters of pregnancy. Singapore Medical Journal. 2015;56(1):53-57.
47. Johnson GK, Slach NA. Impact of tobacco use on periodontal status. *J Dent Educ* 2001; **65:** 313–21.
48. Jung-Eun Ha et al. Association between periodontitis and preeclampsia in never-smokers: a prospective study. Journal of Clinical Periodontology, Vol. 41, Issue 9, 2014, pages 869-874.
49. Karunachandra NN, Perera IR, Fernando G.Oral health status during pregnancy: rural-urban comparisons of oral disease burden among antenatal women in Sri Lanka. Rural Remote Health. 2012;12:1902. Epub 2012 Jul 9.

50. Kho EM et al. Duration of sexual relationship and its effect on preeclampsia and small for gestational age perinatal outcome. J Reprod Immunol. 2009 Oct;82(1):66-73. doi: 10.1016/j.jri.2009.04.011
51. Kim DM, Koszeghy KL, Badovinac RL, Kawai T, Hosokawa I, Howell TH, et al. The effect of aspirin on gingival crevicular fluid levels of inflammatory and anti-inflammatory mediators in patients with gingivitis. J Periodontol,2007;78(8):1620-6.
52. Klein H, Palmer CE. Studies dental caries : a procedure for recording and statistical proceeding of dental examination findings. J Dent Res, 1940, 19, 243-252.
53. Kotsakis GA, Thai A, Ioannou AL, Demmer RT, Michalowicz BS. Association between low-dose aspirin and periodontal disease: results from the continuous national health and nutrition examination survey (NHANES) 2011-2012. J Clin Periodontol, 2015;42(4); p.333-341.
54. Lang NP, Adler R, Joss A, Nyman S. Absence of bleeding on probing. An indicator of periodontal stability. J Clin Periodontol 1990;17:714-721.
55. Lang NP, Tonetti MS. Periodontal Risk Assessment (PRA) for Patients in Supportive Periodontal Therapy (SPT).Oral Health&Preventive Dentistry, 2003(1); p.7-16.
56. Loe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy. Prevalence and severity. Acta Odontol Scand, 1963, Vol.21, p.533-551.
57. Loos BG. Systemic markers of inflammation in periodontitis. Journal of Periodontol, 2005,Vol.76(11),p.2106-2115.
58. Loos BG, Craandijk J, Hoek FJ, Wertheim-van Dillen PM, Van Der Velden U. Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. J Periodontol. oct 2000;71(10):1528-34.
59. Luzzi LIT, Greghi SLA, Passanezi E, Santana ACP, Lauris JRP, Cestari TM. Evaluation of clinical periodontal conditions in smokers and non-smokers. J Appl Oral Sci Rev FOB. déc 2007;15(6):512-7.
60. Matevosyan N.R. Periodontal disease and perinatal outcomes. Arch Gynecol Obstet (2011), Vol 283, p. 675-686.
61. Mercado FB, Marshall RI, Klestov AC, Bartold PM. Relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis. J Periodontol. 2001;72:779-87.
62. Moimaz SA, Rocha NB, Garbin AJ, Garbin CA, Saliba O. Influence of oral health on quality of life in pregnant women. Acta Odontol Latinoam. 2016 Sep;29(2):186-193.

63. Nabet C, Lelong N, Colombier M-L, Sixou M, Musset A-M, Goffinet F, et al. Maternal periodontitis and the causes of preterm birth: the case-control Epipap study. J Clin Periodontol. janv 2010;37(1):37-45.

64. Nakajima T. et al. Periodontitis-associated up-regulation of systemic inflammatory mediator level may increase the risk of coronary heart disease. Journal of Periodontal Research,2009, 10.1111/j.1600-0765.2009.01209.x.

65. Niederman R. Pregnancy gingivitis and causal inference. Evid Based Dent. déc 2013;14(4):107-8.

66. Noack B, Genco RJ, Trevisan M, Grossi S, Zambon JJ, De Nardin E. Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. J Periodontol. sept 2001;72(9):1221-7.

67. Noble JM, Borrell LN, Papapanou PN, Elkind MS, Scarmeas N, Wright CB. Periodontitis is associated with cognitive impairment among older adults: analysis of NHANES-III. J Neurol Neurosurg Psychiatry2009; 80(11):1206-11.

68. O'Leary TJ, Drake RB, Naylor JE. The plaque control record. J Periodontal, 1972, 43 : 38.

69. Osungbade OK, Ige OK. Public heath perspectives of preeclampsia in developing countries: implication for health system strenghtening. Journal of Pregnancy. 2011;2011481095 [PMC free article] [PubMed]

70. Paraskevas S, Huizinga JD, Loos BG. A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. Journal of Clin. Periodontol,2008, Vol.35 (4);p.277-290.

71. Petersen PE, Ogawa H. Strengthening the prevention of periodontal disease: the WHO approach. J Periodontol. 2005;76(12):2187-93.

72. Piconi S et al. Treatment of periodontal disease results in improvements in endothelial dysfunction and reduction of the carotid intima-media thickness.The FASEB Journal,Vol. 23 (4); p.1196-1204.

73. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. Lancet. 2005;366(9499):1809-20.

74. Pischon N, Pischon T, Kröger J, Gülmez E, Kleber BM, Bernimoulin JP, et al. Association among rheumatoid arthritis, oral hygiene, and periodontitis. J Periodontol. 2008;79(6):979-86.

75. Politano GT et al. Corrélation entre des MP, alterations inflammatoires et la PE. Journal of Periodontal Research, Vol. 46, issue 4, 2011, pages 505-511.
76. Ramma W, Ahmed A. Is inflammation the cause of pre-eclampsia? Biochemical Society Transactions. 2011;39(6):1619–1627. [PMC free article] [PubMed].
77. Roberge S, Odibo A, Bujold E. Aspirin for the Prevention of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction. Clinics in Laboratory Medicine,2016, Vol.36 (2); p. 319–329.
78. Rolnik DL et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. The New England Journal of Medicine, 2017, doi: 10.1056/ NEJMoa1704559.
79. Royzman D, Recio L, Badovinac RL, Fiorellini J, Goodson M, Howell H, et al. The effect of aspirin intake on bleeding on probing in patients with gingivitis. J Periodontol, 2004;75(5):679-84.
80. Ruma M, Boggess K, Moss K, Jared H, Murtha A, Beck J, et al. Maternal periodontal disease, systemic inflammation, and risk for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(4):389.e1-5.
81. Sanz M., Kornman K., groupe de travail 3. Periodontites et complications diverses de la grossesse : consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases.. J Clin Periodontol 2013; 40 (Suppl. 14) : S164-S169.
82. Savage A, Eaton KA, Moles DR, Needleman I. A systematic review of definitions of periodontitis and methods that have been used to identify this disease. J Clin Periodontal 2009;36(6):458-67.
83. Say L et al. Global Causes of Maternal Death: A WHO Systematic Analysis. Lancet Global Health. 2014;2(6): e323-e333.Lancet. 2014.
84. Scannapieco FA. Periodontal inflammation : from gingivitis to systemic disease? Compound Contin Educ Dent.2004 (6), Vol.25; p.16-25.
85. Scannapieco, F. A., Bush, R. B. & Paju, S. Periodontal disease as a risk factor for adverse pregnancy outcomes. A systematic review. Annals of Periodontology,2003(8), 70–78.
86. Schrodi J, Recio L, Fiorellini J, Howell H, Goodson M, Karimbux N. The effect of aspirin on the periodontal parameter bleeding on probing. J Periodontol. août 2002;73(8):871-6.

87. Sela S, Itin A, Natanson-Yaron S, Greenfeld C, Goldman-Wohl D, Yagel S, et al. A novel human-specific soluble vascular endothelial growth factor receptor 1. Cell type-specific splicing and implications to vascular endothelial growth factor homeostasis and preeclampsia. Circ Res 2008;102:1566-74.

88. Seymour GJ et al. The reactivity of a monoclonal antibody against cells of the monocyte-macrophage series in sections of normal and inflamed human tissues. J Reticuloendothel. 1983; Soc, 34,463-73.

89. Shiloah J, Bland PS, Scarbecz M, Patters MR, Stein SH, Tipton DA. The effect of long-term aspirin intake on the outcome of non-surgical periodontal therapy in smokers: a double-blind, randomized pilot study. J Periodontal Res., 2014;49(1); p. 102-109.

90. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. Lancet. 2005;365(9461):785-99.

91. Silva GM, Coutinho SB, Piscoya MD, Ximenes RA, Jamelli SR. Periodontitis as a Risk Factor for Pre-Eclampsia. *J Periodontol.* 2012 Nov; 83(11):1388-96.

92. Simpson TC, Needleman I, Wild SH, Moles DR, Mills EJ. Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes. Cochrane Database Syst Rev. 2010(5):CD004714.

93. Slade GD, Ghezzi EM, Heiss G, Beck JD, Riche E, Offenbacher S. Relationship between periodontal disease and C-reactive protein among adults in the Atherosclerosis Risk in Communities study. Arch Intern Med. 26 mai 2003;163(10): 1172-9.

94. Slade GD, Offenbacher S, Beck JD, Heiss G, Pankow JS. Acute-phase inflammatory response to periodontal disease in the US population. J Dent Res. janv 2000;79(1): 49-57.

95. Sparks Stein P, Steffen MJ, Smith C, Jicha G, Ebersole JL, Abner E, et al. Serum antibodies to periodontal pathogens are a risk factor for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. United States: Published by Elsevier Inc.; 2012. p. 196-203.

96. Steinberg G, Khankin EV, Karumanchi SA. Angiogenic factors and preeclampsia. Thrombosis Research. 2009;123:S93–S99. [PubMed]

97. Storey RF, James SK, Siegbahn A, Varenhorst C, Held C, Ycas J, et al. Lower mortality following pulmonary adverse events and sepsis with ticagrelor compared to clopidogrel in the PLATO study. Platelets. 2014;25(7):517-25.

98. Taylor GW. Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases: an epidemiologic perspective. *Ann Periodontol* 2001; **6:** 99–112.

99. Thomas MR, Storey RF. The role of platelets in inflammation. Thromb Haemost. 31 août 2015;114(3):449-58.

100. TNS Opinion&social. La santé dentaire. Rapport Eurobaromètre Spécial 330. Bruxelles: TNS Opinion&social; 2010. Disponible sur http://ec.europa.eu/public_opinion/archives/ebs/ebs_330_en.pdf [Dernière consultation le 20/07/2012].

101. Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, et al. Treatment of periodontitis and endothelial function. N Engl J Med. 2007;356(9):911-20.

102. Tsatsaris V, Fournier T, Winer N. Physiopathologie de la pré-éclampsie. / Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 29 (2010) e13-e18.

103. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. Nature Medicine. 2006;12(6):642–649. [PubMed]

104. Vergnes JN. Studies suggest an association between maternal periodontal disease and pre-eclampsia. Evid Based Dent. 2008;9(2):46-7.

105. Vergnes JN, Kaminski M, Lelong N, Musset AM, Sixou M, Nabet C, for the EPIPAP group. Frequency and Risk Indicators of Tooth Decay among Pregnant Women in France: A Cross-Sectional Analysis PLoS ONE,2012(7).

106. Vergnes JN, Pastor-Harper D, Constantin D, Bedos C, Kaminski M, Nabet C, Sixou M. Santé bucco-dentaire perçue et recours aux soins pendant la grossesse : étude MaterniDent. Revue Santé Publique, 2013(3), Vol (25); p.281-292.

107. Vergnes JN, Sixou M. Preterm low birth weight and maternal periodontal status: a meta-analysis. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2007 (196), 135.e1–135.e7.

108. Villa P., Kajantie E., Raïkkönen K. et al. Aspirin in the prevention of pre-eclampsia in high-risk women: a randomised placebo-controlled PREDO Trial and a meta-analysis of randomised trials. BJOG 2012;120:64-74.

109. Vincent S. La santé parodontale de la femme enceinte. *Pratiques Dentaires,*2015,Vol. 18 ;p.30-35.

110. WHO Recommendations for Prevention and Treatment of Preeclampsia and Eclampsia. Geneva, Switzerland: WHO Department of Maternal and Child Health; 2011.

111. Wimmer G, Pihlstrom BL. A critical assessment of adverse pregnancy outcome and periodontal disease. J Clin Periodontol 2008; 35(Suppl. 8): 380–397.
112. Wright D, Akolekar R, Syngelaki A, Poon LC, Nicolaides KH. A competing risks model in early screening for preeclampsia. Fetal Diagn Ther. 2012;32(3):171-8.
113. Yamazaki K, Yoshie H, Seymour GJ. T cell regulation of the immune response to infection in periodontal diseases. *Histol Histopathol* 2003; **18:** 889–96.

Timofeeva Inessa 2017 TOU3 3054

LA SANTE BUCCO-DENTAIRE ET PARODONTALE DES FEMMES ENCEINTES AU PREMIER TRIMESTRE : Etude PERISCOPE.

RESUME EN FRANÇAIS :
Pendant la grossesse l'augmentation de la concentration plasmatique en hormones sexuelles stéroïdiennes a un impact sur l'équilibre parodontal. La gingivite gravidique affecte de 30 à 70% des femmes enceintes. En France, la fréquence des parodontites chez les femmes enceintes a été estimée à 24 % dans l'étude cas-témoin EPIPAP. L'objectif de l'étude observationnelle PERISCOPE est de décrire la santé bucco-dentaire et parodontale de femmes enceintes consultant pour leur échographie du 1er trimestre de la grossesse dans le service d'échographie et diagnostic prénatal à l'hôpital de Paule de Viguier, CHU de Toulouse. Un examen bucco-dentaire conventionnel et un sondage parodontal sont effectués. Le dépistage des maladies parodontales (73 femmes examinées) a montré que seulement 18% ont la gencive saine; 40 % sont atteintes de gingivite et 42% ont des formes différentes de parodontite. 60% de femmes ont eu une visite dentaire dans l'année précédant leur grossesse et un tiers entre 1 et 3 ans. Une meilleure connaissance de l'état parodontal des femmes enceintes en début de grossesse devrait permettre une meilleure prise en charge, adaptée aux besoins de chacune.

TITRE EN ANGLAIS : Oral and periodontal Health Assessment of pregnant women during the first trimester : PERISCOPE Study.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Chirurgie dentaire

MOTS-CLES : gingivite gravidique, parodontite, maladie carieuse, femmes enceintes, pré-éclampsie, maladie parodontale, santé bucco-dentaire, santé orale.

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :
Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de chirurgie dentaire 3 chemin des Maraîchers 31062 Toulouse Cedex

Directrice de thèse : Pr. Cathy NABET
Co-directrice de thèse : Dr. Sara LAURENCIN-DALICIEUX