

UNIVERSITE TOULOUSE III - PAUL SABATIER

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

ANNEE 2022

2022 TOU3 3005

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Caroline Gautier

Le 19 janvier 2022

**Influence des hormones stéroïdes sexuelles sur le parodonte : un
exemple sur une population du CHU de Toulouse**

Directeur de thèse : Docteur Paul MONSARRAT

JURY

Président :	Professeur Philippe KEMOUN
1er assesseur :	Docteur Paul MONSARRAT
2ème assesseur :	Docteur Marie-Cécile VALERA
3ème assesseur :	Docteur Chiara ALBERTONI - CECCHIN





Faculté de Chirurgie Dentaire

➔ DIRECTION

DOYEN

M. Philippe POMAR

ASSESEUR DU DOYEN

Mme Sabine JONNIOT
Mme Sara DALICIEUX-LAURENCIN

DIRECTRICE ADMINISTRATIVE

Mme Muriel VERDAGUER

PRÉSIDENTE DU COMITÉ SCIENTIFIQUE

Mme Cathy NABET

➔ HONORARIAT

DOYENS HONORAIRES

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

CHARGÉS DE MISSION

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

➔ PERSONNEL ENSEIGNANT

Section CNU 56 : Développement, Croissance et Prévention

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

ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE

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

ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE

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

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

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

Section CNU 57 : Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

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

PARODONTOLOGIE

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

CHIRURGIE ORALE

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

BIOLOGIE ORALE

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

Section CNU 58 : Réhabilitation Orale**58.01 DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE, PROTHESES, FONCTIONS-DYSFONCTIONS, IMAGERIE, BIOMATERIAUX** (M. Franck DIEMER)**DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE**

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

PROTHÈSES

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

FONCTIONS-DYSFONCTIONS , IMAGERIE, BIOMATERIAUX

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

 Mise à jour pour le 01 décembre 2021

REMERCIEMENTS

« Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur ;
elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries »

Marcel Proust

A mes **Parents**, merci pour tous vos encouragements et votre implication depuis toujours. Vous êtes des exemples pour moi. Je ne serais pas arrivée jusque-là sans vous. Vous avez toujours su me guider et me donner l'envie de réussir. Merci de m'avoir portée et supportée durant toutes ces années d'études.

A **Julien**, je ne sais pas si cette aventure aurait été possible sans ta présence et ton amour. Merci de partager mes jours et mes nuits. Merci pour cette famille que nous avons créée.

A **Ambre**, ma fille, j'espère qu'un jour tu liras ce manuscrit et que tu seras fière. Tu es mon Bonheur, tu m'as poussée à donner le meilleur de moi-même.

A mes **Sœurs, Marie et Elodie**, merci pour votre amour et votre écoute, je ne serais jamais arrivée à finir ce document sans votre soutien. Maintenant que c'est fini, j'espère qu'on pourra se voir plus régulièrement. J'ai besoin de vous.

A ma **Famille**, merci pour vos encouragements et votre gentillesse.

A **Laure**, mon binôme, mon amie, ma colocataire éphémère, je suis heureuse d'avoir partagé tous ces moments avec toi, et que de souvenirs mémorables ! Tu es la personne la plus gentille que je connaisse, tu m'as tellement aidée. Tu as rendu ces années, et notamment la clinique, beaucoup plus faciles, marrantes, et joyeuses. J'espère te garder parmi mes amis à jamais. Merci également à ton **Maxime**, merci pour les soirées, pour m'avoir rassurée maintes et maintes fois quand bébé Ambre était malade, et surtout de faire le bonheur de mon binôme.

A mes **Amis de Fac : Maïté, Manon**, merci pour toute l'aide, les encouragements et le soutien moral que vous m'avez apporté, **Audrey, Marie-Clémence, Mehdi**, merci. Merci à tous pour les soirées, le Laos, et tous ces souvenirs, j'espère qu'on en créera beaucoup d'autres tous ensemble.

A mes **Amis de Lycée : Rachel, Maxime.V, Maxime.G**, merci pour ces bons moments passés ensemble. Les années ont filé à vos côtés. Que nos futures soirées soient plus fréquentes et toujours plus délirantes. **Rachel**, reviens nous vite de Martinique, j'ai besoin de toi et de ta folie dans mon quotidien.

A **Brigitte Meillon et Lise Compin**, merci pour tout ce que vous avez eu la volonté et la patience de m'apprendre. Merci pour votre confiance lors de mes premiers pas en tant que chirurgien-dentiste. Vous êtes deux femmes incroyables, bienveillantes et inspirantes.

A **l'ensemble du Cabinet Smile**, merci de m'avoir accueillie avec tant de gentillesse et pour votre confiance. J'ai passé une excellente année à vos côtés. **Olivier**, merci beaucoup, grâce à vous j'ai pu continuer d'apprendre, et exercer dans un cadre libre et détendu. **Charles**, merci pour tous tes conseils et pour avoir pris le temps de me rassurer tant de fois. **Stéphane, Silvia**, merci pour votre aide et vos encouragements.

A **l'ensemble des professeurs, assistants et personnels de la Faculté et des services de Rangeuil et l'Hôtel Dieu**, merci de m'avoir appris l'art dentaire.

Merci à tous ceux qui m'ont donné une chance de faire partie du métier.

A notre président du jury,

Monsieur le Professeur Philippe KEMOUN

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

Je vous remercie pour l'honneur que vous m'avez fait d'accepter de présider ce jury. Je vous remercie de m'avoir transmis la passion de la parodontologie, j'espère y faire honneur dans ce manuscrit. Je vous remercie également pour votre rigueur, votre gentillesse et la qualité de votre enseignement.

Veillez trouver dans cette thèse le témoignage de ma grande reconnaissance et de mon profond respect.

A notre directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Paul MONSARRAT

- Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier en Odontologie,
- Lauréat de la faculté de Médecine Rangueil et de Chirurgie Dentaire de l'Université Paul Sabatier,
- Docteur de l'Université Paul Sabatier - Spécialité Physiopathologie,
- Diplôme Universitaire d'Imagerie 3D maxillo-faciale,
- Diplôme universitaire de Recherche Clinique en Odontologie,
- Habilitation à Diriger les Recherches

J'apprécie l'honneur que vous me faites en acceptant d'être mon directeur de thèse, ainsi que pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail. Votre enseignement ainsi que l'accompagnement que vous nous avez offert au cours de ces années furent d'une grande qualité, votre dynamisme et votre bienveillance m'auront marquée.

Je vous remercie également pour votre patience, et votre gentillesse lors de la rédaction de ce manuscrit.

Veillez trouver, au travers de ce travail, l'expression de mon estime et de ma reconnaissance.

A notre jury de thèse,

Madame le Docteur Marie-Cécile VALERA,

- Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier en Odontologie,
- Docteur en Chirurgie Dentaire
- Docteur de l'Université Paul Sabatier - Spécialité Physiopathologie cellulaire, moléculaire et intégrée,
- Master 2 recherche, mention cellulaire intégrée
- Lauréate de l'Université Paul Sabatier
- Habilitation à Diriger des Recherches (H.D.R)

J'apprécie l'honneur que vous me faites en acceptant de faire partie des membres de ce jury de thèse. Permettez-moi d'exprimer mes sincères remerciements pour la qualité de votre enseignement, votre pédagogie, ainsi que pour votre bienveillance en clinique.

Merci d'avoir partagé votre intérêt pour la pédodontie.

Veillez trouver ici le témoignage de ma grande gratitude.

A notre jury de thèse,

Madame le Docteur Chiara ALBERTONI-CECCHIN,

- Assistante Hospitalo-Universitaire en Sciences Biologiques (section 57-01)
- Docteur en Chirurgie Dentaire
- Master 2 en Odontologie Pédiatrique et Orthodontie Interceptive
- Certificat d'Études Supérieures en Odontologie Pédiatrique et Prévention
- Diplôme Inter Universitaire en Odontologie Pédiatrique Clinique et Sédation

*Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur
d'accepter de faire partie de ce jury de thèse.
Je vous remercie également pour l'intérêt
que vous avez manifesté pour ce travail.
Veuillez croire en l'expression de ma
gratitude et de mon profond respect.*

Table des matières

INTRODUCTION.....	11
1. LA MALADIE PARODONTALE	12
1.1 LE PARODONTE	12
1.1.1. <i>Le parodonte sain.....</i>	12
1.1.2. <i>Le parodonte pathologique</i>	14
1.2. LES MODIFICATIONS HORMONALES	15
1.3. ÉPIDEMIOLOGIE DES MALADIES PARODONTALES	17
2. LA FEMME.....	18
2.1. VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES DES HORMONES SEXUELLES AU COURS DE LA VIE DE LA FEMME	18
2.1.1. <i>Puberté.....</i>	18
2.1.2. <i>Cycle menstruel.....</i>	22
2.1.3. <i>Grossesse et post-partum.....</i>	27
2.1.4. <i>Ménopause.....</i>	34
2.2. TRAITEMENTS SUBSTITUTIFS	39
2.2.1. <i>Traitements hormonaux de la ménopause.....</i>	39
2.2.2. <i>La contraception féminine.....</i>	40
3. IMPACT DES HORMONES SEXUELLES SUR LA MUQUEUSE.....	44
3.1. LE PARODONTE ET LES STÉROÏDES SEXUELS	44
3.1.1. <i>Les récepteurs aux hormones stéroïdes sexuels.....</i>	44
3.1.2. <i>Les cellules du parodonte</i>	45
3.2. ACTION DES HORMONES STÉROÏDES SEXUELLES SUR L'IMMUNITÉ	46
3.3. ACTION DES HORMONES STÉROÏDES SEXUELLES SUR LES ACTEURS DE L'INFLAMMATION.....	49
3.3.1. <i>Le système vasculaire.....</i>	49
3.3.2. <i>Les cytokines pro-inflammatoires</i>	49
3.4. ACTION DES HORMONES STÉROÏDES SEXUELLES SUR LES BACTÉRIES PARODONTALES	50
4. IMPACT DES HORMONES STÉROÏDES SEXUELLES SUR L'OS	52
4.1. IMPACT SUR LA DENSITÉ MINÉRALE OSSEUSE ET L'ARCHITECTURE TRABÉCULAIRE	52
4.2. IMPACT SUR LES CELLULES OSSEUSES.....	53
4.3. IMPACT DES STÉROÏDES SEXUELS SUR LES ACTEURS CELLULAIRES DE L'OS	54
4.4. IMPACT DES MODIFICATIONS HORMONALES SUR LE MÉTABOLISME PHOSPHOCALCIQUE.....	56
5. PARTIE EXPERIMENTALE	57
5.1. MATÉRIELS ET MÉTHODES	57
5.1.1. <i>Type d'étude et Recueil des données.....</i>	57

5.1.2. Questionnaire	57
5.1.3. Population incluse.....	60
5.1.4. Taille de l'étude.....	60
5.1.5. Les indices de référence.....	60
5.2. RESULTATS	61
5.2.1. Description de la population.....	61
5.2.2. L'algorithme BorutaPy.....	63
5.2.3. Modèle prédictif.....	64
DISCUSSION	69
CONCLUSION.....	73
ANNEXES.....	74
ANNEXE 1.....	75
ANNEXE 2.....	81
FIGURES	82
BIBLIOGRAPHIE	83

INTRODUCTION

Tout au long de sa vie, la femme va connaître des fluctuations hormonales : puberté, prise de contraceptifs, grossesse, ménopause. Ces fluctuations vont venir bouleverser son organisme qui va alors devoir s'adapter et se modifier en permanence. Ces changements ne seront pas sans conséquences sur la cavité buccale.

La parodontite est une maladie inflammatoire chronique des tissus de soutien de la dent. En 2010, 743 millions de personnes dans le monde étaient atteints de parodontite, ce qui en fait la 6^{ème} maladie la plus répandue. (1) De plus, les maladies parodontales sont multifactorielles ce qui les rend difficiles à prévenir, à diagnostiquer et à prendre en charge. Les causes des affections parodontales sont multiples, intriquées et pour beaucoup restent une énigme (2). Il semble que l'âge, la mauvaise hygiène, le tabagisme, l'obésité et le diabète soient des facteurs qui modifient les interactions hôte/bactéries en faveur d'une destruction parodontale (3). Ces facteurs de risques sont connus et reconnus par l'ensemble de la communauté scientifique. A l'inverse d'autres facteurs sont plus tendancieux et moins bien compris ; parmi eux on retrouve le statut hormonal.

Dans cette thèse nous nous efforcerons de comprendre la relation entre les variations des hormones stéroïdes sexuelles et l'apparition de maladie parodontale. Pour cela nous nous intéresserons dans un premier temps aux variations hormonales durant les différentes étapes de la vie de la femme. Puis, dans une seconde partie, on s'intéressera au rôle du statut hormonal dans la prédiction de la présence d'une maladie parodontale à partir de données recueillies en clinique.

1. La maladie parodontale

1.1 Le parodonte

1.1.1. Le parodonte sain

Le parodonte constitue l'ensemble des tissus de soutien de la dent. On retrouve le parodonte profond composé du desmodonte (ou ligament alvéolo-dentaire), du cément et de l'os alvéolaire, et le parodonte superficiel représenté par la gencive. Le parodonte se met en place avec l'édification des dents de lait, puis mature avec l'apparition des dents définitives, et continue d'évoluer tout au long de la vie de manière physiologique ou pathologique, réversible ou non. (4)

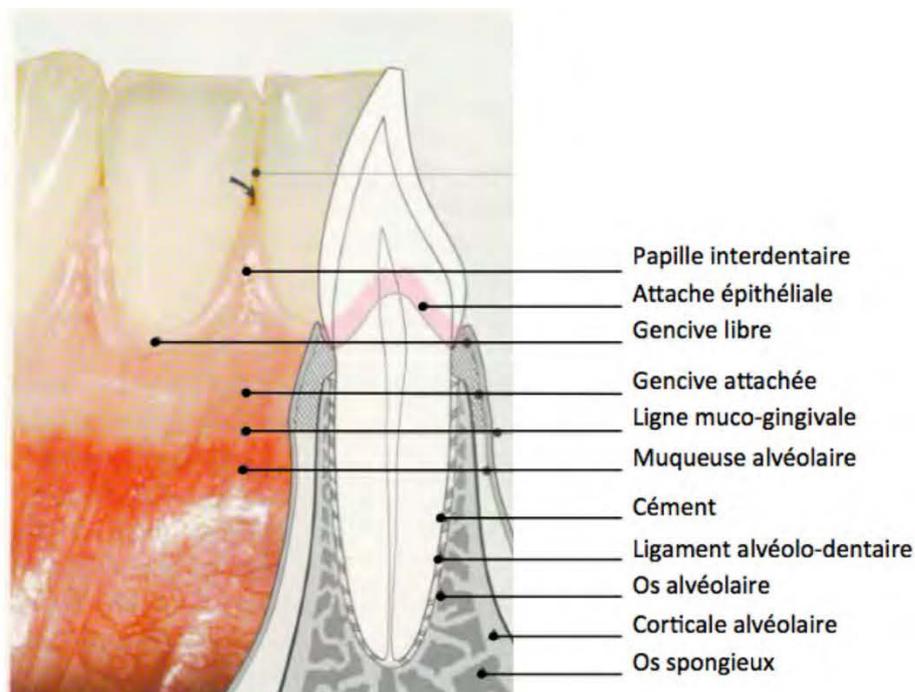


Figure 1 : Les structures parodontales (5)

1.1.1.1. Parodonte superficiel

Le parodonte superficiel, ou gencive, est une muqueuse buccale qui a pour rôle de protéger le parodonte profond. Elle constitue une barrière physico-chimique contre les agressions et a également un rôle de défense de par les processus inflammatoires et immunitaires qu'elle apporte. C'est le seul tissu composant le parodonte qui sera visible lors de l'examen clinique.

Lorsque la gencive est saine elle a un aspect piqueté, est de couleur rose pâle (chez le caucasien), est ferme, festonnée et suit le collet des dents, sa forme dépend du positionnement des dents. Néanmoins, son aspect varie énormément d'un individu à un autre. En effet, sa couleur, sa consistance, son volume, etc. dépendent du degré de vascularisation, du taux de kératinisation et de l'épaisseur de l'épithélium. (6)

La gencive attachée se fixe à l'os alvéolaire sous-jacent jusqu'à l'attache épithélio-conjonctive. Au-dessus, on retrouve la gencive marginale qui est la partie de la gencive qui n'adhère pas à la dent formant alors une petite dépression entre la dent et la gencive libre qu'on appelle le « sulcus gingival ». Lorsque la gencive est saine, le sulcus a une profondeur comprise entre 0,3 et 0,5 mm, le fond du sulcus correspondant à la jonction amélo-cémentaire. On retrouve également la gencive papillaire qui correspond à la gencive située sous les points de contact des dents, elle a une forme pyramidale. (5)

1.1.1.2. *Parodonte profond*

Le parodonte profond a un rôle d'encrage, c'est-à-dire qu'il sert à l'insertion de la dent dans son alvéole tout en absorbant les forces générées lors de la phonation, de la mastication et de la déglutition. Il s'agit donc d'une articulation, une gomphose, sollicitée en permanence.

Le cément est un tissu avasculaire conjonctif minéralisé qui recouvre la racine de la dent. Il a pour rôle d'ancrer les fibres ligamentaires. Il a un turn-over lent et s'appose tout au long de la vie. Le desmodonte, ou ligament alvéolo-dentaire, est une lame de tissu conjonctif fibrocellulaire situé entre le cément et l'os. Il a un rôle d'amortisseur des forces occlusales, mais aussi de remodelage et de réparation des structures du parodonte. En effet, c'est le réservoir en cellules souches du parodonte et permet ainsi sa régénération. Enfin, l'os alvéolaire, qui va se modeler et se remodeler tout au long de la vie. (6)

1.1.2. Le parodonte pathologique

1.1.2.1. *La gingivite*

Lorsque le parodonte superficiel est agressé, une réaction inflammatoire se produit, c'est la gingivite. Cette pathologie est représentée cliniquement par une gencive rouge, lisse, hémorragique et tuméfiée. La gingivite est la plupart du temps la conséquence d'une invasion bactérienne, on retrouve alors souvent de la plaque et/ou du tartre associé à la parodontite. Cette pathologie peut provoquer beaucoup d'inconfort chez le patient qui peut ressentir des brûlures, et présenter des saignements spontanés ou provoqués par le brossage dentaire notamment. Il est fait l'hypothèse que sous certaines conditions, liées notamment aux susceptibilités de l'hôte, cette gingivite puisse faire le lit de la parodontite. (4)(7)

1.1.2.2. *La parodontite*

La parodontite est une maladie inflammatoire avec une composante infectieuse, multifactorielle, caractérisée par la destruction irréversible du parodonte profond. Si elle n'est pas prise en charge, elle provoquera l'exfoliation dentaire, c'est-à-dire ira jusqu'à l'édentement de l'individu atteint (2). Elle peut provoquer également beaucoup d'inconfort chez les patients atteints, comme par exemple des problèmes de sensibilité au froid ou au sucré, des mobilités dentaires, une halitose, apparition de « trous noirs » entraînant une gêne esthétique, etc. La parodontite peut évoluer de manière lente, on dira alors que la parodontite est chronique, ou évoluer rapidement on parlera alors de parodontite agressive. Elle peut toucher localement une dent ou un groupe de dents, ou être généralisée à l'ensemble des arcades. Le diagnostic sera réalisé après examen clinique et radiologique. On retrouvera cliniquement une gencive inflammatoire, un sondage des poches augmenté en rapport avec une perte d'attache, et radiologiquement on pourra observer une lyse osseuse. (8)

Cette pathologie est aggravée par des facteurs locaux et généraux.

1.1.2.3. Facteurs de risques

Locaux	Généraux
<ul style="list-style-type: none"> - Une mauvaise hygiène entraînant l'accumulation de plaque et de tartre - Des restaurations ou des prothèses dentaires non adéquates - Les traumatismes occlusaux - L'encombrement dentaire - La présence de piercing - Les habitudes traumatiques telles que le cure-dent ou un brossage dentaire trop vigoureux 	<ul style="list-style-type: none"> - Le stress - Les habitudes de vie comme le tabac, l'alcool, etc. - Le niveau socio-économique - L'âge et le sexe - La génétique - La nutrition et notamment la carence en vitamine C - Les pathologies générales dont notamment le diabète - Certains médicaments (antiépileptique, cyclosporine, etc.) - Les modifications hormonales

Figure 2 : Tableau des facteurs de risques des maladies parodontales (3)(9)

1.2. Les modifications hormonales

Les hormones sont définies comme des substances sécrétées par une glande endocrine, libérées dans la circulation sanguine et destinées à agir de manière spécifique sur un ou plusieurs organes cibles afin d'en modifier le fonctionnement. Il en existe plusieurs catégories. Les hormones stéroïdes sexuelles sont des hormones dérivées des stérols. Il existe trois grands groupes de stéroïdes sexuels : les œstranes, les androstanes et les prégnanes. Ces trois groupes ont une composition relativement similaire, et auront pourtant des effets totalement différents.

Parmi les stéroïdes sexuels, on retrouve la testostérone, qui est un androgène très puissant sécrété par les cellules de Leydig dans les testicules, les cellules thécales dans les ovaires et le cortex surrénalien. La testostérone peut être convertie en œstradiol grâce à l'aromatase dans certains tissus extra-gonadiques tels que le tissu adipeux ou le muscle squelettique.

La testostérone est l'hormone sexuelle dominante chez les hommes. Ensuite, il y a les œstrogènes, l'œstrone et l'œstradiol notamment, qui sont ensuite métabolisés dans le foie et le placenta en œstriol. L'œstradiol est sécrétée par les ovaires, les testicules, le placenta et quelques tissus périphériques. L'œstrone sera lui aussi sécrété par les ovaires mais surtout par les tissus périphériques. Lorsque la femme n'est pas ménopausée, l'œstrogène dominant est l'œstradiol, puis, à la ménopause son taux diminue en faveur de l'œstrone. Chez l'homme, l'œstrogène sera surtout le résultat de l'aromatase de la testostérone dans les tissus périphériques. Enfin, on retrouve la progestérone, qui est un progestatif sécrété par le corps jaune et le placenta. (10)

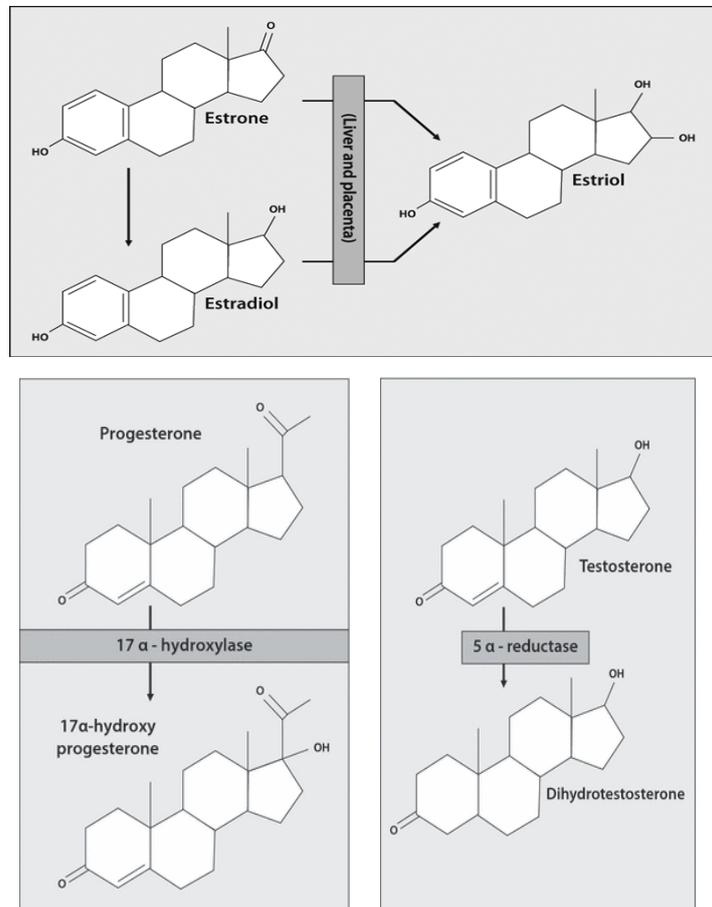


Figure 3 : Formules chimiques des principales hormones stéroïdes sexuels (10)

1.3. Épidémiologie des maladies parodontales

Les maladies parodontales sont un fléau mondial. En effet 90% des adultes, dans toutes la population mondiale présentent une gingivite, 50% des individus de 50 ans et plus sont atteints de parodontites (11), et 10,8% de la population mondiale en 2010 était atteinte d'une parodontite sévère, ce qui représente la 6^{ème} affection mondiale. (1)

Selon le rapport de l'Union Française pour la Santé Bucco-Dentaire (UFSBD) de 2007 :

- 51,7% des adultes de France ont une inflammation modérée étendue sur 12,5% des sites parodontaux
- 17,4% présentent des saignements spontanés

La prévalence et la sévérité dépendent de plusieurs facteurs dont notamment le sexe et l'âge des individus atteints comme nous le voyons sur les schémas suivants.

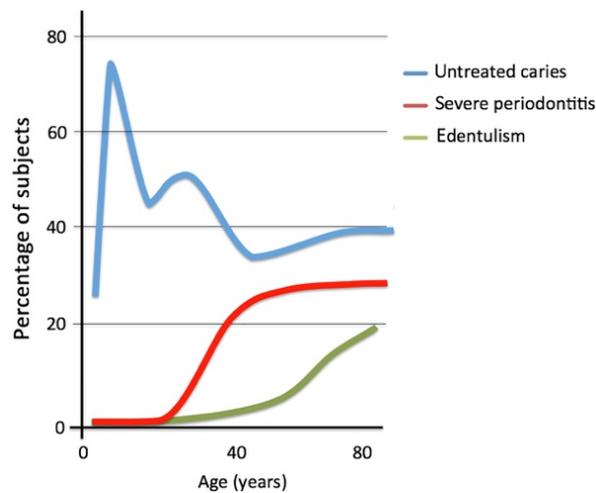


Figure 4 : La prévalence mondiale 2010 des sujets atteints de parodontite sévère, de carie non traitées et d'édentement selon l'âge. Adapté de Kassebaum et al. (1)

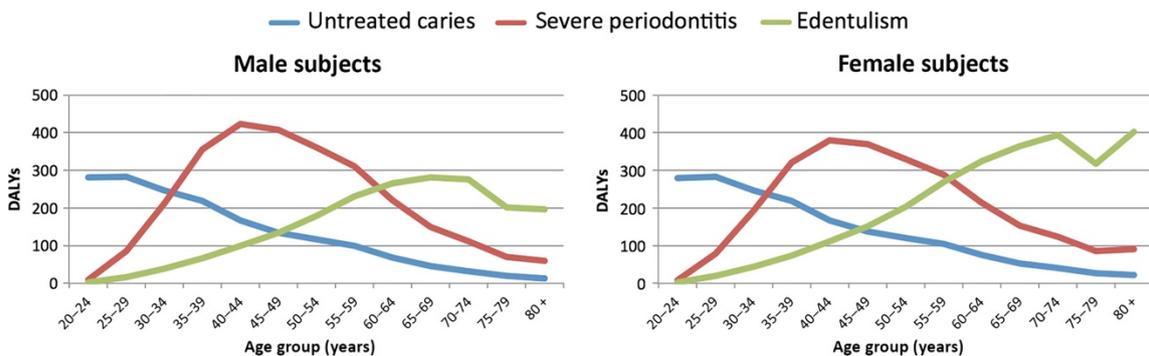


Figure 5 : Le fardeau mondial 2010 de la parodontite sévère, des caries non traitées et de l'édentement, exprimé en années de vie ajustées sur l'incapacité (DALY), selon le sexe et l'âge. Adapté de Marcenes et al. (1)

2. La femme

2.1. Variations physiologiques des hormones sexuelles au cours de la vie de la femme

2.1.1. Puberté

2.1.1.1. *Les modifications pendant la puberté*

La puberté correspond à l'acquisition des caractères sexuels secondaires et à la mise en place de la fonction de reproduction et de fertilité après une période de quiescence chez l'enfant. La puberté est alors l'étape de maturation physique durant laquelle un individu devient physiologiquement capable de procréer. Elle débute en moyenne à 10,5 ans chez la fille et à 11,5 ans chez le garçon, elle durera 4 ans chez les deux sexes.

La puberté induit le réveil de la fonction hypothalamo-hypophyso-gonadique qui stimule la sécrétion hormonale ovarienne et testiculaire ; en résulteront des modifications physiques et psychiques importantes. Ces évolutions ont été classés par Marshall et Tanner selon 5 stades, le premier correspond à la prépuberté et le cinquième à la puberté achevée. Chez la fille on retrouve le développement des seins (10,5/11 ans), des poils pubiens, et les premières règles (en moyenne à 13 ans). Chez le garçon on retrouve l'augmentation du volume testiculaire (12-13 ans), l'allongement du pénis, et le développement des poils pubiens. (12)

Ces changements sont l'œuvre des nombreuses modifications hormonales qui se produisent pendant la puberté. Le réveil de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique entraîne :

- La sécrétion de GnRH dans le système porte par l'activation des neurones à GnRH de l'hypothalamus
- La sécrétion de FSH et de LH par l'hypophyse.

Ces hormones passent dans la circulation sanguine et stimulent les gonades qui sécrètent les stéroïdes sexuels : testostérone, œstradiol et progestérone.

Une deuxième cascade hormonale se produit pendant la puberté avec le réveil de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (13). En effet, le cortisol, hormone du stress, augmente pendant la phase pubertaire en réponse aux nombreux stimuli physiologiques et psychologiques que subit l'individu en transition pubertaire. (14)

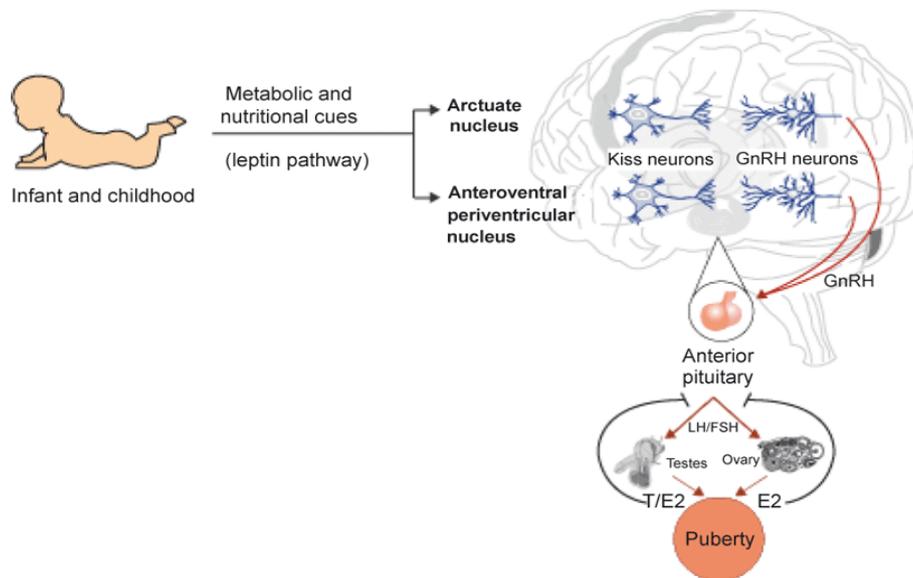


Figure 6 : Contrôle hormonal et neuronal de la puberté. (15)

2.1.1.2. Conséquences bucco-dentaires

Dans une étude longitudinale de 6 ans sur 127 enfants de 11 à 17 ans, Sutcliffe a constaté une augmentation brusque et transitoire de l'incidence des gingivites avec un pic à 12 ans et 10 mois chez les filles, et à 13 ans et 7 mois chez les garçons. (13) C'est également ce que retrouve Mombelli et son équipe, dans une étude longitudinale de 4 ans, où 22 garçons et 20 filles âgés de 11 à 15 ans ont montré une augmentation de l'inflammation gingivale proportionnelle au développement testiculaire chez les garçons et au développement mammaire chez les filles, puis, une tendance significative à la baisse après l'âge de 14 ans pour les deux sexes. (16) Ainsi, il semble que la majorité des enfants présente une augmentation de l'inflammation gingivale. La gingivite serait omniprésente à l'adolescence, cependant la gravité et le délai d'apparition dépend des études. (10) Elle concerne en effet, 73% des enfants âgés de 6 à 11 ans dans les pays développés, ce taux augmente avec l'augmentation de l'âge de 6 à 11 ans. Les filles semblent moins touchées que les garçons, ceci est probablement dû au niveau d'hygiène différent entre les sexes. Par la suite, la prévalence de la gingivite augmente nettement au cours de la puberté, ainsi la prévalence de la gingivite augmente de 50 à 99% au cours de l'adolescence. (17)

2.1.1.2.1. Modifications anatomiques buccales

Le parodonte de l'enfant est différent de celui de l'adulte (18):

- La vascularisation du parodonte superficiel est plus importante
- La papille gingivale est plus courte
- La gencive attachée est également plus courte, puis sa taille augmente avec l'âge
- Le sulcus est moins profond
- L'épithélium gingival contient moins de kératine, il est alors plus mince et plus translucide que celui de l'adulte. De plus, l'épithélium de jonction est plus épais et plus court.
- Le desmodonte est plus large mais avec des fibres moins denses, moins de fibres de collagène et plus de vascularisation
- L'os alvéolaire a une proportion d'os spongieux plus importante que l'adulte, à l'inverse il est doté d'un os cortical plus mince. Il est alors mieux irrigué que celui de l'adulte.(19)

Puis, d'autres changements apparaissent lors du passage de la denture mixte à la denture permanente (de 6 à 13 ans) (18)(19):

- La gencive devient plus épaisse
- Le sulcus devient plus profond
- Modification dans l'architecture de l'os alvéolaire (20)
 - o Une augmentation de l'épaisseur des pièces osseuses avec réduction du calibre de la cavité médullaire centrale par formation osseuse endostéale.
 - o Une apposition sous périostale qui engendre une expansion volumétrique des pièces osseuses de manière centrifuge
 - o De plus la densité osseuse maximale (DMO) est acquise en fin de puberté

2.1.1.2.2. Modifications du microbiote oral

L'équipe de Mombelli a analysé le microbiote sous-gingival tous les 4 à 5 mois pendant 4 ans chez 20 filles et 22 garçons de 11 ans. Ils ont observé une nette augmentation de la quantité bactérienne et des saignements gingivaux au début de la puberté, puis ces taux diminuent

après 14 ans. Chez les garçons, *P. Intermedia* et *P. Melaninogenica* ont augmenté en parallèle du développement pubertaire, alors que chez la fille c'est plutôt la prévalence *A. Odontolyticus* qui augmentait. De plus, *Capnocytophaga spp.* ont augmenté chez les deux sexes. (16)

L'équipe de Nakagawa arrive sensiblement aux mêmes conclusions en démontrant en plus une corrélation positive entre l'augmentation des taux sériques de testostérone chez les garçons, et d'œstradiol et de progestérone sériques chez les filles, avec une augmentation des proportions de *Prevotella Intermedia*, de *Prevotella nigrescens* et des anticorps sériques contre *Prevotella Intermedia*. Ces augmentations étaient d'autant plus importantes lorsque les sujets présentaient déjà une gingivite avant la puberté. (21)

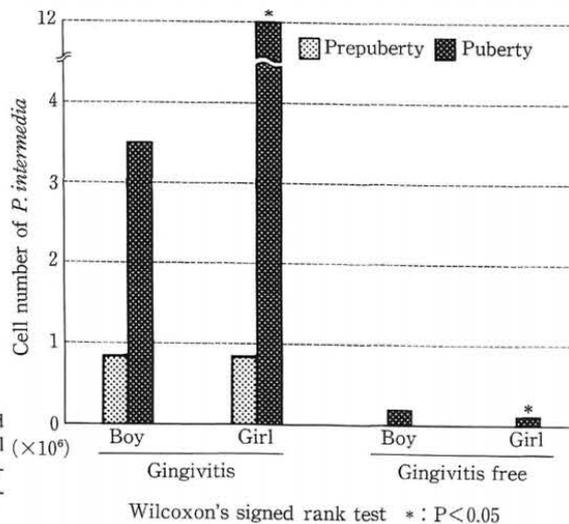


Fig. 1. The age-related changes in mean cell numbers of *P. intermedia* including *P. nigrescens*.

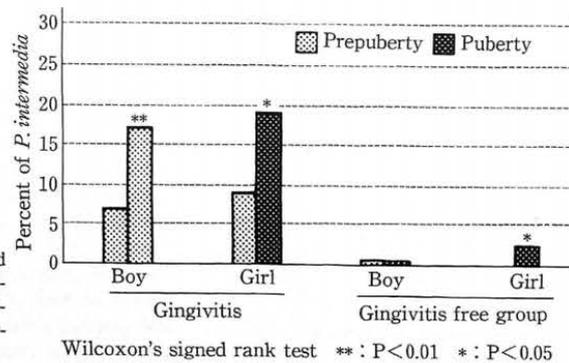


Fig. 2. The age-related changes in mean proportions of *P. intermedia* including *P. nigrescens*.

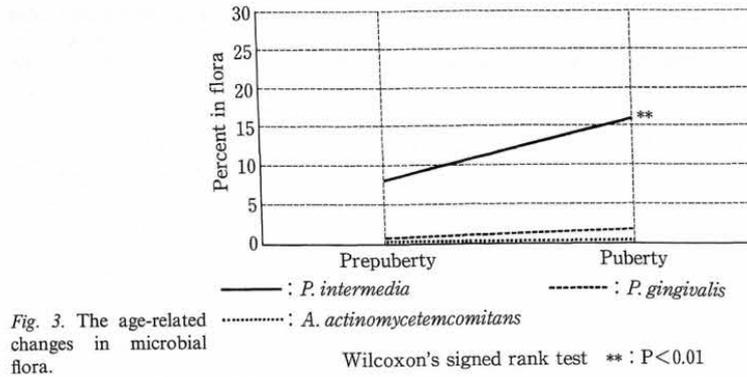


Figure 7 : Relations entre gingivite et flore microbienne buccale chez les filles et les garçons à la puberté (21)

Ces changements du microbiote sont en effet la conséquence directe des modifications anatomiques, l'augmentation des taux systémiques et salivaires des hormones stéroïdes sexuelles, et du cortisol (14) que subit le jeune en cours de puberté, mais sont également la conséquence des changements comportementaux pendant la puberté : la diminution de l'hygiène, le port d'appareils orthodontiques, l'augmentation de la consommation de produits contenant du sucre, et parfois à la consommation précoce de tabac voire de drogues et d'alcool.

2.1.2. Cycle menstruel

2.1.2.1. Définition cycle menstruel

Pendant une période s'étendant de la puberté à la ménopause, et ne s'interrompant que lors de grossesses, la femme sera réglée selon un cycle menstruel, ou cycle ovarien. Ce cycle a une durée de 28 jours. Il peut néanmoins être plus long ou plus bref en fonction des femmes, et n'est pas toujours régulier. Un cycle menstruel est dit court quand il est inférieur à 25 jours, et long quand il est supérieur à 35 jours. Les cycles sont définis comme irréguliers s'il y a plus de 15 jours entre le cycle le plus long et le plus court au cours des 12 derniers mois. Le premier jour du cycle est fixé au premier jour des règles.

À partir de la puberté, 10 à 40 ovocytes par jour, entrent en croissance (augmentation de taille). Ils vont alors croître pendant 3 mois. Après cette phase de croissance, l'unique ovocyte arrivé en fin de croissance est inséré dans un follicule. Ce follicule va alors sécréter des œstrogènes sous l'influence de gonadostimulines. (22)

Ce cycle est rythmé par les sécrétions hormonales selon deux phases (23):

- Les jours 1 à 14 correspondent à la phase folliculaire. Durant cette phase, un des 40 follicules qui avait commencé sa croissance va prendre le pas sur les autres et terminer sa croissance. Le follicule va alors sécréter des œstrogènes en quantité croissante. On retrouve un pic d'œstrogène au 12^{ème} jour. La progestérone, elle, est peu sécrétée durant la phase folliculaire.
- Le 14^{ème} jour correspond à l'ovulation. L'ovocyte est expulsé de son follicule et passe dans les trompes utérines. S'il est fécondé par un spermatozoïde, l'ovule migre dans l'utérus tout en devenant une cellule-œuf puis un pré-embryon. Cet embryon envoie des signaux hormonaux au follicule. Le follicule sans ovocyte devient corps jaune, qui à son tour fabrique des hormones pour bloquer les règles, c'est le début de la grossesse.
- La deuxième phase est la phase lutéale qui s'étend du jour 14 au jour 28. Sous l'influence du pic de LH, le follicule se transforme en corps jaune ovarien (lutéinisation). Le corps jaune en se développant sécrète de la progestérone (à partir du cholestérol). En parallèle la sécrétion d'œstrogène se poursuit selon un taux relativement constant du jour 14 au jour 26. Sous l'influence de ces deux hormones, l'endomètre s'épaissit et la vascularisation augmente. Les derniers jours de la phase lutéale sont marqués par la régression du corps jaune (lutéolyse) qui provoque la chute des œstrogènes et de la progestérone, puis, l'apparition des règles.

Les œstrogènes et la progestérone sont sécrétés sous l'influence de deux gonadostimulines, il s'agit de l'hormone lutéinisante ou LH et de l'hormone folliculostimulante ou FSH. Elles sont sécrétées par l'hypophyse sous l'influence de l'hypothalamus qui sécrète la gonadolibérine (GnRH). La LH et la FSH sont sécrétées également suivant un cycle. (23)

- La FSH est sécrétée pendant la phase folliculaire. C'est sous l'effet de cette hormone que le follicule dominant va être sélectionné, et provoquer la dégénérescence des autres par atrophie. Le follicule ayant le plus de récepteur à la FSH sera donc le dominant.

- La LH est libérée par l'hypophyse sous forme d'un pic qui dure 48h, du 12 au 14^{ème} jour du cycle, pendant la phase pré-ovulatoire. Ce pic provoque l'ovulation du follicule dominant. La LH permet également le maintien du corps jaune.

Ces deux hormones sont étroitement liées et exercent un rétrocontrôle l'une sur l'autre.

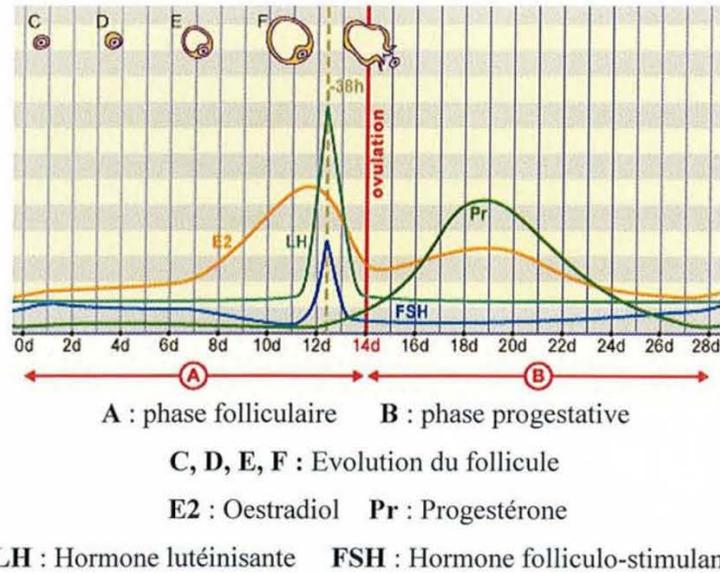


Figure 8 : Évolution des concentrations hormonales durant le cycle ovarien (24)

2.1.2.2. Impact du cycle menstruel sur le parodonte

Les variations hormonales pendant le cycle menstruel impactent la muqueuse utérine. Sous l'effet de l'augmentation des taux d'œstrogènes et de LH, l'endomètre s'épaissit et sa vascularisation augmente. Puis, lorsque les taux d'œstrogènes et de progestérones chutent, l'endomètre se détruit entraînant les menstruations. La muqueuse buccale va suivre, de manière atténuée, les variations de l'endomètre. L'hyper-vascularisation peut entraîner l'apparition d'une gingivite plus ou moins œdématiée et hémorragique. (25)

Pour la grande majorité des femmes, le cycle menstruel ne provoque pas de changements cliniques évidents du parodonte. Cependant, chez une petite proportion de femmes, peuvent apparaître des sensations de gêne et des gingivites. Plusieurs études ont d'ailleurs montré l'impact des modifications hormonales pendant le cycle ovarien sur le parodonte. (26) Notamment Lindhe et Bjorn ont décrit une augmentation de la production d'exsudat gingival

chez 88% des sujets, au moment de l'ovulation. Le taux d'exsudat augmente de 20%, puis, à l'apparition des règles, ce taux revient à sa valeur de base.(27)

En effet, ces conclusions sont confirmées dans une étude dans laquelle ont été évalués les niveaux d'IL-6 et de TNF-alpha sur 45 patientes, 3 jours par cycle : le jour des menstruations, le jour de l'ovulation, et le jour de la pré-menstruation. Ils ont observé une absence de changement statistiquement significatif des indices de plaque, et de la profondeur du sondage pendant le cycle menstruel ; mais une différence significative, lors du jour de l'ovulation et du jour des pré-menstruations, des taux de TNF-alpha et d'IL-6 dans le fluide gingival. Cette étude montre donc que le cycle menstruel a un impact sur le parodonte en augmentant les marqueurs inflammatoires, mais que cela n'entraîne pas de changements évident des tissus parodontaux. (28)

A l'inverse, plusieurs études montrent une absence de changement dans les quantités d'IL-6, protéases (t-PA), prostaglandines (PGE), et facteurs de la coagulation présents dans le fluide gingival, pendant le cycle menstruel. (10) La littérature est donc divisée sur le sujet.

Par exemple, l'équipe du Dr. Becerik a analysé plusieurs marqueurs de l'inflammation ainsi que les taux salivaires d'œstrogène et progestérone chez 25 patientes saines et 25 patientes présentant des gingivites. Ils ont observé que les taux d'œstrogènes étaient significativement élevés lors de l'ovulation et des pré-menstruations dans les deux groupes. Les niveaux de progestérone étaient également augmentés avec un pic lors des pré-menstruations. Cependant, ils n'ont trouvé aucune différence entre les différentes phases du cycle menstruel (chez les deux groupes) des taux d'IL-6, de PGE, de tPA et de PAI-2 (Plasminogen activator inhibitor-2) dans le liquide gingival. (29)

Nous pouvons donc supposer qu'il existe une légère augmentation de l'inflammation gingivale sous l'influence des changements hormonaux cycliques, surtout pendant la phase lutéale, or, chez la plupart des femmes ces changements restent asymptomatiques. Néanmoins, un état inflammatoire préexistant peut s'aggraver pendant la menstruation. (30) De plus, il existe souvent, dans ces études, une petite quantité de sujets observés, et peu d'études rétrospectives. Ces résultats restent donc à confirmer.

Pour finir, des facteurs systémiques peuvent impacter le déroulement du cycle comme par exemple un indice de masse corporelle supérieur à 30 (31), ou un taux d'androgènes trop élevé, etc. Cependant, la relation entre irrégularité du cycle menstruel et perte des dents n'a pas été démontrée. En revanche, l'irrégularité du cycle menstruel serait un indicateur du risque potentiel de développer une maladie parodontale. (32)

2.1.2.3. *Pathologies parodontales pendant le cycle menstruel*

2.1.2.3.1. Gingivite congestive cataméniale

Comme nous l'avons vu, il existe des variations des marqueurs de l'inflammation dans le fluide gingival lors du cycle, au moment de l'ovulation, et au début des menstruations. Certaines femmes peuvent alors ressentir des gênes, voire des douleurs, et des saignements gingivaux lors de ces deux périodes, c'est la gingivite congestive cataméniale.

Pendant cette phase inflammatoire, les patientes présentent une gencive hyperhémée, œdémateuse, avec les papilles inter-dentaires turgescentes voire hémorragiques de manière spontanée ou provoquée. (25)

Chez ces femmes il y a donc une réponse augmentée aux changements inflammatoires provoqués par le cycle menstruel. Il faut rechercher d'autres déséquilibres pouvant entraîner cette réponse exacerbée.

2.1.2.3.2. Ulcères aphteux

Les ulcères aphteux sont des ulcérations isolées ou multiples pouvant se développer sur la muqueuse buccale. Ces lésions sont bénignes, souvent spontanées, résolutives et douloureuses habituellement. Les lésions sont décrites ovoïdes, avec un diamètre de 2 à 8mm, entourées d'un halo érythémateux.

Compston décrit une population de femmes qui développent des ulcères aphteux lors de la phase lutéale du cycle menstruel. (33) En effet, chez certaines femmes, le système immunitaire serait diminué sous l'effet des variations des hormones sexuelles stéroïdiennes. L'apparition des aphtes étant un mécanisme immunitaire à médiation cellulaire, un lien entre

les deux phénomènes serait possible. De plus, les stéroïdes sexuels ont pour organe cible la muqueuse buccale. Leurs variations, pendant le cycle, peut ainsi influencer la muqueuse et favoriser la survenue d'ulcérations. Selon, M. Ferguson and al, l'utilisation de progestatifs entraîne même une très nette amélioration de l'ulcération buccale récurrente. (34)

Cependant il existe encore trop peu d'études sur le sujet pour affirmer l'association entre la survenue d'ulcères aphteux et le cycle menstruel.

2.1.3. Grossesse et post-partum

La grossesse est un état physiologique et non pathologique de la vie de la femme. Cet état entraîne de nombreux bouleversements physiques, hormonaux, métaboliques et comportementaux chez la femme. Après l'accouchement, la femme entame la période du post-partum. Cette période durera jusqu'au retour de couches, c'est-à-dire à la réapparition des menstruations. La durée du post-partum est extrêmement variable. Chez une femme allaitante, le retour de couches peut ne subvenir qu'après l'arrêt complet de l'allaitement alors que chez une femme non-allaitante le retour des menstruations arrive en moyenne 6 semaines après l'accouchement. Durant cette période, la femme va continuer de subir des changements physiques, hormonaux, métaboliques et comportementaux, associés souvent à un épuisement entraînant un affaiblissement immunitaire et dans certains cas une dépression.

2.1.3.1. *Modifications hormonales pendant la grossesse*

Au moment du cycle menstruel correspondant à l'ovulation, l'ovocyte est expulsé de son follicule et passe dans les trompes utérines. A ce moment, il peut être fécondé par un spermatozoïde. L'ovule fécondé devenu cellule-œuf puis embryon, continue de migrer jusqu'à l'utérus. Cet embryon envoie des signaux hormonaux (sécrétion d'HCG ou Human Chorionic Hormon) au follicule devenu corps jaune afin qu'il ne dégénère pas. Le corps jaune sécrète alors de la progestérone pour bloquer les règles, c'est le début de la grossesse. Le taux de progestérone ne diminue pas comme lors d'un cycle menstruel sans fécondation, mais au contraire augmente, ce qui empêche la destruction de l'endomètre et ainsi le maintien de

l'embryon dans l'utérus. Après 6 semaines de grossesse, le corps jaune disparaît. Les sécrétions d'HCG et de progestérone sont assurées par le placenta jusqu'à la fin de la grossesse. A la fin de la grossesse, les taux de progestérone diminuent inversement aux taux d'œstrogènes qui augmentent.

D'autres modifications hormonales se produisent également du fait de la grossesse en cours (35):

- L'Hormone Lactogène Placentaire (HPL) augmente au cours de la grossesse. Il s'agit d'une hormone sécrétée par le placenta. Elle prépare la femme à l'allaitement.
- L'ocytocine est l'hormone synthétisée pendant le travail. Elle permet le déclenchement de l'accouchement en entraînant des contractions du myomètre utérin. Elle permet également la rétraction de l'utérus dans les jours suivant l'accouchement, ainsi que l'éjection du lait sous régulation de la prolactine.
- La prolactine, est une hormone permettant l'augmentation de la glande mammaire. Elle facilite la synthèse du lait. Son taux augmente progressivement pendant la grossesse, puis réalise un pic de sécrétion quelques jours après l'accouchement lors de la « montée de lait ». Sa sécrétion est pulsatile, 7 à 20 pics par jour.

La synthèse de ces deux dernières hormones est extrêmement dépendante de l'état émotionnel de la mère ainsi que de la qualité de succion du bébé. De plus, la prolactine inhibe l'activité des neurones sécrétant l'ocytocine chez le rat vierge, puis cette inhibition disparaît au moment de l'allaitement. (36)

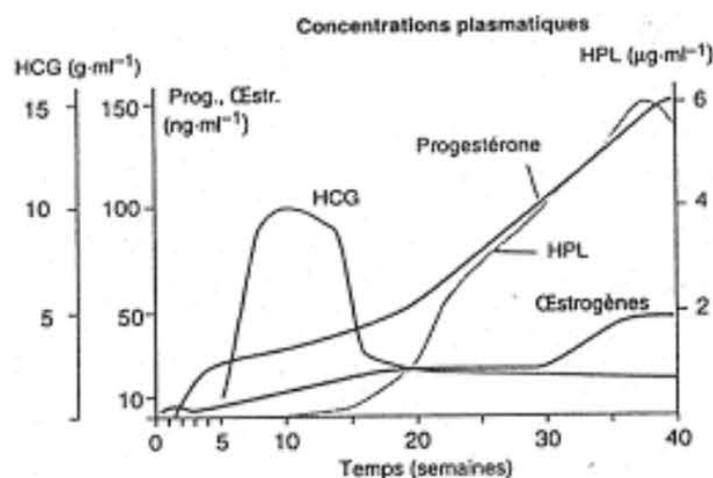


Figure 9 : Concentration plasmatique d'œstrogène, progestérone, gonadotrophine chorionique (HCG) et HPL au cours de la grossesse. (35)

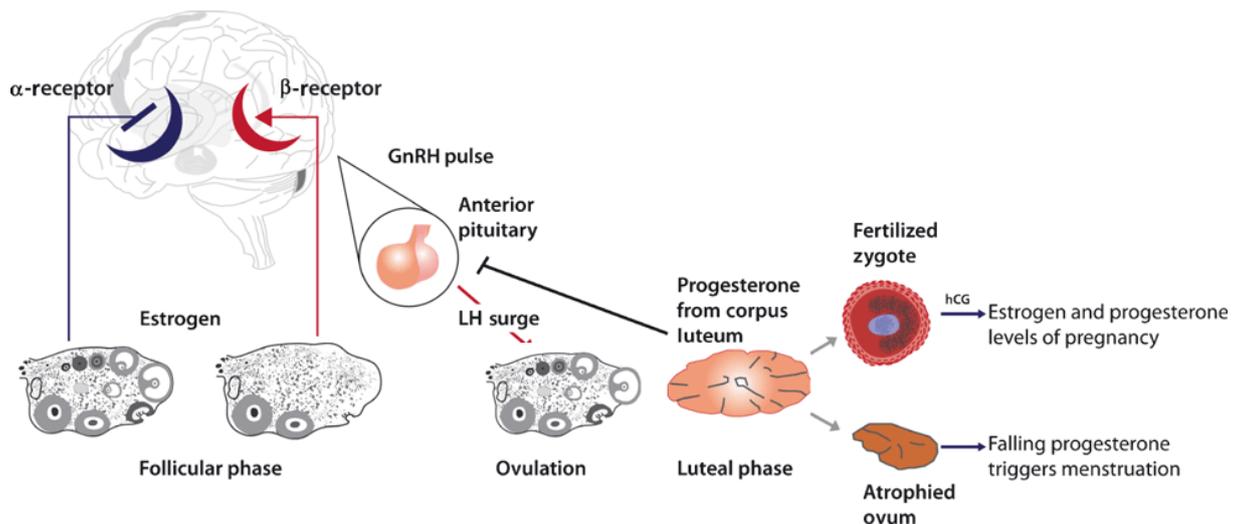


Figure 10 : Contrôle hormonal et neuronal des menstruations et de la grossesse. (15)

2.1.3.2. Répercussions de la grossesse sur la cavité buccale

2.1.3.2.1. Les modifications bucco-dentaires au cours de la grossesse

La grossesse et les modifications hormonales impliquées bouleversent le corps de la femme enceinte. La cavité buccale n'échappe pas à la règle et va subir de nombreux changements :

- Le pH salivaire diminue, devient plus acide. Ceci est provoqué par l'augmentation du taux de progestérone salivaire, les remontées acides, les vomissements des premiers mois de grossesse, et parfois l'augmentation de la consommation d'aliments à dégradation acide (pâtisseries, chocolats, etc.). (24)
- Pendant la grossesse, la flore sous-gingivale devient plus anaérobie. Entre 21 et 24 semaines de gestation, les bactéries anaérobies gram négatives et les bâtonnets représentent 39% de la flore. L'augmentation la plus significative est retrouvée pour *Prevotella intermedia* (*Bacteroides melaninogenicus subspecies Intermedius*), qui sous l'effet de l'augmentation des taux systémiques d'œstradiol et de progestérone, voit son taux quintupler comparé à son taux initial. A l'inverse les bâtonnets anaérobies à Gram positif et les coques anaérobies à Gram négatifs diminuent de 19,7% à 5,4% durant le deuxième trimestre. Les proportions d'organismes Gram positif (essentiellement *Actinomyces* et *Streptococcus*) sont inchangés tout au long de la grossesse. (37)

- En parallèle le taux d'absorption des stéroïdes sexuels par la plaque augmente au cours de la grossesse passant d'une absorption de 4,4% initialement, à 18,1% à 21-24 semaines de gestations, puis les taux diminuent jusqu'à revenir aux taux initiaux avant la 32^{ème} semaine de gestation. Ces taux d'absorption augmentant ont une corrélation positive avec la récupération de *Prevotella intermedia*. L'œstradiol et la progestérone pourraient remplacer la ménadione (vitamine K) en tant que facteur de croissance essentiel de *Prevotella intermedia*. (37)
- De plus, l'hyperplasie gingivale favorise l'existence de niches bactériennes anaérobies inaccessibles au brossage.
- La progestérone et l'œstrogène améliorent la production de médiateurs inflammatoires tels que la prostaglandine (PGE2), ce qui augmente la capillarité des vaisseaux et induit une activité ostéoclastique accrue. La progestérone diminue également la prolifération des fibroblastes. (38) Quant aux œstrogènes, ils diminuent la kératinisation de l'épithélium gingival, le rendant plus perméable. (24)

L'ensemble de ces bouleversements vont donc faire le lit de l'installation des pathologies parodontales.

2.1.3.2.2. Les pathologies bucco-dentaires retrouvées pendant la grossesse

2.1.3.2.2.1. Gingivite gravidique

Les modifications hormonales provoquées par l'état gravidique ont des effets sur le parodonte. La prévalence de la gingivite gravidique varie fortement en fonction des études allant de 30% des femmes enceintes atteintes, jusqu'à 70%. Selon Løe et Silness, 100% des femmes enceintes présentent des signes d'inflammation gingivale. (39) La réponse inflammatoire vis-à-vis de la plaque bactérienne est exacerbée du 2^{ème} mois de gestation jusqu'au 8^{ème} mois. La gencive est alors plus œdématiée et saigne plus facilement. En effet, le nombre moyen de sites de saignement augmente entre 13 et 28 semaines de gestations, avec un pic à 21-24 semaines. (37) Puis, l'hyperplasie de la couche intermédiaire diminue jusqu'à retrouver l'état inflammatoire qu'elle avait avant le 2^{ème} mois de grossesse. L'état inflammatoire de la gencive chez la femme enceinte suit les variations des sécrétions hormonales des stéroïdes sexuels pendant la grossesse.

2.1.3.2.2.2. Parodontite gravidique et mobilité dentaire

La parodontite est une maladie inflammatoire évoluant dans sa forme la plus agressive à une vitesse d'1mm de perte osseuse par an. Les neuf mois de grossesse sont alors trop courts pour diagnostiquer une parodontite gravidique. (40) Cependant, l'état gravidique peut aggraver un problème parodontal déjà existant, mais n'en est pas l'origine.

2.1.3.2.2.3. Épulis gravidique

L'épulis gravidique est un granulome inflammatoire non douloureux, retrouvé habituellement sur la papille interdentaire, mesurant de 0,5 à 2 cm de diamètre en moyenne. Sa croissance, du fait des influences hormonales, est plus rapide que chez la femme non enceinte. Cliniquement, on retrouve une gencive hypertrophique localement, rouge, avec des nodules uniques ou polylobés de consistance ferme à la palpation. On le retrouve dans 5% des grossesses. (38) Son étiologie n'est pas encore connue, cependant une mauvaise hygiène, ou un traumatisme, associé aux modifications hormonales de la grossesse, favoriseraient son apparition.

2.1.3.3. *Répercussions des parodontopathies sur la grossesse*

Comme vu précédemment, la grossesse à une forte répercussion sur le parodonte, l'inverse peut-être tout aussi vrai. La maladie parodontale pourrait alors avoir un lien direct et/ou indirect avec les complications de la grossesse. Nous allons prendre l'exemple de la pré-éclampsie et de l'accouchement prématuré.

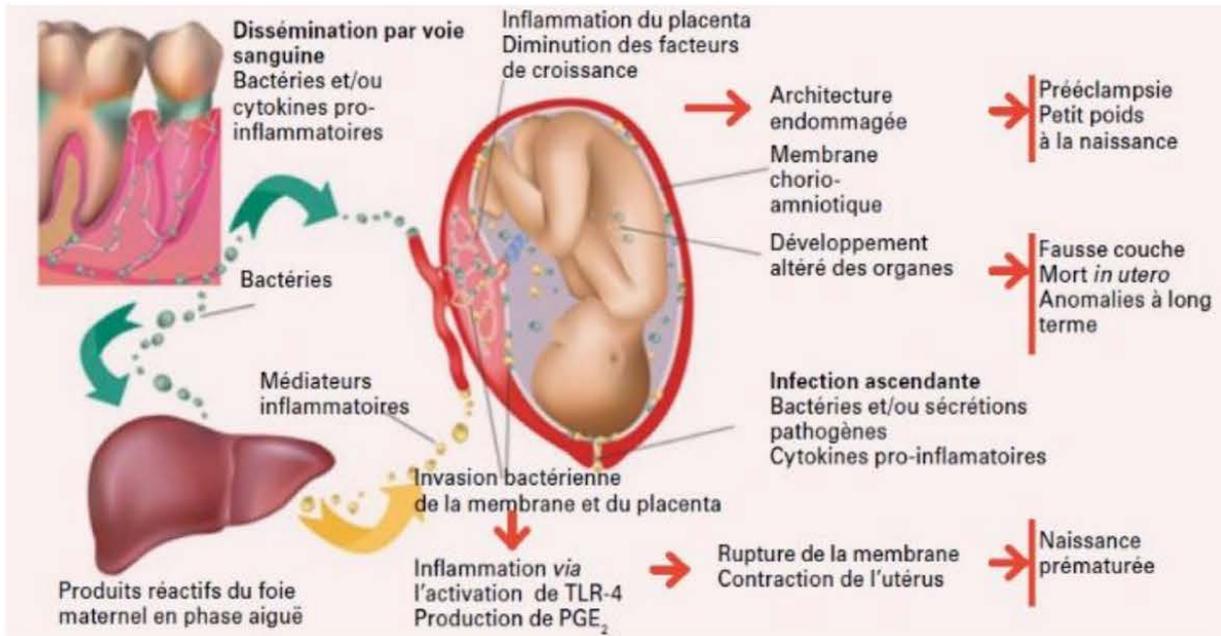


Figure 11 : Mécanismes physiopathologiques des complications gravidiques secondaire à une parodontite (41)

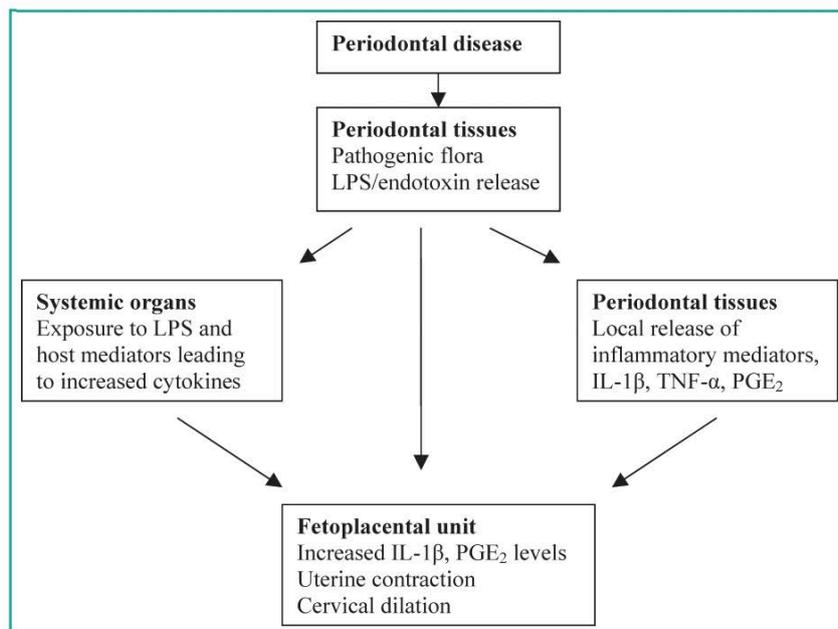


Figure 12 : Mécanismes biologiques proposés reliant la maladie parodontale à accouchement prématuré de faible poids de naissance (38)

2.1.3.3.1. Pré-éclampsie

La pré-éclampsie est une pathologie inflammatoire multifactorielle provoquant une élévation de la pression artérielle pathologique pendant la grossesse. Elle concerne 4% des grossesses et est plus fréquente chez les nullipares. Une complication grave est la crise d'éclampsie

entraînant des convulsions et l'hospitalisation de la mère qui peut parfois durer jusqu'à l'accouchement. Le fœtus est alors surveillé d'autant plus car la maladie peut retentir sur lui, entraînant notamment un retard de croissance intra-utérin. Lorsque les risques pour la mère sont trop importants il peut également s'avérer nécessaire de mettre fin à la grossesse. (42)(43) L'étiologie de la pré-éclampsie est encore mal connue. Cependant, une des théories est que les infections et l'inflammation jouent un rôle clé dans l'apparition de la pré-éclampsie. En effet, les maladies parodontales pendant la grossesse sont associées à une augmentation du risque de pré-éclampsie. (44) Plus la maladie parodontale est importante, plus le risque de pré-éclampsie augmente. Ceci serait dû à une translocation transitoire d'agents pathogènes oraux vers l'unité utéroplacentaire qui provoquerait un stress oxydatif et/ou une inflammation et des dommages placentaires qui entraîneraient ensuite des manifestations cliniques de pré-éclampsie. (45) De plus, l'augmentation de la protéine C-réactive et des médiateurs pro-inflammatoires libérés dans la circulation systémique par le parodonte entraîneraient une cascade inflammatoire allant jusqu'à une destruction du placenta. (44)

Il est cependant possible qu'il existe une association bidirectionnelle entre pré-éclampsie et parodontite, il est difficile de prouver s'il s'agit d'une relation causale ou associative, parodontite et pré-éclampsie partagent de nombreux facteurs de risque communs et donc des facteurs de confusion potentiels. Des études complémentaires sur l'impact du traitement des parodontopathies sur les complications de la grossesse sont nécessaires.

2.1.3.3.2. Accouchement prématuré

Une grossesse arrivant à son terme dure 41 SA. Lorsqu'une grossesse se termine entre 28 et 32 SA + 6 jours on parle de grande prématurité, et de prématurité modérée lorsqu'elle se termine entre 33 et 36 SA + 6 jours. Entre 37 et 41 SA l'accouchement ne sera pas considéré comme prématuré. Plus l'accouchement arrive tôt, plus le pronostic vital du fœtus sera engagé, et les complications possibles nombreuses (handicaps, séquelles neuropsychiques, respiratoires, digestives, troubles moteur, etc.).

L'accouchement prématuré pourrait être favorisé par les états d'inflammation et d'infection rencontrés par la mère durant sa grossesse. L'hypothèse d'une association entre

parodontopathies et accouchement prématuré a alors été émise. Dès 1996, une étude réalisée sur 124 femmes enceintes ou en post-partum a montré que les maladies parodontales représentent un facteur de risque cliniquement significatif de faible poids de naissance prématurée. (46) Cette association serait due aux passages dans la circulation sanguine de bactéries parodontopathogènes, à l'action à distance d'endotoxines, et au relargage par le parodonte de cytokines pro-inflammatoires. La littérature scientifique sur le sujet est riche, la plupart des études vont dans le même sens et retrouvent un risque d'accouchement prématuré supérieur chez les femmes enceintes porteuses de parodontite. La force de l'association augmente avec la gravité de l'atteinte parodontale. (40) Plusieurs années après, en 2017, Kastriot and al arrivent à la conclusion que les femmes ayant une parodontite ont 3,4 fois plus de risque d'accoucher prématurément et 3,2 fois plus de risque que l'enfant ait un faible poids à la naissance. Les femmes ayant eu un bébé prématuré de faible poids ont des poches parodontales plus profondes que les femmes ayant accouché sans complication. (47)

Cependant les études portant sur la réduction du nombre d'accouchements prématurés et les traitements parodontaux ne sont pas concluants. A cause des modifications hormonales lors de la grossesse, la réduction inflammatoire attendue à la suite d'un surfaçage, serait diminuée.

2.1.4. Ménopause

2.1.4.1. *Définition et symptômes*

La ménopause est un phénomène physiologique de cessation de la fonction ovarienne, au cours duquel les menstruations cessent. En moyenne, la ménopause arrive à la cinquantaine. Ce phénomène arrive de manière progressive, on décrit alors une première phase ou pré-ménopause, puis la ménopause vraie et enfin la post-ménopause.

Pendant la pré-ménopause, les cycles menstruels deviennent irréguliers du fait d'une anarchie hormonale. Cette phase peut commencer dès 40 ans. En effet, les ovaires perdent petit à petit leur capacité à répondre aux gonadostimulines. Le nombre d'ovules dans les ovaires diminue en dessous de 1000, l'activité folliculaire décline, des cycles sans ovulation apparaissent, la formation du corps jaune devient irrégulière, et la production de progestérone diminue. (25)

La ménopause vraie est déclarée quand il existe une extinction complète des sécrétions d'œstrogènes et de progestérone par l'ovaire ainsi qu'une anovulation. C'est-à-dire après une année complète sans menstruation non associée à une cause pathologique. Les fonctions endocrines et exocrines des ovaires sont abolies (cependant, les ovaires continuent de sécréter des androgènes).

Ensuite, il y aura la période appelée post-ménopause durant laquelle les conséquences des carences hormonales vont encore se manifester. Les taux d'œstrogène et de progestérone ne sont toutefois pas nuls car d'autres tissus que l'ovaire en sécrètent tels que les surrénales, le foie et les reins. (24) Les quantités restent quand même très faibles :

- L'œstradiol diminue progressivement en passant de 200-300 ng/L à un taux inférieur à 32 ng/L.
- L'œstrone diminue à 45 ng/L au lieu de 150-200 ng/L chez la femme non-enceinte, et est l'œstrogène dominant après la ménopause. Pour comparaison, l'homme à un taux de 15 à 65 ng/L.
- La progestérone a un taux de 5 à 2 ng/mL en pré-ménopause et un taux de 0,5 ng/mL en post-ménopause. (48)(49)

En conséquence et dès la pré-ménopause, les femmes peuvent ressentir plusieurs symptômes qui peuvent être transitoire ou persister de manière plus durable en fonction des femmes :

- Apparition de bouffées de chaleur
- Irritabilité, dépression, anxiété
- Baisse de la libido
- Cycles menstruels déréglés puis absents

Cliniquement, on observe :

- Une atrophie de l'appareil génital et des glandes mammaires
- Érythrose du visage
- Augmentation du taux sanguin de gonadostimulines
- Parfois, des pathologies générales au niveau des organes cibles des hormones stéroïdes sexuelles féminines tel que l'ostéoporose, troubles urinaires, maladie cardio-vasculaire, déclin des fonctions cognitives, etc.
- Des conséquences buccales

2.1.4.2. Conséquence sur la muqueuse buccale

Certaines femmes, à partir de la pré-ménopause ressentent différents symptômes buccaux :

- Xérostomie
- Sensation de brûlure
- Dysesthésie
- Altération du goût
- Gingivite, parodontite
- Ostéoporose mandibulaire (50)

Ces symptômes sont la conséquence de la diminution de la microcirculation ainsi que de la densité osseuse pendant la ménopause. C'est ce qu'ont démontré Scardina et Messina en montrant des différences significatives chez les femmes ménopausées sur le diamètre des anses vasculaires, la tortuosité des vaisseaux, et la densité de la muqueuse parodontale comparé aux femmes non-ménopausées. Ces changements prédisposent la femme ménopausée à l'inflammation. (51) Elle présente alors une maladie parodontale plus fréquente et plus sévère.

En effet, la muqueuse buccale est plus sensible à l'inflammation. De plus, l'épithélium gingival s'amincit et s'atrophie. (10) C'est pourquoi, la femme ménopausée serait plus sensible à la gingivite. On parle de gingivite ménopausique. Il en existe trois types (24) : la gingivostomatite ménopausique, la gingivite desquamative superficielle et la gingivite érosive. Elles ne sont pas présentes chez toutes les femmes ménopausées. On retrouve chez ces trois gingivites :

- Un épithélium plus fin avec une diminution de la kératinisation
- Une gencive atrophiée, fine et saignant facilement
- Une sévérité pouvant aller de faible à très intense jusqu'à obtenir des lésions vésiculo-bulleuses. (25)

Ces gingivites ont un tableau clinique très varié, fluctuant d'une patiente à l'autre.

2.1.4.3. Conséquences sur le tissu osseux

L'os est un tissu cible des œstrogènes. Il est donc normal de trouver des conséquences aux carences ostrogéniques provoquées par la ménopause sur les tissus osseux. Les hormones ont des effets puissants sur le développement et l'intégrité du tissu osseux. La ménopause prédispose donc la femme à une ostéoporose systémique. Les tissus osseux maxillaire et mandibulaire agissent de la même façon. Les rats ayant subi une ovariectomie sont des bons modèles d'étude pour la ménopause et permettent de nous montrer les conséquences des carences des hormones sexuelles. Leur étude a mis en évidence que l'ovariectomie entraîne une détérioration de la microarchitecture osseuse alvéolaire, une réduction de la hauteur de la crête alvéolaire, une diminution de la formation osseuse, et une augmentation de l'activité ostéoclasique. Ce qui signifie que les carences en hormones stéroïdes sexuelles entraînent un déclin osseux ayant un impact sur la progression de la parodontite. (52)

2.1.4.3.1. Ostéoporose

2.1.4.3.1.1. Définition, prévalence, traitement

Selon l'OMS, « l'ostéoporose est une maladie généralisée du squelette, caractérisée par une densité osseuse basse et des altérations de la microarchitecture osseuse, responsable d'une fragilité osseuse exagérée et donc d'un risque élevé de fracture ». L'ostéoporose correspond alors à une accélération pathologique du remodelage osseux. Elle est évaluée en fonction du T-score (nombre d'écarts types entre la valeur mesurée du sujet et la valeur moyenne des adultes jeunes de même sexe sur le même site osseux) comme ceci :

- T score > -1 → normale
- T score < -1 et > -2,5 → ostéopénie
- T score < -2,5 → ostéoporose
- T score < -2,5 + fracture → ostéoporose sévère

L'ostéoporose est un grand enjeu de santé publique, surtout dans les pays industrialisés ayant leurs populations vieillissantes. En effet, 39% des femmes de 65 ans sont concernées par cette pathologie. Une étude des données hospitalières nationales a estimé que chaque année, en

France, l'ostéoporose est responsable d'environ 70.000 fractures vertébrales, 60.000 fractures de l'extrémité supérieure du fémur et 35.000 fractures du poignet (53)(20).

L'ostéoporose est étroitement liée à la ménopause. En effet, la carence en œstrogènes provoquée par la ménopause induit une perte osseuse accélérée. Ce lien de cause à effet a été démontré très tôt, en 1940, Albright et al (54) ont montré que les traitements à base d'œstrogènes améliorent l'équilibre calcique chez les femmes ménopausées. Les carences hormonales ne sont cependant pas les seuls facteurs entraînant une perte osseuse, en effet le vieillissement, des carences en vitamine D et en calcium, etc. sont impliqués dans ces phénomènes également.

Les traitements de l'ostéoporose consistent à limiter la résorption osseuse et favoriser l'ostéoformation. Il existe donc deux thérapeutiques : les anti-cataboliques (Raloxifène, biphosphonates ou dénosumab) et les anaboliques (tériparatide).

2.1.4.3.1.2. Ostéoporose et parodontite

L'association de ces deux maladies, où une atteinte osseuse existe, est biologiquement plausible et intuitive ; de nombreuses études arrivent à cette conclusion. Marjorie Jeffcoat a étudié 15 articles parlant de la corrélation possible entre perte d'os alvéolaire et ostéoporose. Sur ces 15 articles, 13 ont conclu à une corrélation positive entre les deux. (55) L'équipe de Martinez-Maestre arrive aux mêmes conclusions. En effet sur 145 articles étudiés, la majorité conclut à une relation entre l'ostéoporose et la parodontite. (56).

Cette association pourrait être due à la réduction de densité osseuse qui créerait un environnement favorable à une destruction inflammatoire des tissus parodontaux. (57) En effet, lorsqu'un sujet a une affection parodontale, sa production de cytokines (IL-1 et 6) et l'activité ostéoclasique sont augmentées, ce qui accélère alors la résorption osseuse. De plus, une association positive entre ostéoporose et perte de hauteur crestale alvéolaire ou encore entre ostéoporose et perte de densité osseuse mandibulaire a été démontrée dans de nombreuses études. C'est également le cas concernant l'association positive entre ostéoporose et pertes dentaires. (58)

Par ailleurs, les femmes sous traitement oestrogénique présenteraient des saignements gingivaux, un niveau de plaque, et un nombre de bactéries impliquées dans la parodontite inférieure aux femmes non traitées par œstrogènes. L'hormonothérapie substitutive serait alors une protection contre la survenue de parodontites. (58)

La maladie parodontale pourrait même être une manifestation précoce de l'ostéopénie généralisée. (59) Dans les 10 ans suivant la ménopause, la carence hormonale entraîne une augmentation de la résorption osseuse, ce qui est signalé comme facteur pathogène de l'ostéoporose primaire chez la femme. (58) Cependant beaucoup de facteurs impactent le développement de l'ostéoporose : le mode de vie (tabagisme, obésité, etc.), les facteurs génétiques, l'âge, le stress, les carences vitaminiques, etc. Il est difficile de ne pas confondre les causes de perte osseuse et d'isoler un des facteurs. D'autres études prospectives de plus grande envergure, non limitées aux femmes ménopausées, sont nécessaires pour prendre en compte les facteurs confondants et confirmer la relation entre ostéoporose et parodontite.

2.2. Traitements substitutifs

2.2.1. Traitements hormonaux de la ménopause

Pour diminuer les conséquences de la ménopause, les médecins peuvent proposer aux femmes ménopausées des traitements hormonaux. Ainsi, 8 à 10% des femmes ménopausées en France sont supplémentées en hormones. (49)

Dans une étude sur 228 femmes âgées de 50 à 64 ans, les femmes sous supplémentation oestrogénique présentaient une diminution significative du taux saignements gingivaux comparé au groupe témoin. Elles présentaient également une diminution du pourcentage des surfaces supra gingivales avec présence de plaque et du taux de *Capnocytophaga-species*. Les auteurs ont également constaté une augmentation significative des habitudes de soins dentaires, et du nombre de visites dentaires régulières chez les femmes supplémentées en œstrogènes. A l'inverse, ils n'ont pas trouvé de différence significative entre les deux groupes concernant la profondeur de poche, et la hauteur crestale de l'os alvéolaire. (60) Grodstein, Colditz et Stampfer trouvent, eux, que le risque de perte des dents est plus faible chez les utilisatrices d'hormones post-ménopausiques. (61)

En conclusion, ces résultats suggèrent que les hormones stéroïdes sexuelles influencent le système vasculaire gingival, le système immunitaire et la flore gingival. Les femmes supplémentées en ostéogènes ont alors moins de saignements gingivaux et une réponse inflammatoire moins exacerbée qu'une femme en carence ostrogénique. Cependant une amélioration psychologique entraînant une amélioration de l'hygiène bucco-dentaire est également à prendre en compte. Le lien entre la supplémentation hormonale en post-ménopause et l'amélioration du niveau d'inflammation existe, cependant les études divergent sur les raisons de cette amélioration et les études doivent se poursuivre sur le sujet.

2.2.2. La contraception féminine

En France, 97% des femmes âgées de 15 à 49 ans (fertiles, actives sexuellement et sans désir de grossesse) utilisent un moyen de contraception, pour la majorité il s'agit de contraceptifs médicaux. (62) Il existe de nombreux moyens de contraceptions classés en deux catégories : les oestroprogestatifs et les non oestroprogestatifs.

2.2.2.1. Oestroprogestatifs

- Implants contraceptifs : petit bâtonnet flexible inséré sous la peau qui libère un progestatif dans le sang afin de bloquer l'ovulation et de modifier la glaire cervicale. C'est un contraceptif d'action prolongée. Il est changé tous les trois ans.
- Dispositif Intra-utérin (DIU) au lévonorgestrel : Produit en forme de T composé d'un réservoir médicamenteux monté sur la tige verticale du corps en T du système. Il est relié à des fils permettant son retrait. Il est inséré dans l'utérus par un professionnel de santé et doit être changé tous les 3 ans.
- Progestatif injectable : il s'agit de piqûres intramusculaires que la femme doit réaliser tous les 3 mois, cela va inhiber l'ovulation, changer la glaire cervicale et inhiber la nidation.
- Pilule oestroprogestative combinée (œstrogène < 35µg) et pilule progestative seule (0,1 à 1,5mg), méthode la plus utilisée, il en existe beaucoup sur le marché avec des doses d'oestroprogestatifs différents selon le type de pilules commercialisées, avec

des doses fixes ou qui varient pendant la période de prise du médicament (monophasique ou multiphasique). Les pilules doivent être prises à heure fixe chaque jour pendant 21 jours puis arrêt de 7 jours (parfois présence de placebo pour éviter de changer les habitudes de la femme et limiter les oublis). Il existe également la « pilule du lendemain » à prendre en une dose 12h après un rapport sexuel non protégé.

- Patch contraceptif : il délivre une association d'œstrogène et de progestatif. Le patch est à changer une fois par semaine durant trois semaines (pas de patch pendant la semaine des menstruations). Il est collé sur le corps de la femme (fesse, ventre, haut du bras, torse) mais jamais sur ou à proximité des seins.
- Anneau vaginal : anneau en plastique souple, transparent, indolore, glissé dans le vagin comme un tampon et libérant 15 µg d'éthinylestradiol et 120 µg d'étonogestrel par 24 heures, pendant une période de 3 semaines. Puis, il est retiré, apparaît les règles. 7 jours après le retrait, il faut en remettre un.

Les pilules, les contraceptions hormonales et les DIU représentent 72% des contraceptifs utilisés en France. 25% utilisent des barrières naturelles et traditionnelles comme celles citées ci-dessous.

2.2.2.2. *Non oestroprogestatifs*

- Stérilisation féminine : ligature des trompes réalisée lors d'une intervention chirurgicale, l'occlusion des trompes de Fallope empêche les spermatozoïdes de rencontrer l'ovule.
- DIU au cuivre
- Diaphragme
- L'éponge contraceptive
- Cape cervicale
- Préservatif masculin et féminin.
- Méthode du retrait, méthode de connaissance de l'ovulation

2.2.2.3. Conséquences bucco-dentaires

De nombreuses études ont montré un lien entre contraceptifs oraux et maladies gingivales. C'est le cas dans une étude de 1981 sur 151 femmes dont 49 prenaient des contraceptifs oraux depuis plus de 5 ans, 63 depuis moins de 5 ans, et 39 qui n'en prenaient pas, qui a constaté une augmentation significative de l'indice d'inflammation gingivale associée à la durée d'exposition aux contraceptifs oraux. (63) Ce lien a été évoqué dès les années 60. Or, à l'époque les contraceptifs oestroprogestatifs étaient 3 fois plus dosés que ceux que nous trouvons sur le marché actuellement, nous devons donc être prudents quant aux analyses datant de cette époque. Plus récemment, dans une étude portant sur 32 femmes utilisant des contraceptifs oraux contenant des œstrogènes et de la progestérone depuis moins de 2 ans, 17 qui en utilisent depuis 2 à 4 ans, et 39 non-utilisatrices ; malgré des niveaux d'hygiène bucco-dentaire équivalents entre les trois groupes, ils ont trouvé un niveau d'inflammation gingivale significativement plus élevé chez les utilisatrices de contraceptifs avec un niveau encore plus élevé chez les utilisatrices depuis 2 à 4 ans. (64) La prévalence de la gingivite semble alors être associée à la prise d'oestroprogestatifs, mais aussi à la durée d'exposition de ces médicaments.

Une fois ce lien évoqué, les effets des contraceptifs oraux sur le parodonte ont été étudiés. Il semble que les progestatifs oraux aient un impact sur l'exsudation gingivale. C'est ce qu'ont démontré Lindhe, Attström et Björn dans une étude effectuant des prélèvements d'exsudat gingival intra-sulculaire chez 14 femmes âgées de 19 à 24 ans. Ils ont trouvé une augmentation progressive significative de la quantité d'exsudat gingival et en ont conclu que l'utilisation de ces contraceptifs peut aggraver une inflammation chronique préexistante. (65) De plus, les contraceptifs hormonaux semblent influencer la plaque sous-gingivale. La flore anaérobie est significativement plus élevée chez les femmes utilisant des contraceptifs oraux avec notamment une augmentation de *Prevotella Intermedia* à partir de 20 jours d'exposition. (66) Cependant, les études les plus récentes concluent que les contraceptifs oraux faiblement dosés n'augmentent pas la prévalence de la gingivite, voire ont un effet protecteur sur le parodonte. Ceci suggère le besoin de réexaminer le lien entre maladies parodontales et contraceptifs modernes. (67) Il n'existe pas de consensus scientifique sur le sujet. Beaucoup d'auteurs restent néanmoins convaincus de l'influence des contraceptifs oestroprogestatifs

sur le parodonte. C'est le cas pour Mullally, ayant publié en 2007 une étude où un examen parodontal complet a été réalisé chez 50 femmes âgées de 20 à 35 ans avec une utilisation actuelle ou précédente de pilule contraceptive. Ils ont observé une augmentation du nombre de saignements au sondage, et de poches parodontales chez les femmes prenant la pilule. De plus, 60% des patientes atteintes de parodontite agressive généralisée étaient utilisatrices de contraceptifs oraux. (68)

Ainsi, l'impact des contraceptifs hormonaux sur le parodonte est controversé, de nouvelles études sur le sujet semblent nécessaires. (10) Par ailleurs, presque aucune étude n'a distingué les différentes contraceptions oestroprogestatives durant les analyses étant donné les différentes doses d'œstrogènes et de progestérone présentes dans ces dispositifs, ainsi que les modes de libération différents. Il pourrait être intéressant d'évaluer leur impact séparément.

3. Impact des hormones sexuelles sur la muqueuse

3.1. Le parodonte et les stéroïdes sexuels

3.1.1. Les récepteurs aux hormones stéroïdes sexuels

Le tissu gingival est un tissu cible des hormones stéroïdes sexuelles. De nombreuses études ont injecté ou appliqué localement ces hormones chez différents modèles animaux (rats (69), babouins (70), etc.), et ont démontré la présence de récepteurs spécifiques et de hautes affinités aux œstrogènes, androgènes (71) et progestatifs (72) sur la gencive et autres muqueuses buccales. Plus précisément, les récepteurs aux œstrogènes sont présents en quantité dans les fibroblastes de la lamina propria (70), les couches basales et épineuses de l'épithélium gingival, et les cellules endothéliales des petits vaisseaux sanguins du conjonctif. (73)(17). Une fois liées à leur récepteur membranaire, les hormones stéroïdes sexuelles vont influencer la production de seconds messagers dans le cytoplasme ou dans le noyau cellulaire. (10)

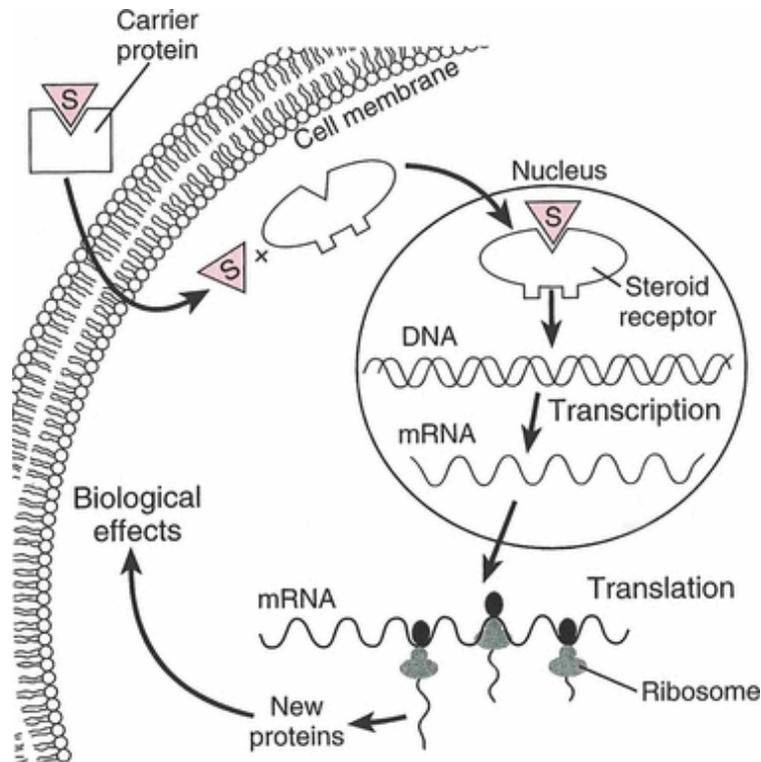


Figure 13 : Mécanisme d'action des hormones stéroïdes sexuelles. (10)

3.1.2. Les cellules du parodonte

Comme nous venons de le voir, les cellules du parodonte possèdent des récepteurs aux stéroïdes sexuels. Nous pouvons donc nous demander quels effets ont la testostérone, les œstrogènes et la progestérone sur ces cellules. Nous allons nous concentrer sur les kératinocytes et les fibroblastes gingivaux.

Les œstrogènes semblent être la catégorie hormonale modifiant le plus les cellules du parodonte. Dans une étude incubant des fibroblastes gingivaux pré-ménopausiques au repos avec ou sans œstradiol et avec ou sans Raloxifène (un modulateur spécifique des récepteurs aux œstrogènes), les fibroblastes stimulés par œstradiol ont eu une prolifération et un nombre de cellules en phase S du cycle cellulaire statistiquement plus important. Les fibroblastes en présence d'œstradiol produisent moins de protéines collagéniques et non collagéniques que les autres fibroblastes. Le Raloxifène, n'a pas contrarié les effets de l'œstradiol sur les fibroblastes. (74) Il semble donc que l'œstradiol induit une prolifération des fibroblastes gingivaux humains tout en diminuant la production des protéines cellulaires. En ce qui concerne les kératinocytes, une étude menée sur des singes écureuils ovariectomisés a montré une augmentation du nombre de cellules épithéliales des muqueuses buccales après l'administration d'œstrogènes. (75)

Les progestatifs et les androgènes affectent également la prolifération cellulaire, la kératinisation, et la production protéique des cellules du parodonte. Les résultats des études sur le sujet, sont résumés dans le tableau suivant (10). On peut y observer que les hormones stéroïdes sexuels sont de véritables médiateurs des fibroblastes et kératinocytes gingivaux et du ligament parodontal, ils contribuent donc à la régulation et l'homéostasie de ce tissu.

Hormone	Kératinocytes	Fibroblastes
Testostérone	↑ prolifération	↓ prolifération ↓ production de cytokine (IL-6)
Progestérone	↓ kératinisation	↓ prolifération ↓ synthèse des protéines ↓ production de cytokine (IL-6)
Œstrogènes	↑ prolifération ↑ kératinisation	↑ prolifération ↑ production de cytokine (IL-6) ↑ VEGF ↓ production des protéines ↓ protéines collagéniques et non collagéniques

Figure 14 : Tableau résumé des effets induits par les stéroïdes sexuels sur les cellules kératinocytes et les fibroblastes. (10)(76)

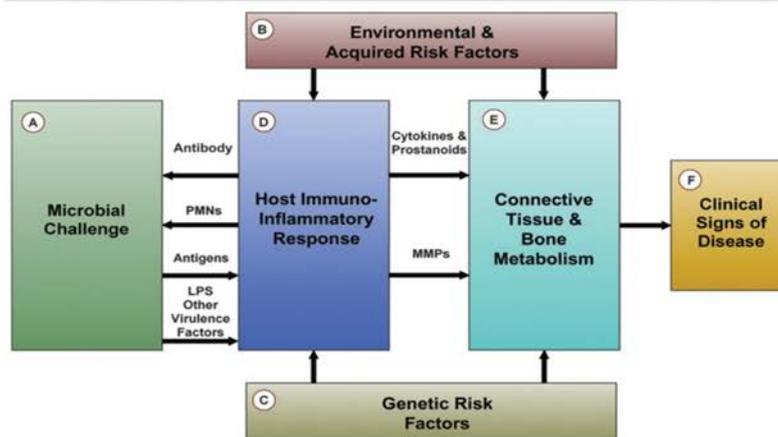
3.2. Action des hormones stéroïdes sexuelles sur l'immunité

Depuis de nombreuses années, l'interaction entre les systèmes immunitaire et endocrinien sont connus et établis. L'idée que les deux systèmes puissent interagir a démarré par l'observation de certaines maladies auto-immunes liées au sexe. Les capacités immunologiques du sujet ont une grande importance dans la maladie parodontale, c'est pourquoi il est très important de comprendre l'implication des hormones stéroïdes sexuelles sur l'immunité innée et adaptative.

Dans une étude de 1992, les chercheurs ont évalué les effets de ces hormones sur la chimiotaxie *in-vitro* des polynucléaires neutrophiles (PNN) et les monocytes. Ils ont observé que la progestérone renforçait la chimiotaxie et la migration des PNN. Tandis que l'œstradiol avait les effets inverse, c'est-à-dire réduisait la chimiotaxie et la migration des PNN. De plus, les hormones stéroïdes sexuelles n'impactaient pas la chimiotaxie des monocytes. Ainsi, il semblerait que les modifications de la chimiotaxie des PNN retrouvées lorsqu'il y a une inflammation gingivale, peuvent être médiées par les œstrogènes et la progestérone. (77)

D'autres chercheurs ont retrouvé les mêmes résultats en y ajoutant que la dégranulation des neutrophiles est sensible aux œstrogènes et à la progestérone. (78)

Dans une autre étude (ayant examiné les effets *in-vitro* de le 17 β -estradiol sur la production d'anticorps par les cellules mononuclées du sang périphérique (PBMC), c'est-à-dire les lymphocytes (T, B et, NK), et les monocytes), a été mis en évidence que le 17 β -estradiol améliorait la production spontanée d'immunoglobulines (IgG et IgM) chez les PBMC humains *in-vitro*. Cet effet était médié par la production d'IL10 dans les monocytes. (79) Ainsi, la production d'anticorps est stimulée par les taux d'œstrogènes sériques. De plus, de nombreuses études ont démontré que les stéroïdes sexuels ont une régulation négative sur la lymphopoïèse B. Ainsi les stéroïdes sexuels ont un effet sur différents facteurs immunologiques, ce qui entraîne un dimorphisme sexuel de la susceptibilité à la maladie parodontale. (65)



Process/Component

A. Microbial Etiology: Human and non-human primate studies have failed to identify significant differences in periodontopathogenic bacteria between males and females. Transient changes may occur in composition of the oral microbiota during puberty and pregnancy.

B. Environmental & Acquired Risk Factors: Gender differences have been documented in modifiable risk factors, such as cigarette smoking. The prevalence of smoking is higher in men than women—the magnitude varies culturally. Multiple studies reveal poorer plaque control in men than women.

C. Genetic Architecture: Sex differences in other diseases highlight the potential for genetics to affect periodontal pathogenesis. The X-chromosome encodes over 1,000 genes, related to immunity, distinct from those expressed on the Y-chromosome.

D. Host-Immuno-inflammatory Response: Summary & Trends

Innate/Non-Specific

Monocytes	<u>Increased numbers in males, menopausal females</u>
Monocyte Function	
IL-6	Decreased by estrogen; increased plasma levels post-menopause
TNF- α , IL-1 β	<u>Increased in males</u>
Neutrophils	Unknown, but elevated in pregnancy
Neutrophil Function	
Degranulation Activity	Unknown, conflicting data exist
Nitric Oxide Production	Increased in response to estrogen
NK Cells	No difference, some studies suggest estrogen decreases NK numbers
NK Cell Function	No effect by sex hormones

Adaptive/Specific

T Lymphocyte Numbers	Decreased numbers in males
T Lymphocyte Function	
Th1 Cytokine: IFN- γ	No difference
Th1 Cytokine: IL-2	Inconclusive
Th2 Cytokine: IL-4, IL-10	No difference
B Lymphocyte Numbers	Unknown
B Lymphocyte Function (IgG, IgM)	<u>Greater in females</u>

E. Connective Tissue & Bone Metabolism: Sex-specific differences in the production of inflammatory mediators in response to injury may account for a greater risk of tissue destruction in men than women.

F. Clinical Signs of Disease: Large epidemiologic studies are consistent in reporting greater prevalence of periodontal disease in men compared to women.

Figure 15 : Résumé des différences liées au sexe impliquées dans la pathogenèse de la maladie parodontale. (80)

IFN = interféron ; Cellule NK = cellule tueuse naturelle ; MMP = métalloprotéinase matricielle.

3.3. Action des hormones stéroïdes sexuelles sur les acteurs de l'inflammation

3.3.1. Le système vasculaire

Lorsqu'un tissu est agressé et produit une réaction inflammatoire, la perméabilité des vaisseaux sanguins augmente. Or, les œstrogènes ont plusieurs répercussions sur le système vasculaire des muqueuses humaines et animales. (81) Les études sur modèles animaux ovariectomisés, analysant l'impact des œstrogènes sur le flux sanguin utérin, ont montré que l'œstradiol provoque une forte vasodilatation des artères utérines. (82) (83) Ensuite, les œstrogènes augmentent la perméabilité vasculaire et ainsi modifient le mouvement des protéines plasmatiques. (10) Par ailleurs, les œstrogènes stimulent la sécrétion du facteur de croissance vasculaire (VEGF), ainsi que la prolifération, la migration et l'organisation des cellules endothéliales. Les œstrogènes ont donc un rôle important sur l'angiogenèse. (84) En revanche, la progestérone n'interagit, elle, que très peu avec l'endothélium vasculaire, et on manque de données concernant les effets des androgènes sur le tissu vasculaire. (10)

3.3.2. Les cytokines pro-inflammatoires

L'action des stéroïdes sexuels sur la production des cytokines dépend du type de cellules étudiées. Par exemple, L'IL-6 est inhibée par les œstrogènes dans les cellules musculaires lisses vasculaires humaines, et les mastocytes humains ; alors qu'elle est stimulée dans les fibroblastes synoviaux humains et les macrophages des souris femelles. Autre exemple, le TNF est inhibé par les œstrogènes dans les cellules épithéliales utérines de rat, et est stimulé par les œstrogènes dans les cellules TCD4⁺ humaines. (84) L'impact des œstrogènes sur la production de cytokines n'est donc plus à prouver, cependant les conséquences sur l'inflammation et notamment la maladie parodontale restent floues.

Il semble néanmoins, que les œstrogènes protègent les tissus parodontaux de l'inflammation. On retrouve cette idée dans une étude sur des souris femelles de 4 semaines nourries avec un régime riche en graisses ou avec une alimentation normale, auxquelles ont été implanté soit un placebo, soit du 17 β -œstradiol. Les souris traitées avec du 17 β -œstradiol ont résisté aux lésions parodontales induites par un régime riche en graisses. En effet, chez les souris OVX

avec un régime riche en graisses, l'expression du TNF- α , IL-1, et l'IL-6 a significativement augmenté dans leur tissu conjonctif gingival. De plus, la supplémentation en œstrogène a inversé l'inflammation des tissus mous parodontaux. (85) Les œstrogènes protégeraient alors de manière spécifique les tissus parodontaux des maladies métaboliques en régulant l'inflammation.

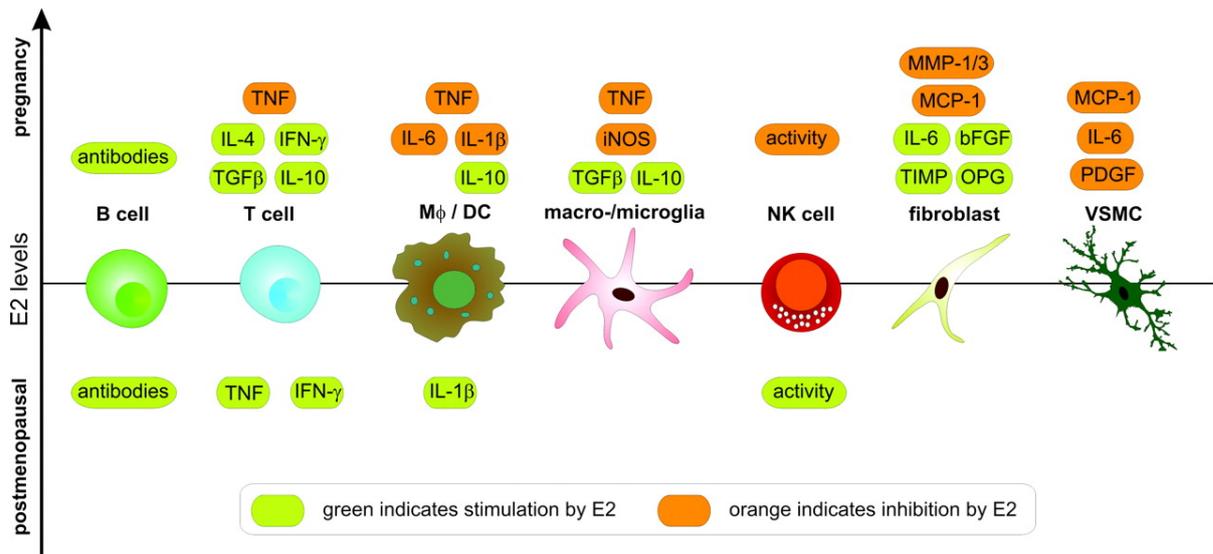


Figure 16 : Influence des œstrogènes sur d'importantes voies pro- et anti-inflammatoires dans différents types de cellules. (84)

DC = cellule dendritique ; M Φ = monocytes/macrophages ; NK = cellule tueuse naturelle; OPG = ostéoprotégérine; PDGF = facteur de croissance dérivé des plaquettes; CMLV = cellule musculaire lisse vasculaire

3.4. Action des hormones stéroïdes sexuelles sur les bactéries parodontales

Les hormones stéroïdes sexuelles ont un impact sur le microbiote des muqueuses humaines. Comme l'ont montré Fahey et Wira, les cellules épithéliales utérines des femmes préménopausées inhibent la croissance bactérienne, contrairement aux cellules des femmes postménopausées. Ceci tendrait à montrer que l'activité antibactérienne est hormono-dépendante. (86)

Les différences du microbiote buccal que nous avons détaillées dans la partie 2 de ce document, pourraient être dues aux effets cumulatifs de la puberté, des cycles menstruels, des grossesses, des contraceptifs, puis la ménopause, provoquant ainsi des modifications du

microbiote à long terme. Le microbiote est donc différent selon le genre et change tout au long de la vie de la femme. (15) Nous pouvons néanmoins nous demander par quels mécanismes les stéroïdes sexuels rentrent en jeu. Un des mécanismes proposés suggère que les bactéries telles que *Bacteroides melaninogenicus* peuvent remplacer un de leur facteurs de croissance essentiel, la vitamine K, par la progestérone ou l'œstradiol. (87) Les stéroïdes sexuels impacteraient alors la respiration bactérienne. (15) Ensuite, dans une étude qui a examiné *in-vitro* les conséquences de l'ajout de progestérone sur l'activité bactérienne de 10 microorganismes, la progestérone a eu un effet bactéricide contre les staphylocoques. (88) Enfin, il semble que les métabolites de la testostérone comme la dihydroxystestostérone, contribuent à la croissance et la virulence bactérienne. (89)(15) Cependant la littérature sur les effets biologiques des stéroïdes sexuels sur les bactéries est mince, ce ne sont encore que des théories qui restent à prouver. En revanche, il est certain que les stéroïdes sexuels impactent le microbiote.

En ce qui concerne les champignons, le *Candida albicans* est un champignon opportuniste et agressif lorsque le système immunitaire de l'hôte est diminué. Lorsqu'on injecte ce pathogène à des souris ovariectomisées (OVX), les souris OVX supplémentées en œstrogènes présentent une sensibilité à l'infection plus grande en comparaison aux souris OVX non supplémentées en œstrogènes. Il semble donc que les œstrogènes médient la susceptibilité à la candidose. (90)

4. Impact des hormones stéroïdes sexuelles sur l'os

Les hormones stéroïdes sexuelles, comme nous venons de le voir (partie 2), ont un impact tout au long de la vie de la femme sur les muqueuses orales et le tissu osseux.

En effet, comme l'ont démontré plusieurs groupes scientifiques et notamment ceux de Chen, Aronow et Feldman (91) ou encore de Kasperk, Walkley, Hierl et Ziegler (92), l'os humain possède des récepteurs aux œstrogènes. On peut alors se demander quel est l'impact des œstrogènes sur le tissu osseux, quels sont les facteurs qui interagissent et quels mécanismes osseux sont mis en jeu. Pour évaluer cela, de nombreuses études ont utilisé des modèles animaux caprin, bovin et surtout murin ayant subi une ablation des ovaires. En effet, les animaux ovariectomisés (OVX) présentent alors une carence ostrogénique, il est alors possible d'en étudier les conséquences sur la densité osseuse, l'architecture trabéculaire, les cellules et acteurs cellulaires osseux, le métabolisme phosphocalcique, etc. (93)

4.1. Impact sur la densité minérale osseuse et l'architecture trabéculaire

Une étude a réalisé des biopsies de crête iliaque sur 10 chèvres avant et 6 mois après avoir été ovariectomisées, montrant une diminution de la densité minérale osseuse volumétrique (DMO), de la densité volumétrique osseuse, du nombre trabéculaire, et de la densité connectivité trabéculaire d'en moyenne 16,3%, 8,34%, 8,51% et 18,52%, respectivement. L'ovariectomie chez les caprins est alors associée à une forte détérioration de la microarchitecture trabéculaire. (94)

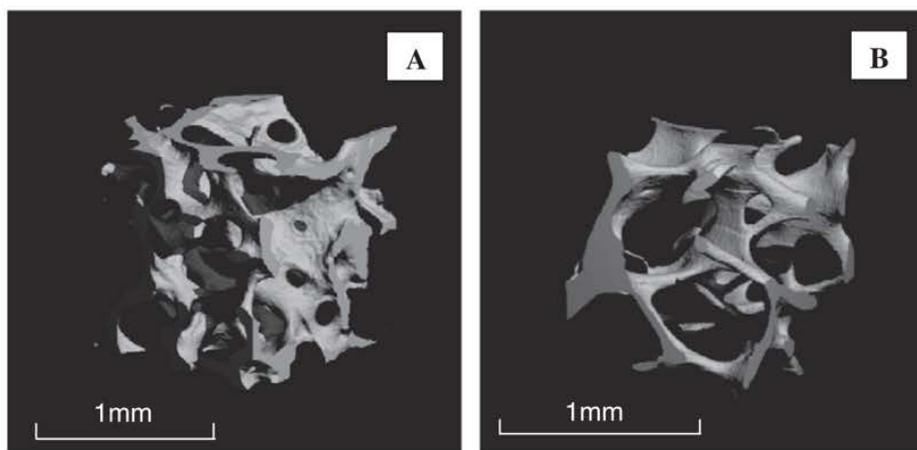


Figure 17 : Images micro-CT reconstruites de biopsies bilatérales de crête iliaque de chèvre. (A) Au départ. (B) 6 mois après OVX. (94)

Une autre étude réalisée sur des souris OVX de 8 semaines, a montré une diminution rapide du volume osseux trabéculaire dans les 28 jours post-opératoires, puis un état stable les 14 jours suivant. (95)

Il semble que l'ovariectomie bilatérale et la brutale privation ostrogénique qui s'en suit, induit toujours une diminution de la DMO et des changements dans la microarchitecture osseuse résultant d'une augmentation du turnover osseux. (57) Ainsi, les œstrogènes agissent pour conserver la masse osseuse. (20)

4.2. Impact sur les cellules osseuses

Une étude portant sur 42 femmes, avec un âge moyen de 69 ans, a analysé en deux groupes : l'un recevant du létrozole (inhibiteur d'aromatase permettant de réduire de manière considérable les taux d'œstrone et d'œstradiol sériques), le second recevant un placebo pendant 6 mois. Cette étude est arrivée à la conclusion que le groupe létrozole présentait une augmentation des marqueurs de résorption osseuse et une diminution de l'hormone parathyroïdienne (PTH) sérique de 22%. Vraisemblablement, l'augmentation de la résorption osseuse a été causée par la diminution des œstrogènes sériques. (96)

D'autres études arrivent aux mêmes conclusions. Une étude a analysé des cellules de moelle osseuse prélevées sur les tibias ou les fémurs de souris âgées de 4 à 6 semaines, mises en présence de 17β -œstradiol et de tamoxifène (médicament ayant une action antihormonale et principalement antiœstrogène utilisé dans le traitement de certains cancers du sein). Le 17β -œstradiol a favorisé l'apoptose des ostéoclastes murins. De plus, l'apoptose des ostéoclastes a été inhibée lorsque les cellules ont été mises en présence d'anticorps anti-TGF- β . Ainsi, les œstrogènes préviendraient la perte osseuse et cet effet serait médié par le TGF- β . (97)

Les œstrogènes agissent alors pour maintenir l'équilibre entre résorption osseuse (via les ostéoclastes) et formation osseuse (via les ostéoblastes).

Au niveau cellulaire les œstrogènes induisent :

- Chez les ostéoclastes (20):
 - o Diminution de la durée de vie, augmentation de l'apoptose
 - o Diminution de l'activité fonctionnelle

- Chez les ostéoblastes (93):
 - o Augmentation de la durée de vie, diminution de l'apoptose
 - o Augmentation de la formation, la différenciation et prolifération

La carence en œstrogène affecte le remodelage osseux en prolongeant la phase de résorption et en augmentant la fréquence d'activation des unités fonctionnelles osseuses : le renouvellement osseux s'intensifie. (20)(93)

4.3. Impact des stéroïdes sexuels sur les acteurs cellulaires de l'os

L'ostéoblastogénèse et l'ostéoclastogénèse sont influencés par différents facteurs de croissances, parmi eux on retrouve notamment : des facteurs de croissance transformant (TGF- β), des facteurs de croissance analogues à l'insuline (IGF), et des facteurs de croissance dérivés des plaquettes (PDGF). Tous ces facteurs vont agir à différents moments de la formation des cellules osseuses et modulent leur activité. De plus, des cytokines, comme les interleukines (IL) ou le facteur de nécrose tumorale (TNF), régulent la prolifération de ces cellules. En effet certaines cytokines telles que l'IL-1 et l'IL-6 stimulent le développement des ostéoclastes, tandis que l'IL-4 et l'IL-10 inhibent le développement des ostéoclastes. (20)

L'équipe de Cenci a étudié des souris OVX supplémentées ou non avec du 17 β -œstradiol. Ces souris étaient soit sauvages, soit dépourvues du récepteur TNF- α . Ils ont observés que (98) :

- La moelle osseuse des souris OVX forme deux fois plus d'ostéoclastes que celles des animaux riches en œstrogènes
- L'ovariectomie augmente le TNF- α produit par les lymphocytes T (200 pg/mL de TNF-alpha chez les souris OVX contre 50 pg/mL chez les autres souris) en améliorant la prolifération des lymphocytes T. En effet, l'ovariectomie provoque une diminution d'environ 30% de la DMO dans les 4 semaines après l'ovariectomie, sauf chez les souris déficientes en lymphocytes T. Chez les souris déficientes en TNF, l'OVX ne provoque pas de perte osseuse, ce qui souligne son implication dans le mécanisme de résorption osseuse induite par le déficit en œstrogène.

- L'ovariectomie augmente le nombre de cellules T présentes dans les cellules adhérentes de la moelle osseuse. Les cellules T interviennent en augmentant la formation d'ostéoclastes chez les souris OVX, par la sécrétion de TNF-alpha.
- Le niveau des cytokines était de 300 pg/mL chez les souris OVX, contre 150 chez les souris pleines d'œstrogènes.
- L'IL-1 augmente dans la moelle osseuse des souris OVX. Les souris dépourvues de récepteur aux IL-1 sont protégées de la fonte osseuse induit par l'ovariectomie.

Tout ceci démontre que les œstrogènes régulent la production de cytokines pro- et anti-ostéoclastiques par les cellules médullaires et osseuses, dont notamment les cellules T qui jouent un rôle clé dans la fonte osseuse induite par la carence en œstrogènes. (98)

Une autre étude a mis en évidence que les souris déficientes en IL-6 sont protégées contre la perte osseuse induite par l'OVX. (99) Le niveau d'IL-6 est retrouvé en plus grande quantité chez les personnes déficientes en œstrogènes. L'IL-6 semble jouer un rôle dans la résorption osseuse induite par la carence ostrogénique. (20)

De plus, les œstrogènes ont une action sur l'ostéoprotégérine (OPG, en l'augmentant), et le facteur chimiotactique des macrophages (GM-CSF, en le diminuant). Ils agissent aussi par l'intermédiaire d'IL-1 et du TNF α qui augmentent le RANKL, l'OPG et le GM-CSF, et par la prostaglandine PGE2 qui augmente le RANKL et diminue l'OPG. (20)

Il semble alors que les œstrogènes agissent en inhibant la résorption osseuse via différentes interactions avec acteurs cellulaires osseux, leur carence est donc lourde en conséquence sur le métabolisme osseux, comme résumé sur la figure ci-dessous.

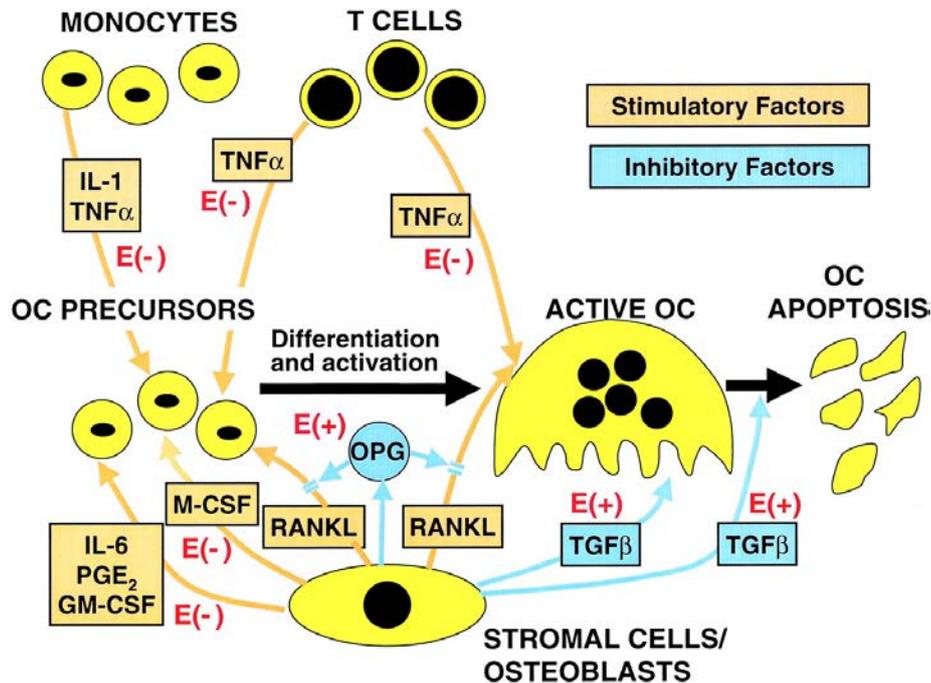


Figure 18 : Modèle de médiation des effets des œstrogènes (E) sur la formation et la fonction des ostéoclastes par les cytokines dans le microenvironnement de la moelle osseuse (20)

Les facteurs stimulants sont indiqués en orange et les facteurs inhibiteurs sont indiqués en bleu. Les effets positifs (+) ou négatifs (-) de E sur ces facteurs régulateurs sont indiqués en rouge.

4.4. Impact des modifications hormonales sur le métabolisme phosphocalcique

L'ostéoporose post-ménopausique est une maladie liée à l'âge souvent associée à une malabsorption intestinal du calcium. Que ce soit avec des modèles humains ou murins, ces études ont montré que les sujets ostéoporotiques supplémentées en œstrogènes ont un taux d'absorption intestinal du calcium augmenté comparé aux sujets ostéoporotiques non supplémentées. (100)(101) L'œstrogène agirait donc de manière indirecte via des récepteurs présents sur la muqueuse intestinale. (102)(103) Les œstrogènes agirait également de manière indirecte en stimulant la sécrétion d'Hormone Parathyroïdienne (PTH), ce qui permet l'augmentation de la synthèse rénale de Vitamine D, et l'amélioration de la conservation rénale du calcium. (20)(96)

Pour conclure, les œstrogènes agissent sur l'os via différentes voies, mais leur effet majeur est de maintenir un équilibre adéquat entre formation et résorption osseuse.

5. Partie expérimentale

De nombreux facteurs tels que le tabac, le stress ou l'obésité sont connus comme prédisposant au développement ou aggravant une pathologie parodontale. Cependant beaucoup d'autres facteurs semblent avoir, de manière plus ou moins intuitive, un impact sur le parodonte ou être associés à la santé parodontale. En ce qui concerne ces autres facteurs, la littérature est beaucoup plus mince et diverge souvent. L'évaluation de ces facteurs de risque est nécessaire, ouvrant la voie à de nouvelles stratégies d'identification des sujets à risque ou au développement de nouvelles hypothèses physiopathologiques et thérapeutiques.

Dans la suite du travail, les résultats d'une étude observationnelle de la santé du parodonte (projet Epiparo, CHU Toulouse), dont les données ont servi au développement d'un modèle prédictif, sont présentées (7) (18) (104) (105).

5.1. Matériels et Méthodes

5.1.1. Type d'étude et Recueil des données

« Epiparo » est une étude observationnelle descriptive transversale.

Le recueil des données s'effectue, après avoir obtenu la non-opposition orale du patient, puis, le praticien remplit en direct le questionnaire.

5.1.2. Questionnaire

Le questionnaire se divise en deux parties : le rendez-vous 1 et le rendez-vous 2 (Annexe 1).

La première partie recueille :

- Le niveau de pratique du praticien et son numéro d'anonymat
- Le numéro d'anonymat du sujet ainsi que son numéro de dossier, le mois et l'année d'inclusion, son motif de consultation et son identité (sexe, pays de naissance, âge, études, profession, poids, taille, etc.)
- Les données médicales du sujet (actuelles et ses antécédents)

- Les habitudes de vie du sujet (consommation de tabac, habitudes alimentaires, etc.)
- Puis les données bucco-dentaires (habitudes d'hygiène, gingivorragies, dernier détartrage, etc.)
- Le niveau de stress du sujet

Puis le praticien pratique un examen exo et endobuccal et recueille les informations bucco-dentaires nécessaires (présence de caries, nombre de dents absentes, etc.) et enfin les informations parodontales de manière plus spécifique (niveau d'inflammation, mesure des récessions gingivales, présence de plaque) et précise si un détartrage, des examens complémentaires, et un enseignement à l'hygiène sont nécessaires ou pas. Le praticien doit alors poser un pré-diagnostic : absence de pathologie parodontale / suspicion de gingivite / suspicion de parodontite / autre.

Si aucune parodontopathie n'a été détectée, le rendez-vous 2 s'effectuera dans la même séance, le praticien posera alors le diagnostic final, sinon le rendez-vous 2 est reporté de 15 jours.

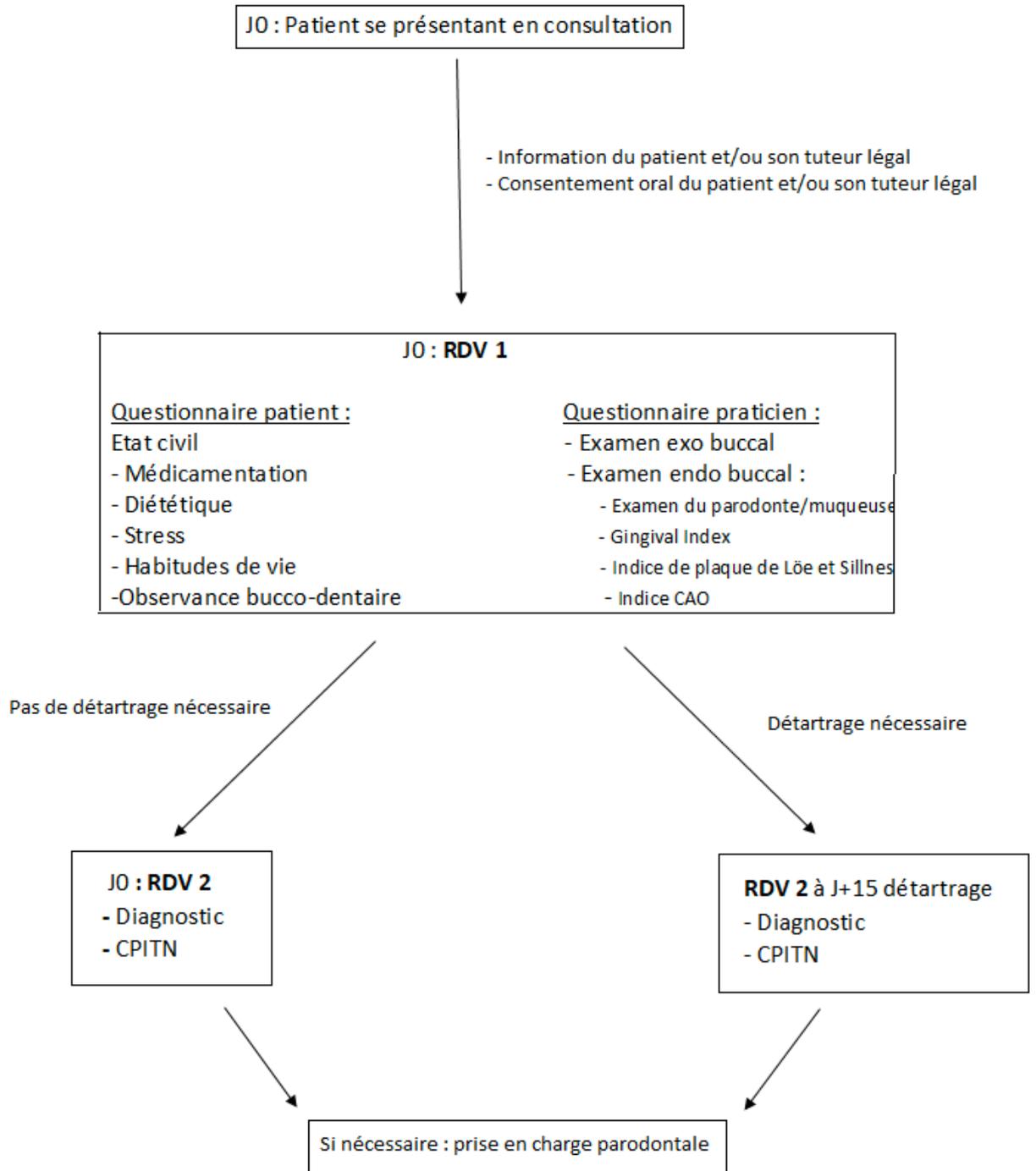


Figure 19 : Schéma chronologique des rendez-vous dans le protocole « Epiparo ». (18)

5.1.3. Population incluse

L'étude est réalisée auprès des patients du service d'odontologie de CHU de Toulouse depuis septembre 2016. Seuls les patients répondants aux critères suivants en sont exclus :

- Refus du patient de participer à l'étude
- Patient sous tutelle
- Patient à risque d'endocardite
 - o Porteurs d'une prothèse valvulaire (mécanique ou bioprothèse) ou d'un matériel étranger pour une chirurgie valvulaire conservatrice (anneau prothétique)
 - o Présentant des antécédents d'endocardite infectieuse
 - o Atteint d'une cardiopathie congénitale cyanogène
- Patient sous immunodépresseur
- Patient étranger : à cause de la barrière de la langue

5.1.4. Taille de l'étude

533 sujets ont été examinés entre le 02 janvier 2019 et le 01 mars 2021. L'âge de la population d'étude allait de 2 à 83 ans, avec un âge moyen de 33 ± 15 ans. 55% des sujets étaient des femmes.

5.1.5. Les indices de référence

Afin d'évaluer la santé parodontale de la manière la plus fiable possible, différents indices de référence ont été choisis (7):

- Le Plaque Index (PI), il indique le niveau d'accumulation de plaque dentaire. Nous avons alors une indication concernant l'hygiène bucco-dentaire du sujet.
- L'Indice Gingival (IG), il indique le niveau d'inflammation gingivale selon 3 degrés (de 0 à 3)

- Le score du Community Periodontal Index of Treatment Need (CPITN), il évalue la santé parodontale selon 4 stades (de 0 à 3).
 - o 0 = Parodonte Sain
 - o 1= Présence de saignement gingival
 - o 2= Présence de tartre accompagné de saignement gingival
 - o 3= Présence de poche parodontale peu profonde (4-5mm)
 - o 4= Présence de poche parodontale profonde (6mm et plus)

Les CPITN 1 et 2 correspondent alors à une inflammation gingivale, tandis que les CPITN 3 et 4 correspondent à la présence d'une maladie parodontale.

L'indice de plaque et l'indice gingival ne seront pas détaillés dans la suite du travail.

5.2. Résultats

5.2.1. Description de la population

Dans l'établissement d'un modèle de machine learning visant à prédire la santé parodontale, il est nécessaire de veiller à ne pas trop déséquilibrer les classes à prédire (sain, gingivite, parodontite). Comme la parodontite est attendue comme augmentant fortement avec l'âge, nous avons vérifié la distribution des classes de santé parodontale selon les tranches d'âge. Un parodonte sain a été retrouvé principalement chez les 0-10 ans. Les individus des groupes 10-20 ans et 20-35 ans, ont également en majorité un parodonte sain. Ensuite, la prévalence de l'inflammation gingivale augmente de 0 à 35 ans, puis diminue fortement en faveur de la parodontite (Figure 20). Malgré un certain déséquilibre avec l'âge en faveur de la parodontite, chaque classe dans chaque tranche d'âge est représentée dans un effectif suffisant.

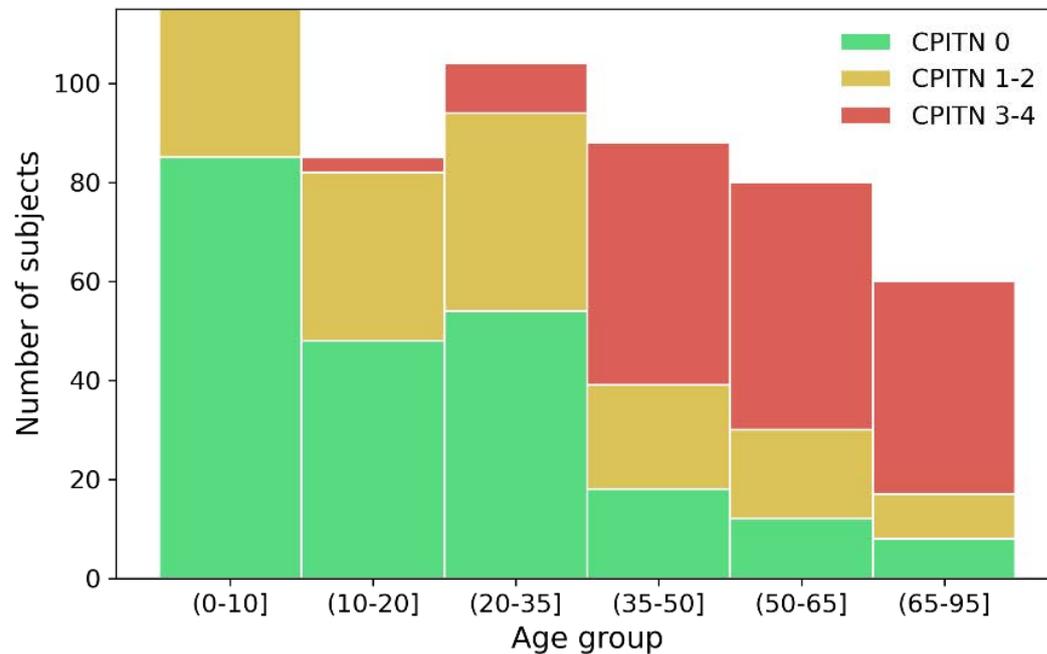


Figure 20 : Description de la population étudiée selon l'âge. (7)

Une cartographie des données a été réalisée à l'aide de la méthodologie UMAP (Figure 21), c'est-à-dire la représentation en deux dimensions de la totalité des données des individus. Trois clusters se sont détachés. Le premier cluster est composé principalement d'enfants, le deuxième essentiellement d'hommes adultes et le troisième uniquement de femmes adultes. On peut aisément remarquer une différence entre le cluster 1 composé de sujets jeunes avec un CPITN 0 (parodonte sain) et les clusters 2 et 3 composés de sujets adultes plutôt matures avec un CPITN 3-4 (parodontite). A l'inverse, aucune distinction ne peut être faite entre les CPITN 0 et 3-4 avec le CPITN 1-2 (gingivite), ce qui augure d'une difficulté de discriminer la gingivite des 2 autres états.

Il semble ainsi que les sujets sains soient essentiellement des sujets jeunes, ce qui est très intuitif. Ensuite, les femmes d'âge supérieur à 35 ans semblent être majoritaires chez les sujets atteints d'une parodontite (58% du CPITN 3-4, cf Annexe 2).

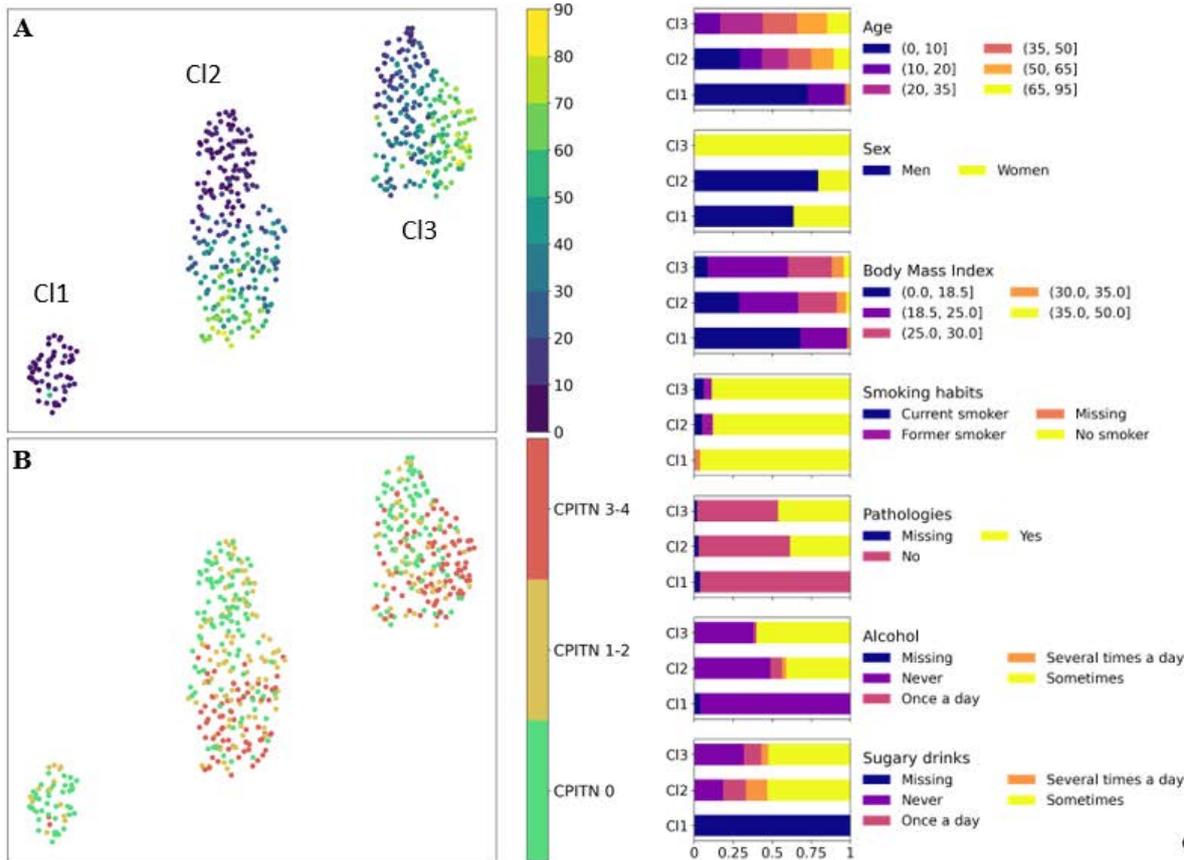


Figure 21 : Regroupement des données collectées par UMAP permettant de mettre en évidence trois groupes distincts (7)

5.2.2. L'algorithme BorutaPy

L'algorithme BorutaPy a été utilisé au préalable pour ne sélectionner que les variables ayant une signification supérieure au hasard sur la prédiction du score du CPITN. Cet algorithme a sélectionné 9 variables : l'âge, l'IMC, la consommation de tabac, les pathologies systémiques, la consommation de fruits et légumes secs, la consommation de boissons sucrées, la consommation d'alcool, le niveau d'éducation et le statut hormonal, comme variables nécessaires pour prédire le CPITN. Ces variables représentent 30% des variables initiales.

Trois de ces facteurs sont fortement corrélés avec le CPITN (Figure 22), il s'agit : de l'âge à 0,68, les pathologies à 0,42 et l'IMC à 0,37. La consommation de boissons sucrées ou encore le niveau d'éducation, sont corrélés négativement à -0,5 et -0,16 respectivement. D'autres facteurs, comme le statut hormonal n'est corrélé que faiblement avec le CPITN avec un score de 0,094. Cette matrice illustre la complexité des interactions entre variables, et que bien que

la corrélation puisse être faible avec le CPITN, elles n'en restent pas moins nécessaires pour le modèle.

Par ailleurs, ces facteurs sont corrélés les uns avec les autres. Par exemple, le statut hormonal est corrélé positivement par ordre décroissant avec l'âge, les pathologies, l'IMC, et le niveau d'éducation. Il existe donc des relations complexes entre les différents facteurs, reflétant la nature multifactorielle de la parodontite.

On peut également noter que la variable « sexe » n'est pas apparue comme un facteur explicatif de l'algorithme. Néanmoins, on retrouve le sexe dans la variable « statut hormonal ». En effet, le statut hormonal est codé en -1 lorsqu'il est non renseigné, ce qui correspond à être un homme. Il est codé en 0 lorsqu'il n'y a pas de ménopause et en 1 lorsqu'il y a une ménopause. Les deux dernières catégories correspondent alors à être une femme.

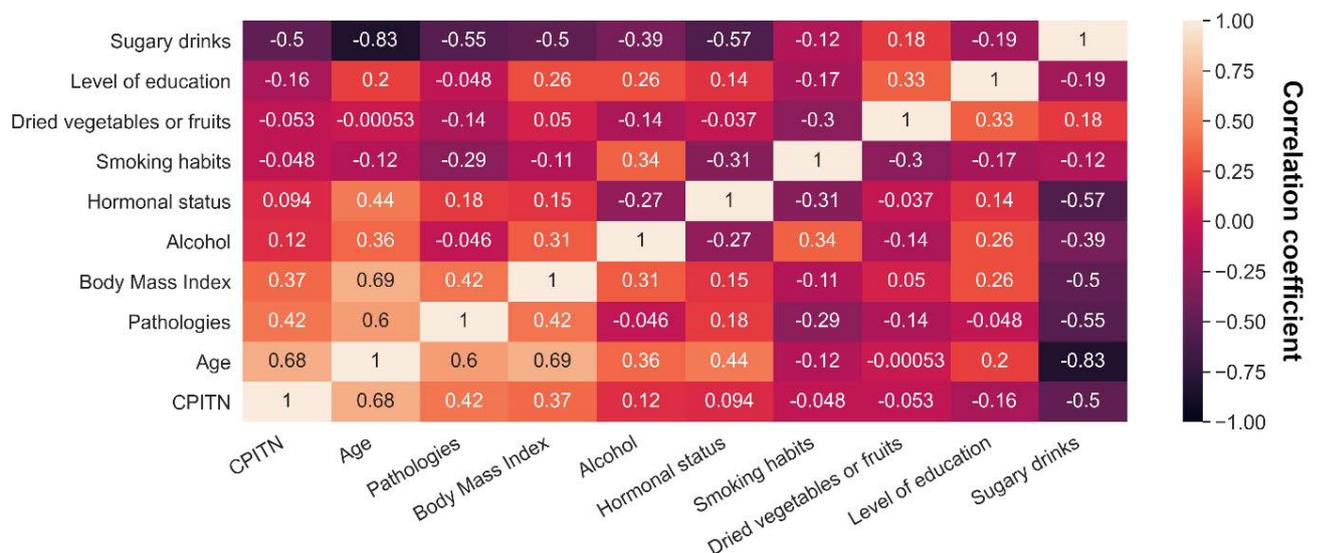


Figure 22 : Corrélation entre les variables sélectionnées par BorutaPy et le CPITN (7)

5.2.3. Modèle prédictif

A la suite de la sélection de ces 9 variables, la prédictibilité de l'algorithme a été évaluée grâce à l'entraînement d'un modèle d'apprentissage machine de type perceptron multicouches (Figure 23). Il est apparu que l'algorithme a une bonne proportion de prédiction concernant le CPITN 0 et le CPITN 3-4. Il semble donc aisé pour lui de prédire l'état sain ou la parodontite. A l'inverse, il existe des lacunes de prédictions concernant le CPITN 1-2. L'état d'inflammation

gingivale est, semble-t-il, peu prédictible. Cette donnée pourrait indiquer que l'état d'inflammation dépendrait essentiellement de facteurs locaux. En effet, l'algorithme dépend de données systémiques afin de prédire l'état parodontal.

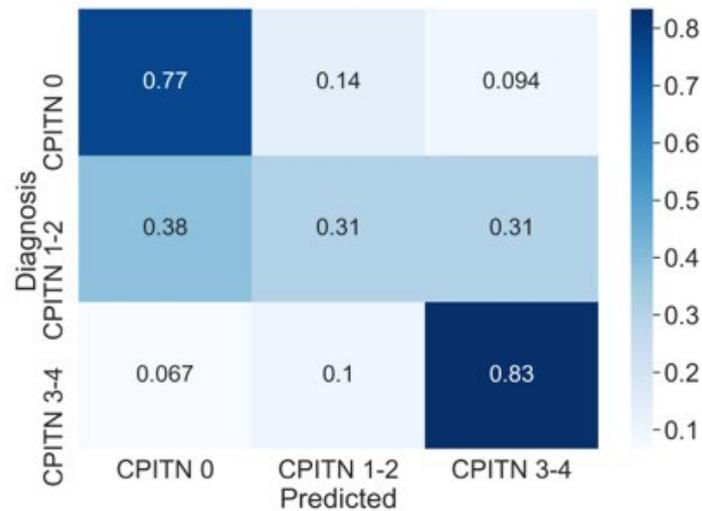


Figure 23 : Évaluation du modèle perceptron multicouche préalablement entraîné (7)

L'importance de chaque variable dans la prédiction des scores CPITN a ensuite été analysée (méthodologie de type SHAP). La valeur de SHAP représente la contribution relative de chaque facteur pour prédire le CPITN, tenant compte de la contribution intrinsèque du facteur et de sa contribution en interaction avec chaque variable. Les variables les plus contributives, c'est-à-dire celles dont les valeurs de SHAP (en valeur absolue) sont les plus grandes (Figure 24A), sont l'âge, le statut hormonal, la présence de pathologies et la nutrition. Les figures 24 B, C et D illustrent le profil explicatif des variables pour chaque catégorie de CPITN. En réalité ce diagramme montre pour chaque variable pour chaque catégorie de CPITN, la valeur SHAP de chaque individu sous la forme d'un point. Ce point est placé sur l'axe des x en fonction de sa valeur SHAP (contribution positive ou négative SHAP si le facteur pour cet individu a contribué positivement ou négativement à la prédiction de la classe de CPITN). La couleur du point représente la valeur réelle de la variable (en rouge une valeur élevée, en bleu une valeur faible). Ensuite ces points ont été agglomérés pour former des « violin plot » avec ce gradient de couleur.

Le facteur le plus contributif pour chaque catégorie à prédire est l'âge. Plus le sujet est jeune, plus il est prédit comme sain. A l'inverse, plus un sujet est âgé, plus l'algorithme prédit une parodontite. Si l'on se concentre plus spécifiquement sur le statut hormonal :

Le fait d'être un homme est reconnu par le modèle comme augmentant le risque de mauvaise santé parodontale (Figure 24B). Parmi les femmes, on observe que le fait d'être ménopausée fait prédire l'algorithme comme un risque diminué de pathologie parodontale. Les femmes ménopausées sont en rouge, celles non ménopausées en violet. Pour la gingivite, le fait d'être une femme est à nouveau protecteur, surtout pour les femmes ménopausées. Attention cependant à l'interprétation : en effet il s'agit d'un vase communicant puisque la diminution du risque de gingivite pourrait se traduire en l'augmentation du risque de parodontite. C'est ce qui se passe puisque l'algorithme a identifié les femmes ménopausées comme plus à risque de parodontite.

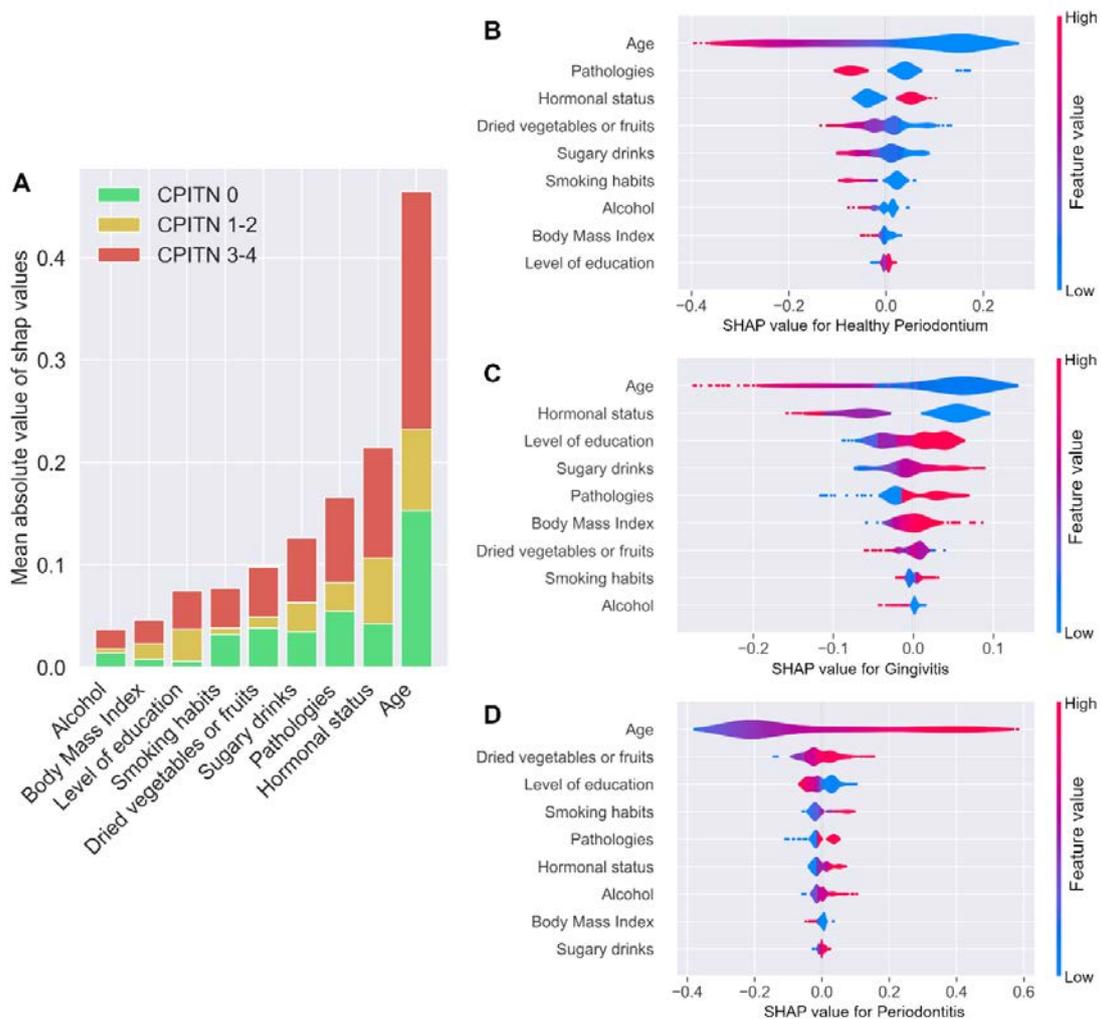


Figure 24 : Valeur prédictive de chaque facteur pour les CPITN 0, 1-2 et 3-4 (7)

La figure 25 présente le profil explicatif de chaque variable pour une parodontite chez les femmes âgées de plus de 35 ans. Dans ce graphique, sont représentées en violet les femmes de plus de 35 ans non ménopausées, et en rouge celles ménopausées.

Le statut hormonal est le quatrième facteur influençant la prédiction du modèle (Figure 25) chez les femmes de plus de 35 ans, ce facteur est donc plus important que chez la population générale (Figure 24D), il est également plus prégnant que d'autres facteurs reconnus comme les pathologies générales ou l'IMC.

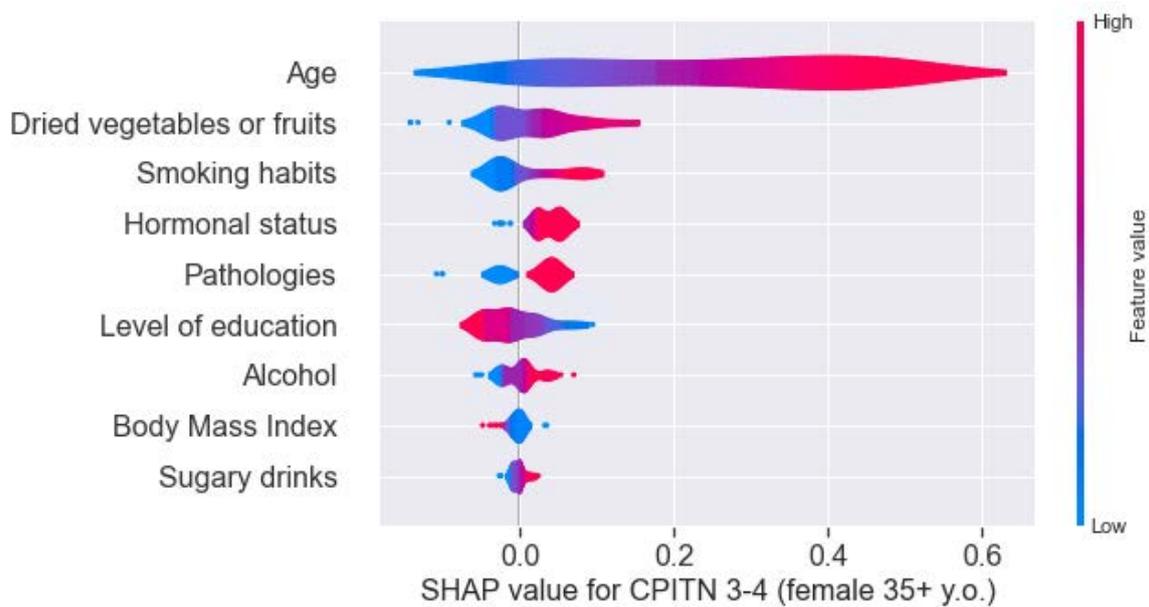


Figure 25 : Valeur prédictive de chaque facteur pour un CPITN 3-4 chez les femmes de plus de 35 ans (7)

En s'intéressant plus particulièrement à l'âge sur la prédiction de la parodontite (Figure 26), une courbe sigmoïde apparaît. On note notamment une transition à 40 ans avec une SHAP value qui devient positive, puis une deuxième transition essentielle à 50 ans avec une SHAP value supérieure à 0,2. L'âge étant le facteur principal pour prédire une parodontite que ce soit dans la population générale ou chez les femmes de plus de 35 ans, c'est alors un facteur de confusion majeur dans la compréhension de l'influence du statut hormonal sur la prédiction de la parodontite. Une augmentation du volume de données sera nécessaire pour mieux comprendre. Il semble néanmoins (dans la zone de transition 40-50 ans) que les points rouges soient plus au-dessus des points violets, donc que le fait d'être ménopausée est un facteur de risque de la prédiction de la parodontite à âge équivalent.

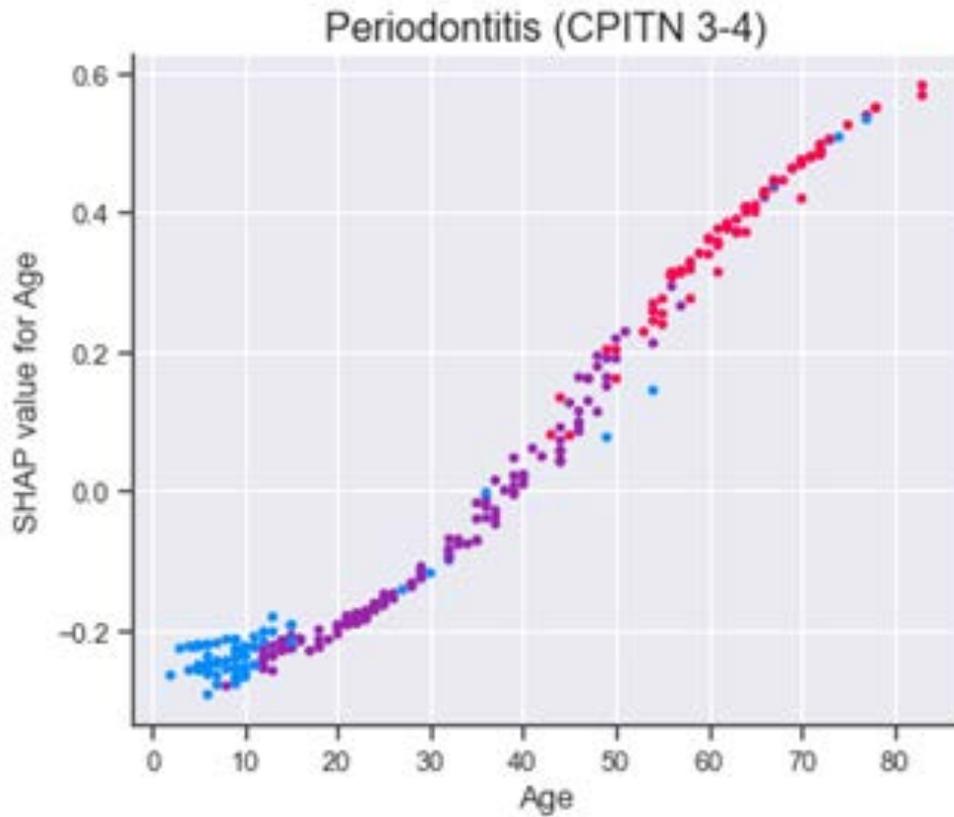


Figure 26 : Graphique de dépendance explorant la valeur de la prédiction de l'âge pour la parodontite concernant le statut hormonal. (7)

Le statut hormonal est représenté en couleur bleu pour les jeunes filles (<12 ans) ou des non-répondants, violet pour les femmes non ménopausées et rouge pour les ménopausées.

DISCUSSION

Les études épidémiologiques, et notamment en parodontologie offrent des résultats assez controversés. Le statut hormonal féminin est cependant bien connu comme facteur perturbateur des maladies inflammatoires chroniques. Concernant les maladies parodontales, ce facteur de risque ne connaît pas un consensus général. En effet, le statut hormonal se modifie et évolue tout au long de la vie, le parodonte évoluera dans le même temps.

Avant la puberté, les plus jeunes semblent protégés des pathologies parodontales, même s'ils présentent une mauvaise hygiène. (18) Puis, avec les changements hormonaux provoqués par la puberté, l'anatomie et la structure du parodonte vont évoluer favorisant l'apparition d'une flore buccale parodontopathogène avec, par exemple, une augmentation du taux de *Prevotella intermedia*. (16)

Avec la puberté, arrive l'apparition des cycles menstruels. Chez la plupart des femmes, les modifications des muqueuses buccales provoquées par les fluctuations des hormones stéroïdes sexuelles, resteront asymptomatiques. Pourtant, plusieurs études démontrent une augmentation de l'inflammation gingivale lors des cycles ovariens. (27)

Une fois la puberté effectuée, la femme est alors fertile. L'exposition aux contraceptifs commence et avec eux un nouveau bouleversement hormonal. De nombreuses études ont démontré un lien entre la prise de contraceptifs et les maladies gingivales, elles ne sont pour autant pas en accord sur l'importance de ce lien. La littérature est controversée et d'autres études sont nécessaires pour conclure sur le sujet. (10)

Par ailleurs, la femme ayant effectué sa puberté est fertile, elle peut donc tomber enceinte. La grossesse, véritable bouleversement hormonal, va venir perturber la cavité buccale : le pH est plus acide, la flore sous-gingivale plus anaérobie, la capillarité des vaisseaux sanguins augmentée, etc. (37)(38) Tous ces bouleversements vont faire le lit de l'installation des pathologies parodontales. Ainsi, toutes les femmes présentes des signes d'inflammation gingivale pendant leurs grossesses, de manière plus ou moins importante et plus ou moins

symptomatique. (37) La grossesse a donc un impact sur les maladies parodontales. Cet impact est d'ailleurs bidirectionnel car une parodontite peut affecter négativement le bon déroulé d'une grossesse. (40)

La femme plus âgée, elle, s'expose à la ménopause traduisant la diminution de l'activité des ovaires survenant avec le vieillissement. S'en suit alors l'apparition de nombreux symptômes tels que les bouffées de chaleur ou la dépression. Les symptômes buccaux vont également être nombreux avec notamment des sensations de brûlure, une xérostomie ou encore l'apparition de gingivite voire parodontite. (50) En effet, la muqueuse buccale devient plus sensible à l'inflammation, et l'os est moins dense et peut devenir ostéoporotique. (55)

Toutes ces étapes de la vie de la femme sont ainsi marquées par de nombreux changements hormonaux. Les stéroïdes sexuels semblent exercer des effets multiples sur le parodonte. Les études ont prouvé que les muqueuses, dont les muqueuses buccales, possèdent des récepteurs aux stéroïdes sexuels. (70) Ces hormones doivent alors avoir un effet sur les cellules cibles, qui sont surtout représentées par les kératinocytes et les fibroblastes. Par exemple, la testostérone et les œstrogènes stimulent la prolifération des kératinocytes ; la testostérone et la progestérone diminuent la prolifération des fibroblastes et leurs productions de cytokines tandis que les œstrogènes stimulent la prolifération des fibroblastes et augmentent leurs productions de cytokines. (10) Les hormones stéroïdes sexuelles apparaissent ici comme de véritables médiateurs cellulaires et contribuent donc à l'homéostasie du parodonte. (76)

Les hormones stéroïdes sexuelles influencent alors les cellules du parodonte, ceci ayant pour effet de bouleverser les systèmes immunitaire et inflammatoire. La production des globules blancs, des anticorps, et autres facteurs immunologiques est stimulée par les œstrogènes. (80) Les œstrogènes ont également un impact sur l'angiogenèse et la production des cytokines pro- et anti- inflammatoires. (84) De plus, le microbiote buccal est fortement impacté par les variations des hormones stéroïdes sexuelles, même si les mécanismes d'action restent à étudier. (15)

L'os possède également des récepteurs aux hormones stéroïdes sexuelles. (91) L'étude des carences oestrogéniques sur le tissu osseux a montré une diminution de la densité minérale osseuse concomitante à la chute en œstrogène. (94) Les œstrogènes participent en effet au maintien d'un équilibre entre résorption et apposition osseuse via leurs actions directes sur les ostéoblastes, ostéoclastes (93) , et leurs différents acteurs cellulaires (20), ainsi que de manière indirecte sur le métabolisme phosphocalcique (100). La diminution oestrogénique, notamment provoquée par la ménopause chez la femme, provoquerait ainsi un déséquilibre en faveur de la résorption osseuse. (20)

Le fait que les hormones stéroïdes sexuelles impactent le parodonte n'est donc plus à prouver. Il faut alors se demander si ces résultats se retrouvent cliniquement. C'est dans ce contexte que notre algorithme a été conçu et créé, afin de retrouver les bases épidémiologiques des pathologies parodontales.

L'algorithme, en sélectionnant le statut hormonal (à la place du genre) comme facteur obligatoirement nécessaire à la prédiction d'une parodontite, semble prouver l'importance des variations hormonales. Cet effet reste cependant infiniment plus faible que celui de l'âge. En effet, plus l'âge augmente plus notre modèle prédit un CPITN 3-4 alors qu'il prédit un CPITN 0 chez les jeunes avec une période charnière à 35 ans. De même, les patients de plus de 50 ans présentent plus de lésions parodontales. (7) Ces données sont logiques et intuitives. Le vieillissement (et surtout la charge des stress répétés de la vie, la charge allostatique) affaiblit le parodonte le rendant plus vulnérable aux maladies parodontales.

Il faut cependant noter que la ménopause arrive en moyenne à la cinquantaine. On retrouve alors dans la variable « statut hormonal », un lien avec l'âge. Tout comme nous retrouvons dans cette variable un lien avec le sexe. Ceci démontre que les facteurs sont interreliés. L'effet du facteur « statut hormonal » pourrait donc être caché par les autres facteurs. Il semble que ce soit l'association des différents facteurs de prédisposition à la parodontite, et donc le parcours de vie avec une accumulation de contraintes, qui déclenche une maladie parodontale.

Ces données avancent l'idée que la parodontite est une maladie beaucoup plus complexe que ce qu'on croyait, les facteurs de risques sont redéfinis et leurs interactions complexes mis en avant. Une pathologie parodontale arriverait alors, non pas seulement suite à une mauvaise hygiène chronique, mais bien suite à l'épuisement de nos réserves arrivant à un certain âge, conséquences d'agressions multiples tout au long de la vie provoquant une susceptibilité individuelle, ce qui entraîne alors certains éléments à dysfonctionner et ainsi la pathologie apparaît.

Pour aller plus loin, la cavité buccale pourrait être un reflet de la santé générale. Or, la bouche est un milieu en stress permanent qui décompenserait au niveau du parodonte avant le reste de l'organisme. Une parodontite pourrait alors être une manifestation précoce d'une dysfonction générale.

Les résultats de l'étude sont puissants étant donné le nombre de patients recrutés : 533, et une répartition hommes/femmes de 45 et 55% respectivement. Néanmoins, l'étude s'effectuant dans un seul centre, il existe un biais de sélection. De plus, ce centre étant un centre hospitalier, le niveau socio-économique des patients du service de chirurgie-dentaire n'est pas représentatif de la population générale, il serait alors intéressant d'étendre les inclusions aux cabinets dentaires. Il existe également un biais conséquence des multiples examinateurs relevant les mesures sur les patients, il semble qu'il faudrait vérifier la fiabilité inter-examineur.

CONCLUSION

Les modifications hormonales tout au long de la vie de la femme, entraînent une accumulation de contraintes et un épuisement progressif du parodonte. Ainsi, le statut hormonal serait une charge allostatique pouvant mener à la destruction parodontale. L'étude a d'ailleurs mis en évidence la transition d'âge 35-50 ans qu'on peut mettre en parallèle avec la diminution de l'activité ovulatoire commençant au même âge.

La parodontite est une maladie multifactorielle, mais tous ces facteurs sont interconnectés. Il semble que ce soit la combinaison des facteurs de risque, associée ou non à une susceptibilité individuelle, qui entraîne la pathologie. Tout déséquilibre peut ainsi induire une dysimmunité locale ou générale, une inflammation et donc une maladie parodontale. Les carences en œstrogènes survenant de manière physiologique ou pathologique durant la vie de la femme en sont un excellent exemple. C'est pourquoi il est important que le chirurgien-dentiste réalise une anamnèse complète. C'est en appréhendant le patient dans son ensemble que la prise en charge préventive et curative de la maladie parodontale pourra être optimisée. De plus, les parodontopathies apportant leur lot d'inconfort au quotidien et pouvant déréguler une maladie systémique, l'odontologie peut s'avérer être un bras de levier essentiel dans l'amélioration de la santé générale.

Enfin, les pathologies parodontales ne dépendent donc pas seulement de problèmes d'hygiène bucco-dentaire. Ce travail démontre l'interaction complexe entre l'état systémique de l'individu et sa cavité buccale. Le chirurgien-dentiste doit réaliser une anamnèse complète avec des questions socio-démographiques, environnementales, anthropométriques et médicales pour optimiser sa prise en charge parodontale. Un modèle prédictif devient alors un outil d'une grande importance afin que le praticien puisse distinguer les patients à risques de développer une maladie parodontale. Il servirait ainsi à déterminer la susceptibilité individuelle du patient. Le praticien pourrait alors proposer une prise en charge personnalisée et aurait un outil de communication permettant d'augmenter la compréhension et l'adhésion au traitement du patient. La connaissance des facteurs de risques est donc un enjeu majeur et rendrait la dentisterie plus efficiente.

Vu le directeur de thèse	Vu le président du jury
Le 04/01/2022	Le 04/01/2022
	Ph Kémoun

ANNEXES

Annexe 1

Questionnaire Epiparo Femme

Niveau de pratique :

Numéro d'anonymat du praticien : 2ere lettres prénom/ 2ere lettres nom

Numéro d'anonymat du sujet : 2ere lettres prénom/ 2ere lettres nom/mois
d'inclusion/année/numéro du dossier

◇ **Motif de consultation :**

◇ **Sexe :** Homme – Femme – Jeune Fille (<12 ans)

◇ **Pays de naissance :**

◇ **Origine ethnique :** Caucasien - Afro-américain - Afrique sub-saharienne - Maghreb/Moyen Orient - Asie du sud-est – Métisse – Hispanique - Autres

◇ **Catégorie socio-professionnelle :** Agriculteurs exploitants – Commerçants - Chefs d'entreprise – Cadres - Professions intellectuelles supérieures - Professions intermédiaires – Employés – Ouvriers – Retraités – Étudiants – Écoliers - Autres

◇ **Niveau d'études :** Maternelle – Primaire – Secondaire – Technique - Universitaire

◇ **Age :**

◇ **Poids (kg) :**

◇ **Taille (cm) :**

◇ **Consommation de tabac ou autre produit comme du cannabis :**

- Non-fumeur
- Actuel fumeur
- Ancien fumeur + de 6mois
- Ancien fumeur + de 2 ans
- Ancien fumeur + de 10 ans
- Tabagisme passif

Quel type de consommation ? –Cigarettes – Cigares – Cannabis – Avec filtres – Sans filtres

Nombre de cigarette par jours ?

Nombre d'années ?

◇ **Allergies :** Oui – Non

Lesquelles ?

◇ **Présentez-vous des pathologies d'ordre général ou prenez-vous des médicaments quotidiennement ?**

Oui – Non

Lesquelles ?

◇ **Le patient est-il atteint d'Hypophosphatasie ou d'odonto hypophosphatasie ?**

◇ **Age lors de la première grossesse ?**

◇ **Êtes-vous enceinte ?** Oui – Non

◇ **Nombre de grossesse ?**

◇ **Avez –vous eu des grossesses pathologiques ou d'éventuelles complications ?**

-Non

-Oui pour toutes mes grossesses

-Oui pour une grossesse

-Césarienne

-Accouchement prématuré

◇ **Avez-vous actuellement un moyen anticonceptionnel ?**

-Non

-Stérilet

-Anti-contraceptif oral

-Implant contraceptif

-Autre

◇ **Êtes-vous ménopausée ? Depuis quand ?**

◇ **Avez-vous été traitée pour des maladies transmises sexuellement ?** Oui – Non

◇ **Êtes-vous suivi pour un cancer gynécologique ?** Oui - Non

	Plusieurs fois par jour	Une fois par jour	Plusieurs fois par semaine	Occasionnel	Jamais
Du pain, des biscottes ou des céréales spéciales « petit déjeuner » ?					
Du riz, des pâtes, de la semoule ou des pommes de terre ?					
Des légumes secs ou des fruits secs (haricots, pois...) ?					
Des légumes (autres que légumes secs) ?					

Des fruits (jus de fruits 100% pur jus y compris) ?					
Des produits laitiers (yaourt, lait, fromage...) ?					
De la viande ou des œufs ?					
Du poisson ou tout autre produit issu de la pêche ?					
Des plats « prêts à consommer » (surgelés, frais ou en conserve) ?					
Des produits sucrés (viennoiseries, biscuits, pâtisseries, barres chocolatées...) ?					
Des biscuits d'apéritifs, des chips ou des biscuits de goûter ?					
Des compléments alimentaires et/ou des vitamines en comprimés ?					
Des boissons sucrées (soda, jus de fruits, sirop...) ?					
Des boissons alcoolisées (vin, bière, alcools forts, cocktails) ?					

◇ **Quelle est la fréquence de vos visites chez votre chirurgien-dentiste ?**

- Jamais
- 1 fois par an
- 2-3 fois par an
- Régulièrement

◇ **A quand remonte votre dernier détartrage ?**

- Récent
- < 6mois
- <12 mois
- < 2ans
- Plusieurs années

◇ **Hygiène bucco-dentaire :**

	0	1	2	3
Brossage des dents				
Utilisation de brossettes inter-dentaires ou de fil dentaire				
Utilisation de bains de bouche				

◇ **Présence de gingivorragies ?**

- Absente
- Spontanées
- Provoquées
- Corrélées (cycle, ...)

◇ **Comment décririez-vous votre stress ?**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Êtes-vous stressé à cet instant ?										
Êtes-vous d'une nature stressée ?										
Êtes-vous sous pression au travail ?										
Avez-vous subi des événements que vous qualifieriez de stressant pour vous ces derniers mois ?										
Situez votre stress au cours du dernier mois ?										

◇ **L'examen exobuccal est –il normal ?**

◇ **L'examen endobuccal est –il normal ?**

◇ **Examen du parodonte : Aspect général :**

- Sain
- Inflammatoire
- Hyperplasique
- Hémorragique

- ◇ **Indiquer uniquement les dents absentes :**
- ◇ **Indiquer uniquement les dents cariées ou obturées :**
- ◇ **Anomalies des structures coronaires :**
 - Amélogénèse imparfaite
 - MIH
 - Dentinogénèse imparfaite
 - Sans réponse
- ◇ **Orthodontie ?**
- ◇ **Inflammation (Gingival Index) :**

	NA	0	1	2	3
11					
12					
16					
26					
37					
47					

- ◇ **Récessions gingivales (en mm) :**

	MV	V	DV	MP/L	P/L	DP/L
16						
Incisive supérieure						
26						
46						
Incisive inférieure						
36						

- ◇ **Hygiène (Indice de plaque) : 0 – 1 – 2 – 3**

- ◇ **Prélèvement microbien sulculaire : Oui – Non**

- ◇ **Un détartrage est-il nécessaire ?**

- ◇ **Un enseignement à l'hygiène a –t-il été effectué ?**

- ◇ **A l'issu du rdv 1, quel est le diagnostic clinique ?**
 - Absence de pathologie parodontale
 - Suspicion de gingivite
 - Suspicion de parodontite
 - Autre

Annexe 2

Tableau : Caractéristiques de la population d'étude

	CPITN 0	CPITN 1-2	CPITN 3-4	p-value
Age	20.5±17.5	28.5±19.1	54.9±14.7	<0.001
Genre Féminin	58%	48%	58%	0.09
Genre Masculin	42%	52%	42%	
BMI	20.4±5.3	22.8±5.8	25.8±4.8	<0.001
Non-Fumeur	86%	75%	49%	<0.001
Ancien Fumeur	2%	8%	30%	
Actuel Fumeur	12%	17%	21%	
Absence de pathologie systémique	79%	64%	34%	<0.001
Présence de pathologie systémique	21%	36%	66%	

FIGURES

- Figure 1 : Les structures parodontales.
- Figure 2 : Tableau des facteurs de risques des maladies parodontales.
- Figure 3 : Formules chimiques des principales hormones stéroïdes sexuels.
- Figure 4 : La prévalence mondiale 2010 des sujets atteints de parodontite sévère, de carie non traitée et d'édentement selon l'âge. Adapté de Kassebaum et al.
- Figure 5 : Le fardeau mondial 2010 de la parodontite sévère, des caries non traitées et de l'édentement, exprimé en années de vie ajustées sur l'incapacité (DALY), selon le sexe et l'âge. Adapté de Marcenes et al.
- Figure 6 : Contrôle hormonal et neuronal de la puberté.
- Figure 7 : Relations entre gingivite et flore microbienne buccale chez les filles et les garçons à la puberté.
- Figure 8 : Évolution des concentrations hormonales durant le cycle ovarien.
- Figure 9 : Concentration plasmatique d'œstrogène, progestérone, gonadotrophine chorionique (HCG) et HPL au cours de la grossesse.
- Figure 10 : Contrôle hormonal et neuronal des menstruations et de la grossesse.
- Figure 11 : Mécanismes physiopathologiques des complications gravidiques secondaire à une parodontite.
- Figure 12 : Mécanismes biologiques proposés reliant la maladie parodontale à accouchement prématuré de faible poids de naissance.
- Figure 13 : Mécanisme d'action des hormones stéroïdes sexuelles.
- Figure 14 : Tableau résumé des effets induits par les stéroïdes sexuels sur les cellules kératinocytes et les fibroblastes.
- Figure 15 : Résumé des différences liées au sexe impliquées dans la pathogenèse de la maladie parodontale.
- Figure 16 : Influence des œstrogènes sur d'importantes voies pro- et anti-inflammatoires dans différents types de cellules.
- Figure 17 : Images micro-CT reconstruites de biopsies bilatérales de crête iliaque de chèvre. (A) Au départ. (B) 6 mois après OVX.
- Figure 18 : Modèle de médiation des effets des œstrogènes (E) sur la formation et la fonction des ostéoclastes par les cytokines dans le microenvironnement de la moelle osseuse
- Figure 19 : Schéma chronologique des rendez-vous dans le protocole « Epiparo ».
- Figure 20 : Description de la population étudiée selon l'âge.
- Figure 21 : Regroupement des données collectées par UMAP permettant de mettre en évidence trois groupes distincts
- Figure 22 : Corrélation entre les variables sélectionnées par BorutaPy et le CPITN.
- Figure 23 : Évaluation du modèle perceptron multicouche préalablement entraîné
- Figure 24 : Valeur prédictive de chaque facteur pour les CPITN 0, 1-2 et 3-4
- Figure 25 : Valeur prédictive de chaque facteur pour un CPITN 3-4 chez les femmes de plus de 35 ans
- Figure 26 : Graphique de dépendance explorant la valeur de la prédiction de l'âge pour la parodontite concernant le statut hormonal.

BIBLIOGRAPHIE

1. Papapanou PN, Susin C. Periodontitis epidemiology: is periodontitis under-recognized, over-diagnosed, or both? *Periodontol 2000*. 2017;75(1):45-51.
2. Dahlen G, Fejerskov O, Manji F. Current concepts and an alternative perspective on periodontal disease. *BMC Oral Health*. 26 août 2020;20(1):235.
3. Genco RJ, Borgnakke WS. Risk factors for periodontal disease. *Periodontol 2000*. 2013;62(1):59-94.
4. Goldberg M, Ardouin J-L, Barrandon Y, Bernimoulin J-P, Bonnaure-Mallet M, Bouvet J-P, et al. *Maladies parodontales : thérapeutiques et prévention*. (INSERM); 1999.
5. Wolf HF, Rateitschak EM, Rateitschak KH. *Parodontologie*. Georg Thieme Verlag; 2004. 552 p.
6. Charon J. *Parodontie médicale: Innovations cliniques - 2eme édition*. Rueil-Malmaison: CDP; 2009. 471 p.
7. Monsarrat P. et al.,. Systemic Periodontal Risk assessment using an innovative machine-learning, Submitted.
8. Bercy P, Tenenbaum H, Klewansky PP. *Parodontologie: du diagnostic à la pratique*. Bruxelles, Belgique: De Boeck université; 1996. 289 p.
9. Reynolds MA. Modifiable risk factors in periodontitis: at the intersection of aging and disease. *Periodontol 2000*. 2014;64(1):7-19.
10. Mariotti A, Mawhinney M. Endocrinology of sex steroid hormones and cell dynamics in the periodontium. *Periodontol 2000*. févr 2013;61(1):69-88.
11. Eke PI, Borgnakke WS, Genco RJ. Recent epidemiologic trends in periodontitis in the USA. *Periodontol 2000*. 1 févr 2020;82(1):257-67.
12. Marshall WA, Tanner JM. Puberty. In: Falkner F, Tanner JM, éditeurs. *Postnatal Growth Neurobiology*. Boston, MA; 1986.
13. Sutcliffe P. A longitudinal study of gingivitis and puberty. *J Periodontal Res*. 1972;7(1):52-8.
14. Kaan AM (Marije), Kahharova D, Zaura E. Acquisition and establishment of the oral microbiota. *Periodontol 2000*. juin 2021;86(1):123-41.
15. Kumar PS. Sex and the subgingival microbiome: Do female sex steroids affect periodontal bacteria? *Periodontol 2000*. 1 févr 2013;61(1):103-24.
16. Mombelli A, Gusberti FA, Oosten MAC van, Lang NP. Gingival health and gingivitis development during puberty. *J Clin Periodontol*. 1989;16(7):451-6.

17. Pari A, Ilango P, Subbareddy V, Katamreddy V, Parthasarthy H. Gingival Diseases in Childhood – A Review. *J Clin Diagn Res JCDR*. oct 2014;8(10):ZE01-4.
18. Singla J. Santé Parodontale de la population pédiatrique du CHU de Toulouse en 2020.
19. MOUNIER A. La gingivite chez l'enfant et l'adolescent. 2011.
20. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ III. Sex Steroids and the Construction and Conservation of the Adult Skeleton. *Endocr Rev*. 1 juin 2002;23(3):279-302.
21. Nakagawa S, Fujii H, Machida Y, Okuda K. A longitudinal study from prepuberty to puberty of gingivitis. Correlation between the occurrence of *Prevotella intermedia* and sex hormones. *J Clin Periodontol*. nov 1994;21(10):658-65.
22. Le cycle menstruel [Internet]. Disponible sur: <http://www.cngof.fr/communiqués-de-presse/103-le-cycle-menstruel>
23. Young J, Gougeon A, Schaison G. Le cycle ovarien : Endocrinologie de la reproduction. *médecine/sciences*. 1 août 2012;15:183.
24. Mayer F. La Santé parodontale au féminin. Université Henri Poincaré; 2007.
25. Grandgirard F. Conséquences des pathologies hormonales sur la muqueuse buccale. Université Henri Poincaré; 2002.
26. Amar S, Chung KM. Influence of hormonal variation on the periodontium in women. *Periodontol 2000*. oct 1994;6:79-87.
27. Lindhe J, Attström R. Gingival exudation during the menstrual cycle. *J Periodontal Res*. 1967;2(3):194-8.
28. Sahin Aydınyurt H, Yuncu YZ, Tekin Y, Ertugrul AS. IL-6, TNF- α levels and periodontal status changes during the menstrual cycle. *Oral Dis*. nov 2018;24(8):1599-605.
29. Becerik S, Özçaka Ö, Nalbantsoy A, Atilla G, Celec P, Behuliak M, et al. Effects of Menstrual Cycle on Periodontal Health and Gingival Crevicular Fluid Markers. *J Periodontol*. 2010;81(5):673-81.
30. Holm-Pedersen P, Löe H. Flow of gingival exudate as related to menstruation and pregnancy. *J Periodontal Res*. 1 févr 1967;2(1):13-20.
31. Le Goff S, Lédée N, Bader G. Obésité et reproduction : revue de la littérature. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 1 mai 2008;36(5):543-50.
32. Han K, Ko Y, Park YG, Park J-B. Associations Between the Periodontal Disease in Women Before Menopause and Menstrual Cycle Irregularity. 12 févr 2016;
33. Compston JE. Sex steroids and bone. *Physiol Rev*. janv 2001;81(1):419-47.
34. Progesteron therapy for menstrually related aphthae. *Int J Oral Surg*. 1 oct

1978;7(5):463-70.

35. Lacroix I. Pharmacovigilance chez la femme enceinte : aspects maternel et néonatal (exemple des substances psychoactives). Université de Toulouse, Université Toulouse III - Paul Sabatier; 2009.

36. Augustine RA, Ladyman SR, Bouwer GT, Alyousif Y, Sapsford TJ, Scott V, et al. Prolactin regulation of oxytocin neurone activity in pregnancy and lactation. *J Physiol*. 2017;595(11):3591-605.

37. Kornman KS, Loesche WJ. The subgingival microbial flora during pregnancy. *J Periodontol Res*. 1980;15(2):111-22.

38. Pirie M, Cooke I, Linden G, Irwin C. Dental manifestations of pregnancy. *Obstet Gynaecol*. janv 2007;9(1):21-6.

39. Loe H, Silness J. PERIODONTAL DISEASE IN PREGNANCY. I. PREVALENCE AND SEVERITY. *Acta Odontol Scand*. déc 1963;21:533-51.

40. Vergnes J-N. Epidémiologie des maladies bucco-dentaires chez la femme enceinte : facteurs de risque et association avec l'accouchement prématuré. Université de Toulouse, Université Toulouse III - Paul Sabatier; 2011.

41. Gati D. Rôle de la sage-femme dans la prévention bucco-dentaire de la femme enceinte suite à la mise en place du bilan bucco-dentaire systématique. 2019;67.

42. Prééclampsie - symptômes, causes, traitements et prévention [Internet]. VIDAL. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/coeur-circulation-veines/preeclampsie.html>

43. Pré-éclampsie. Inserm - La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/pre-eclampsie>

44. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. Maternal infection and risk of preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. janv 2008;198(1):7-22.

45. Maternal periodontal disease is associated with an increased risk for preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 1 févr 2003;101(2):227-31.

46. Offenbacher S, Katz V, Fertik G, Collins J, Boyd D, Maynor G, et al. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J Periodontol*. oct 1996;67(10 Suppl):1103-13.

47. Meqa K, Dragidella F, Disha M, Sllamniku-Dalipi Z. The Association between Periodontal Disease and Preterm Low Birthweight in Kosovo. *Acta Stomatol Croat*. mars 2017;51(1):33-40.

48. Ravn SH, Rosenberg J, Bostofte E. Postmenopausal hormone replacement therapy —

clinical implications. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1 févr 1994;53(2):81-93.

49. Ménopause · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/menopause/>

50. Suri V, Suri V. Menopause and oral health. *J -Life Health.* 2014;5(3):115-20.

51. Scardina GA, Messina P. Oral microcirculation in post-menopause: a possible correlation with periodontitis. *Gerodontology.* juin 2012;29(2):e1045-1051.

52. XU X-C, CHEN H, ZHANG X, ZHAI Z-J, LIU X-Q, ZHENG X-Y, et al. Effects of oestrogen deficiency on the alveolar bone of rats with experimental periodontitis. *Mol Med Rep.* sept 2015;12(3):3494-502.

53. Maravic M, Le Bihan C, Landais P, Fardellone P. Incidence and cost of osteoporotic fractures in France during 2001. A methodological approach by the national hospital database. *Osteoporos Int.* 1 déc 2005;16(12):1475-80.

54. ALBRIGHT F, SMITH PH, RICHARDSON AM. POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS: ITS CLINICAL FEATURES. *J Am Med Assoc.* 31 mai 1941;116(22):2465-74.

55. Jeffcoat M. The Association Between Osteoporosis and Oral Bone Loss. *J Periodontol.* 2005;76(11S):2125-32.

56. Martínez-Maestre MÁ, González-Cejudo C, Machuca G, Torrejón R, Castelo-Branco C. Periodontitis and osteoporosis: a systematic review. *Climacteric.* 1 déc 2010;13(6):523-9.

57. Vinel Alexia. Rôles respectifs des sous fonctions de ER alpha impliquées dans les effets bénéfiques des oestrogènes sur l'os: du squelette appendiculaire aux maxillaires. 2015.

58. Wactawski-Wende J. Periodontal Diseases and Osteoporosis: Association and Mechanisms. *Ann Periodontol.* 2001;6(1):197-208.

59. Whalen JP, Krook L. Periodontal disease as the early manifestation of osteoporosis. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* 1 janv 1996;12(1):53-4.

60. Norderyd OM, Grossi SG, Machtei EE, Zambon JJ, Hausmann E, Dunford RG, et al. Periodontal Status of Women Taking Postmenopausal Estrogen Supplementation. *J Periodontol.* 1993;64(10):957-62.

61. Grodstein F, Colditz GA, Stampfer MJ. POST-MENOPAUSAL HORMONE USE AND TOOTH LOSS: A PROSPECTIVE STUDY. *J Am Dent Assoc.* 1 mars 1996;127(3):370-7.

62. Vigoureux S, Le Guen M. Contexte de la contraception en France. *RPC Contraception CNGOF. Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie.* 1 déc 2018;46(12):777-85.

63. Pankhurst CL, Waite IM, Hicks KA, Allen Y, Harkness RD. The Influence of Oral Contraceptive Therapy on the Periodontium—Duration of Drug Therapy. *J Periodontol.* 1981;52(10):617-20.
64. Tilakaratne A, Soory M, Ranasinghe AW, Corea SMX, Ekanayake SL, De Silva M. Effects of hormonal contraceptives on the periodontium, in a population of rural Sri-Lankan women. *J Clin Periodontol.* 1 oct 2000;27(10):753-7.
65. Lindhe J, Attström R, Björn A-L. The influence of progestogen on gingival exudation during menstrual cycles. *J Periodontal Res.* 1 avr 1969;4(2):97-102.
66. Klinger G, Eick S, Klinger G, Pfister W, Gräser T, Moore C, et al. Influence of hormonal contraceptives on microbial flora of gingival sulcus - relationship to periodontal disease. *Contraception.* 1998;6(57):381-4.
67. Taichman LS, Eklund SA. Oral Contraceptives and Periodontal Diseases: Rethinking the Association Based Upon Analysis of National Health and Nutrition Examination Survey Data. *J Periodontol.* 1 août 2005;76(8):1374-85.
68. MULLALLY BH, COULTER WA, HUTCHINSON JD, CLARKE HA. Current oral contraceptive status and periodontitis in young adults. *Curr Oral Contracept Status Periodontitis Young Adults.* 2007;78(6):1031-6.
69. Formicola AJ, Weatherford III T, Grupe Jr. H. The uptake of H³-estradiol by the oral tissues of rats. *J Periodontal Res.* 1 août 1970;5(4):269-75.
70. Aufdemorte TB, Sheridan PJ. Nuclear Uptake of Sex Steroids in Gingiva of the Baboon. *J Periodontol.* 1 août 1981;52(8):430-4.
71. Vittek J, Hernandez MR, Wenk EJ, Rappaport SC, Southren AL. Binding of 3H-Methyltrienolone (3H-R1881) to androgen receptors in human gingiva. *J Periodontal Res.* 1 janv 1985;20(1):41-6.
72. Mohamed AH. The localization of H³-progesterone in the oral mucosa of rabbits. *J Periodontol.* déc 1974;45(12):844-52.
73. Vittek J, Hernandez MR, Wenk EJ, Rappaport SC, Southren AL. Specific estrogen receptors in human gingiva. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 1982;54(3):608-12.
74. Mariotti AJ. Estrogen and extracellular matrix influence human gingival fibroblast proliferation and protein production. *J Periodontol.* août 2005;76(8):1391-7.
75. Litwack D, Kennedy J e., Zander H a. Response of oral epithelia to ovariectomy and estrogen replacement. *J Periodontal Res.* 1 août 1970;5(4):263-8.
76. Chiara CECCHIN-ALBERTONI, Mathieu MARTY, Christophe GUISSARD, Cindy

CHAUMONT, Paul MONSARRAT, Philippe KEMOUN. L'hôte et son microbiote parodontal: pour le meilleur et pour le pire... 30 juin 2021;

77. Miyagi M, Aoyama H, Morishita M, Iwamoto Y. Effects of sex hormones on chemotaxis of human peripheral polymorphonuclear leukocytes and monocytes. *J Periodontol.* janv 1992;63(1):28-32.
78. Crocker IP, Baker PN, Fletcher J. Neutrophil function in pregnancy and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1 juill 2000;59(7):555-64.
79. Kanda N, Tamaki K. Estrogen enhances immunoglobulin production by human PBMCs. *J Allergy Clin Immunol.* févr 1999;103(2 Pt 1):282-8.
80. Shiau HJ, Reynolds MA. Sex Differences in Destructive Periodontal Disease: Exploring the Biologic Basis. *J Periodontol.* 1 nov 2010;81(11):1505-17.
81. Arnal J-F, Fontaine C, Billon-Galés A, Favre J, Laurell H, Lenfant F, et al. Estrogen Receptors and Endothelium. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1 août 2010;30(8):1506-12.
82. Greiss FC, Anderson SG. Effect of ovarian hormones on the uterine vascular bed. *Am J Obstet Gynecol.* 15 juill 1970;107(6):829-36.
83. Kalman SM. The Effect of Estrogens on Uterine Blood Flow in the Rat. *J Pharmacol Exp Ther.* 1 oct 1958;124(2):179-81.
84. Straub RH. The complex role of estrogens in inflammation. *Endocr Rev.* août 2007;28(5):521-74.
85. Blasco-Baque V, Serino M, Vergnes J-N, Riant E, Loubieres P, Arnal J-F, et al. High-Fat Diet Induces Periodontitis in Mice through Lipopolysaccharides (LPS) Receptor Signaling: Protective Action of Estrogens. 2 nov 2012;
86. Fahey JV, Wira CR. Effect of menstrual status on antibacterial activity and secretory leukocyte protease inhibitor production by human uterine epithelial cells in culture. *J Infect Dis.* 1 juin 2002;185(11):1606-13.
87. Kornman KS, Loesche WJ. Effects of estradiol and progesterone on *Bacteroides melaninogenicus* and *Bacteroides gingivalis*. *Infect Immun.* janv 1982;35(1):256-63.
88. Yotis W, Stanke R. Bacteriostatic action of progesterone on staphylococci and other microorganisms. *J Bacteriol.* nov 1966;92(5):1285-9.
89. Soory M. Bacterial steroidogenesis by periodontal pathogens and the effect of bacterial enzymes on steroid conversions by human gingival fibroblasts in culture. *J Periodontal Res.* mars 1995;30(2):124-31.
90. Relloso M, Aragoneses-Fenoll L, Lasarte S, Bourgeois C, Romera G, Kuchler K, et al.

Estradiol impairs the Th17 immune response against *Candida albicans*. *J Leukoc Biol.* 1 janv 2012;91(1):159-65.

91. Chen TL, Aronow L, Feldman D. Glucocorticoid receptors and inhibition of bone cell growth in primary culture. *Endocrinology.* mars 1977;100(3):619-28.

92. Kasperk CH, Wergedal JE, Farley JR, Linkhart TA, Turner RT, Baylink DJ. Androgens directly stimulate proliferation of bone cells in vitro. *Endocrinology.* mars 1989;124(3):1576-8.

93. Manolagas SC. Birth and Death of Bone Cells: Basic Regulatory Mechanisms and Implications for the Pathogenesis and Treatment of Osteoporosis*. *Endocr Rev.* 1 avr 2000;21(2):115-37.

94. Siu WS, Qin L, Cheung WH, Leung KS. A study of trabecular bones in ovariectomized goats with micro-computed tomography and peripheral quantitative computed tomography. *Bone.* juill 2004;35(1):21-6.

95. Sakai A, Nishida S, Okimoto N, Okazaki Y, Hirano T, Norimura T, et al. Bone marrow cell development and trabecular bone dynamics after ovariectomy in ddy mice. *Bone.* nov 1998;23(5):443-51.

96. Heshmati HM, Khosla S, Robins SP, O'Fallon WM, Melton LJ, Riggs BL. Role of Low Levels of Endogenous Estrogen in Regulation of Bone Resorption in Late Postmenopausal Women. *J Bone Miner Res.* 2002;17(1):172-8.

97. Hughes DE, Dai A, Tiffée JC, Li HH, Mundy GR, Boyce BF. Estrogen promotes apoptosis of murine osteoclasts mediated by TGF-beta. *Nat Med.* oct 1996;2(10):1132-6.

98. Cenci S, Weitzmann MN, Roggia C, Namba N, Novack D, Woodring J, et al. Estrogen deficiency induces bone loss by enhancing T-cell production of TNF-alpha. *J Clin Invest.* nov 2000;106(10):1229-37.

99. Poli V, Balena R, Fattori E, Markatos A, Yamamoto M, Tanaka H, et al. Interleukin-6 deficient mice are protected from bone loss caused by estrogen depletion. *EMBO J.* 1 mars 1994;13(5):1189-96.

100. GALLAGHER JC, RIGGS BL, DELUCA HF. Effect of Estrogen on Calcium Absorption and Serum Vitamin D Metabolites in Postmenopausal Osteoporosis*. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 déc 1980;51(6):1359-64.

101. Gennari C, Agnusdei D, Nardi P, Civitelli R. Estrogen preserves a normal intestinal responsiveness to 1,25-dihydroxyvitamin D3 in oophorectomized women. *J Clin Endocrinol Metab.* nov 1990;71(5):1288-93.

102. Arjmandi BH, Salih MA, Herbert DC, Sims SH, Kalu DN. Evidence for estrogen

receptor-linked calcium transport in the intestine. *Bone Miner.* avr 1993;21(1):63-74.

103. ten Bolscher M, Netelenbos JC, Barto R, van Buuren LM, van der vijgh WJF. Estrogen Regulation of Intestinal Calcium Absorption in the Intact and Ovariectomized Adult Rat. *J Bone Miner Res.* 1 juill 1999;14(7):1197-202.

104. Ramjattan F. Protocole « Épiparo » : un nouveau moyen d'étude de la santé parodontale. Université Toulouse III - Paul Sabatier; 2019.

105. GEZ Laure. Proposition de nouvelles approches pour explorer les liens entre maladies parodontales, obésité et nutrition : un exemple au CHU de Toulouse. 2021.

**Influence des hormones stéroïdes sexuelles sur le parodonte :
un exemple sur une population du CHU de Toulouse**

Résumé : Face à la prévalence des maladies parodontales toujours croissante, l'étude et la compréhension des facteurs épidémiologiques de ces pathologies sont un enjeu de santé publique. Afin de les déterminer, a été mis en place entre 2019 et 2021 une étude observationnelle au CHU de Toulouse. Un modèle prédictif a été créé à partir de ces données, qui a mis en évidence les facteurs obligatoirement nécessaires à la prédiction d'une pathologie parodontale, l'un d'eux étant le statut hormonal. Les femmes ménopausées ont alors une prédictibilité d'avoir une parodontite augmentée. Ce nouvel outil a le potentiel d'améliorer la prévention dans le domaine de la santé parodontale et de fournir de nouvelles orientations thérapeutiques.

Titre en anglais : Influence of sex steroid hormones on the periodontium : an example on a population of the Toulouse University Hospital

Summary : Due to the ever-increasing prevalence of periodontal diseases, an improved understanding of the epidemiological factors that cause periodontal disease has important implications for public health. To determine the epidemiological factors that lead to periodontal disease, we conducted an observational study at the Toulouse University hospital between 2019 and 2021. Using data from the Toulouse University study, we created a predictive model to identify the main factors necessary for the prediction of periodontal disease. The model results indicate that hormonal status is a key indicator for prediction of periodontal disease, which implies that menopausal women may have an increased risk of periodontitis. Overall, this new tool has the potential to improve prevention in the field of periodontal health and to provide new therapeutic directions.

Discipline administrative : Chirurgie-dentaire

Mots clés : Épidémiologie, Maladies parodontales, Facteurs de risque, Modèle prédictif, Hormone Stéroïdes Sexuelles

Université Toulouse III - Paul Sabatier

Faculté de chirurgie dentaire, 3 chemin des Maraîchers

31062 Toulouse CEDEX

Directeur de thèse : Docteur Paul Monsarrat