

BOULLÉ GILDAS

**LES MALADIES PARODONTALES : UN FACTEUR DE  
RISQUE ADDITIONNEL POUR LES ACCOUCHEMENTS  
PRÉMATURÉS?**

Mémoire présenté

à la Faculté des études supérieures de l'Université Laval  
dans le cadre du programme de maîtrise en sciences dentaires  
pour l'obtention du grade de maître ès sciences dentaires (M. Sc.)

FACULTÉ DE MÉDECINE DENTAIRE  
UNIVERSITÉ LAVAL  
QUÉBEC

AVRIL 2005

## RÉSUMÉ

Les maladies parodontales sont des maladies infectieuses, d'origine microbienne et inflammatoire, très répandues parmi la population adulte. Les accouchements prématurés représentent un problème obstétrique et socio-économique important en santé publique. Aujourd'hui de nombreuses évidences permettent de rapporter un lien entre une infection maternelle et l'incidence des naissances prématurées.

L'objectif de cette étude était de vérifier si les maladies parodontales représentaient un facteur de risque additionnel pour les accouchements prématurés. Pour réaliser cet objectif, nous avons recruté une cohorte de 344 patientes, entre 22 et 24 semaines de gestation, à l'hôpital Saint-François d'Assise. Au cours de notre étude, nous avons analysé les paramètres cliniques parodontaux, la profondeur de perte d'attache, les paramètres microbiologiques par la détection des bactéries parodontopathogènes et déterminé le profil bactérien de notre population à l'étude. Nous avons procédé à un prélèvement de plaque et de liquide crévicaire sur les six sites qui présentaient la plus grande perte d'attache.

Cette étude n'a pas permis de conclure à une relation statistiquement significative entre la présence d'une maladie parodontale chez la femme enceinte et les naissances prématurées et les bébés de faible poids. Le projet a cependant permis de confirmer que l'usage du tabac, la fréquence de l'hygiène buccale et la présence de bactéries associées au complexe orange sont des facteurs de risque de parodontite chez la population de femmes enceintes.

Enfin le manque de consensus sur la définition de la maladie parodontale nous a amené à évoquer la notion 'd'impact de virulence' d'une parodontite, évoquant un seuil à partir duquel cette pathologie pourrait induire des conséquences systémiques.

# TABLE DES MATIÈRES

<b>LES MALADIES PARODONTALES : UN FACTEUR DE RISQUE ADDITIONNEL POUR LES ACCOUCHEMENTS PRÉMATURÉS? .....</b>	<b>1</b>
<b>RÉSUMÉ .....</b>	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES.....</b>	<b>3</b>
<b>LISTE DES FIGURES .....</b>	<b>7</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX.....</b>	<b>8</b>
<b>LISTE DES ANNEXES.....</b>	<b>9</b>
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS.....</b>	<b>10</b>
<b>CHAPITRE I.....</b>	<b>12</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>12</b>
<b>1.1 La gingivite.....</b>	<b>12</b>
1.1.1 La gencive saine .....	12
1.1.2 Définition de la gingivite .....	13
1.1.3 La gingivite chronique .....	13
1.1.3.1 Stade I ou lésion initiale (figure 1) .....	13
1.1.3.2 Stade II ou lésion précoce (figure 2) .....	13
1.1.3.3 Stade III ou lésion établie (figure 3).....	14
1.1.3.4 Stade IV ou la lésion avancée (figure 4).....	17
<b>1.2 La parodontite .....</b>	<b>17</b>
1.2.1 Définition .....	17
1.2.2 Classification des parodontites.....	17
1.2.3 La parodontite chronique .....	18
1.2.4 Pathogenèse de la parodontite chronique .....	19
1.2.4.1 Microbiologie des maladies parodontales .....	19
1.2.4.2 Les mécanismes de l'infection bactérienne .....	21
1.2.4.3 Réaction inflammatoire et réponse immunitaire.....	23
1.2.4.3.1 Les systèmes de défense non spécifiques : la réponse immunitaire innée .....	23
1.2.4.3.2 Les systèmes de défense spécifiques : la réponse immunitaire adaptative .....	25
1.2.5 Modulation de la sévérité de la maladie .....	30

1.2.6 L'évaluation parodontale clinique.....	30
1.2.6.1 Le saignement au sondage.....	30
1.2.6.2 La perte du niveau d'attache clinique et la profondeur de sondage.....	30
1.2.6.3 La perte du niveau osseux .....	31
1.2.6.4 La suppuration.....	32
1.2.7 Les marqueurs biochimiques de la destruction parodontale.....	32
1.2.7.1 Les cytokines et les paramètres cliniques.....	32
1.2.7.2 Les métalloprotéinases matricielles (MMPs) .....	34
1.2.7.3 Les prostaglandines .....	37
<b>1.3 Les conséquences systémiques de la parodontite chronique.....</b>	<b>38</b>
1.3.1 La pneumonie d'aspiration.....	38
1.3.2 Les maladies cardio-vasculaires.....	40
1.3.3 L'accouchement prématuré et le faible poids à la naissance.....	42
1.3.3.1 Définitions et épidémiologie .....	42
1.3.3.2 Facteurs de risque connus pour l'accouchement prématuré et le faible poids à la naissance.....	43
1.3.3.3 Mécanismes biologiques de la naissance prématurée.....	44
1.3.3.3.1 Accouchement physiologique.....	44
1.3.3.3.2 La phase hormonale.....	44
1.3.3.3.3 La phase moléculaire .....	45
1.3.3.3.4 Pathogénie .....	45
1.3.3.3.5 Mécanismes infectieux et travail prématuré .....	46
<b>1.4 Les effets de la grossesse sur le parodonte.....</b>	<b>52</b>
1.4.1 L'implication clinique.....	52
1.4.2 Les changements de la flore buccale.....	53
1.4.3 Les changements de la concentration hormonale.....	54
1.4.4 Les changements de la réponse immunitaire.....	54
1.4.5 Mécanismes potentiels associant la parodontite chronique et l'issue de la grossesse .....	55
1.4.5.1 Introduction .....	55
1.4.5.2 Les évidences scientifiques actuelles .....	56
1.4.5.2.1 Les études animales .....	56
1.4.5.2.2 Les études chez la femme.....	56
1.4.5.2.3 Parallèles entre les naissances prématurées et la parodontite chronique .....	57
<b>1.5 La problématique .....</b>	<b>62</b>
<b>CHAPITRE II .....</b>	<b>64</b>

<b>MATÉRIELS ET MÉTHODES</b> .....	64
<b>2.1 Cohorte et banque de données</b> .....	64
<b>2.2 Population à l'étude et recrutement des femmes enceintes</b> .....	64
<b>2.3 Examen parodontal</b> .....	65
<b>2.4 Caractéristiques maternelles</b> .....	65
<b>2.5 Définition des variables dépendantes</b> .....	66
<b>2.6 Prélèvement et conservation du liquide crévulaire</b> .....	66
<b>2.7 Prélèvement et conservation de la plaque sous-gingivale</b> .....	67
<b>2.8 Analyse des échantillons</b> .....	67
2.8.1 Culture bactérienne et conditions de croissance .....	67
2.8.2 Préparation des échantillons de plaque.....	67
2.8.3 Le principe de la PCR .....	68
2.8.4 Détection des bactéries par PCR .....	69
<b>2.9 Analyse des produits d'amplification</b> .....	70
<b>2.10 Analyse des statistiques</b> .....	70
<b>CHAPITRE III</b> .....	72
<b>RÉSULTATS</b> .....	72
<b>3.1 Comparaisons intra et inter-examineurs</b> .....	72
<b>3.2 Caractéristiques de la population à l'étude</b> .....	72
<b>3.3 Relation entre la prématurité antérieure et la prématurité durant l'étude</b> .....	73
<b>3.4 Les naissances prématurées et le faible poids à la naissance et la maladie parodontale</b> .....	73
<b>3.5 Facteurs de risque des maladies parodontales</b> .....	74
<b>3.6 Relation entre le niveau d'éducation et la maladie parodontale</b> .....	74
<b>3.7 Caractéristiques microbiologiques et maladie parodontale</b> .....	74
<b>3.8 Profil microbiologique des femmes ayant accouché prématurément et celles ayant accouché à terme</b> .....	75

3.9	Fréquence moyenne de perte d'attache à 4, 5, 6, 7 et 8 mm .....	75
3.10	Analyse univariée des facteurs de risque associés à la maladie parodontale .....	75
3.11	Analyse multivariée des facteurs de risque liés à la maladie parodontale.....	76
<b>CHAPITRE IV .....</b>		<b>85</b>
<b>DISCUSSION .....</b>		<b>85</b>
<b>Chapitre V .....</b>		<b>94</b>
<b>Bibliographie .....</b>		<b>94</b>

## LISTE DES FIGURES

Figure 1: Pathogenèse des maladies parodontales inflammatoires. Lésion initiale (86) ..	15
Figure 2: Pathogenèse des maladies parodontales inflammatoires. Lésion précoce (86).	15
Figure 3: Pathogenèse des maladies parodontales inflammatoires. Lésion établie (86)...	16
Figure 4: Pathogenèse des maladies parodontales inflammatoires. Lésion avancée (86)	16
Figure 5: Modèles de progression de la parodontite selon (A) Seymour et coll (47, 153) (B) Ebersole et Taubman ( 37) et (C) Dennison et Van Dyke (35). .....	29
Figure 6: Modèle de pathogenèse de l'accouchement prématuré.....	49
Figure 7: Hypothèse de relation entre les maladie parodontale et les naissances prématurées et le faible poids à la naissance .....	60
Figure 8: Profil microbiologique buccal des femmes enceintes entre 22 et 24 semaines de gestation .....	77

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Principales bactéries des complexes définis par Socransky et coll (162).....	21
Tableau 2: Profil de sécrétion des cellules T helpers.....	26
Tableau 3: Caractéristiques des principales cytokines.....	36
Tableau 4: Taux de prématurité au Canada (exception de l'Ontario) et aux États-Unis, 1990-1995 (161).....	43
Tableau 5: Facteurs de risque connus pour les naissances prématurées (27, 38, 65, 69, 132, 134).....	44
Tableau 6: Résumé des amorces spécifiques utilisées.....	70
Tableau 7: Comparaisons intra-examineurs.....	78
Tableau 8: Comparaisons inter-examineurs.....	78
Tableau 9: Caractéristiques générales de la population à l'étude.....	79
Tableau 10: Relations entre les naissances prématurées et la prématurité antérieure (n=154).....	82
Tableau 11: Relations entre les naissances prématurées, le faible poids à la naissance et la maladie parodontale (n=346).....	82
Tableau 12: Prévalence des variables associées à la maladie parodontale.....	83
Tableau 13: Relations entre la présence d'une parodontite et le niveau d'éducation.....	83
Tableau 14: Bactéries associées à la maladie parodontale.....	83
Tableau 15: Fréquences moyennes de perte d'attache à 4, 5, 6, 7 et 8 mm.....	84
Tableau 16: Rapports de cotes des caractéristiques associées à la maladie parodontale par régression logistique univariée.....	84
Tableau 17: Analyse multivariée.....	84



## **LISTE DES ANNEXES**

ANNEXE I : Formulaire d'éligibilité.....	104
ANNEXE II : Questionnaire général.....	106
ANNEXE III : Hygiène dentaire post-partum.....	117
ANNEXE IV : questionnaire post-partum.....	120

## **LISTE DES ABRÉVIATIONS**

AMPc	AMP cyclique
C5a, C3b	Protéines du complément
COX-1	Cyclooxygénase 1
COX-2	Cyclooxygénase 2
ELAM	Molécule d'adhésion des leucocytes à l'endothélium
FCG	Fluide crévicaire gingival
5-HETE	Acide hydroxyeicosatétraoïque
H <sub>2</sub> S	Sulfure d'hydrogène
ICAM-1	Molécule d'adhésion entre les cellules
IgA	Immunoglobuline de classe A
IgG	Immunoglobuline de classe G
IgM	Immunoglobuline de classe M
IL-1	Interleukine 1
IL-2	Interleukine 2
IL-4	Interleukine 4
IL-5	Interleukine 5
IL-6	Interleukine 6
IL-8	Interleukine 8
IL-10	Interleukine 10
IL-13	Interleukine 13
IFN- $\gamma$	Interféron gamma
TNF- $\beta$	Facteur de nécrose tumorale bêta
LPS	Lipopolysaccharides
LDL	Low density lipoproteins
MMP	Métalloprotéinases matricielles
NH <sub>3</sub>	Ammoniac
PBS	Tampon phosphate salin
PAC	Perte d'attache clinique
PD	Profondeur de poche
PCR	Réaction en chaîne de la polymérase

PGE <sub>2</sub>	Prostaglandine E <sub>2</sub>
TGF-β	Facteur de croissance tissulaire bêta
PGF <sub>2α</sub>	Prostaglandine F <sub>2α</sub>
PMNs	Polymorphonucléaires neutrophiles
TIMPS	Inhibiteur tissulaire des métalloprotéinases matricielles
TNF-α	Facteur de nécrose tumorale α
VACM-1	Molécules d'adhésion aux cellules vasculaires
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

# CHAPITRE I

## INTRODUCTION

Les maladies parodontales sont un groupe de maladies inflammatoires qui affectent le système d'attache parodontal. Leurs signes et leurs symptômes rencontrent les signes classiques de l'inflammation et regroupent donc la tuméfaction, la rougeur, la douleur et une augmentation de la chaleur intra sulculaire, ainsi qu'une perte d'attache, une destruction des tissus de soutien de la dent et la perte des dents (1, 164).

### 1.1 La gingivite

#### 1.1.1 La gencive saine

Le sillon gingival d'une gencive, histologiquement saine, se caractérise par une flore microbienne composée majoritairement de microorganismes à Gram positif facultatifs et des espèces du genre *Actinomyces* (159). Les espèces à Gram-négatif sont également présentes dans une proportion d'environ 15% et sont principalement représentées par des bâtonnets anaérobies facultatifs et non facultatifs (31). Les bactéries à Gram-négatif comprennent notamment *Capnocytophaga ochracea*, *Fusobacterium nucleatum* subsp. *nucleatum* et *Prevotella intermedia* (86).

Des anticorps dirigés contre les microorganismes sont retrouvés en faible quantité dans le liquide créviculaire ce qui suggère une faible stimulation antigénique en réponse à la plaque dans une gencive saine. Une gencive cliniquement saine présente toujours des signes histologiques d'une inflammation. On retrouve donc, en faible concentration, un infiltrat de cellules inflammatoires chroniques, généralement des lymphocytes. Les neutrophiles sont aussi présents au niveau de la jonction épithéliale et du sulcus gingival. Cette infiltration est une réponse à la plaque bactérienne et augure les mécanismes de défense de l'hôte qui, chez un individu sain, sont aptes à contrôler l'agression bactérienne (86).

### **1.1.2 Définition de la gingivite**

La gingivite est une inflammation localisée à la gencive. Elle se caractérise par l'absence d'une migration de l'épithélium de jonction le long de la surface radiculaire et l'absence d'une perte osseuse (15, 127). Elle est associée à un changement quantitatif de la flore bactérienne locale au sein de la plaque. Cette situation est considérée comme réversible (48, 101, 108, 166). La gingivite, induite par l'accumulation d'une flore bactérienne non spécifique à Gram positif, est la conséquence d'une interaction entre les microorganismes d'une part et les tissus et les cellules inflammatoires de l'hôte. D'autre part cette interaction hôte/bactéries peut être altérée par des facteurs locaux et/ou systémiques tels les variations hormonales lors de la puberté, les cycles menstruels ou la gestation (112).

### **1.1.3 La gingivite chronique**

La forme la plus commune de gingivite est celle induite par la plaque dentaire (112). Sa gravité suit généralement une progression linéaire qui, pour des raisons didactiques, est divisée en quatre stades à savoir le stade I ou la lésion initiale, le stade II ou la lésion précoce, le stade III ou la lésion établie et enfin le stade IV ou la lésion avancée (86).

#### **1.1.3.1 Stade I ou lésion initiale (figure 1)**

Les stades de la gingivite se caractérisent histopathologiquement par une réaction inflammatoire vasculaire et une infiltration des neutrophiles suivie par celle des lymphocytes. Microscopiquement, nous observons des modifications morphologiques, se manifestant par une dilatation des capillaires et des veinules accompagnée d'une margination des neutrophiles c'est-à-dire leur adhésion sur les parois internes des vaisseaux sanguins (138). Les leucocytes, principalement les polymorphonucléaires neutrophiles (PMNs), migrent dans le tissu conjonctif par diapédèse (97, 147, 174). Leur concentration croît du tissu conjonctif vers le sulcus gingival en passant par l'épithélium de jonction (5, 138, 151).

#### **1.1.3.2 Stade II ou lésion précoce (figure 2)**

Ce stade s'établit environ 4 à 7 jours après l'accumulation de la plaque et se caractérise cliniquement par un saignement au sondage. Sur le plan microscopique, nous constatons une prolifération et une apparition de nouveaux capillaires au niveau des digitations épithéliales ainsi que la constitution d'anastomoses entre ces capillaires néo-formés (5).

L'infiltration leucocytaire, est constituée essentiellement de lymphocytes T (dans une proportion voisine de 75% (138, 151)) immédiatement en dessous de l'épithélium de jonction. Cette infiltration comporte également des neutrophiles, des macrophages, des cellules plasmiques et des cellules souches. Tous les changements observés au cours de la lésion initiale s'intensifient (45, 86, 96, 100). L'épithélium de jonction et le sulcus gingival sont densément peuplés par les neutrophiles et ce premier montre un début de formation de digitations épithéliales. Les PMNs migrent par chimiotactisme à travers l'épithélium de jonction après avoir traversé la membrane basale pour se retrouver dans l'espace gingival. Les PMNs créent une barrière de protection contre la flore microbienne et la plaque en phagocytant et tuant des bactéries, prévenant ainsi leur extension apicale. À ce stade les fibroblastes montrent déjà une altération morphologique, cytotoxique et une diminution de leur capacité de production de collagène (86).

#### **1.1.3.3 Stade III ou lésion établie (figure 3)**

Le stade III correspond à la gingivite chronique. Les vaisseaux sanguins sont engorgés et congestionnés, le retour veineux est altéré et le flux sanguin devient lent ce qui provoque une anoxémie gingivale et donne, sur le plan clinique, une couleur bleu violacée à la gencive (57). La lésion établie peut alors être décrite comme une inflammation gingivale modérée à sévère suivant son degré de gravité (127).

Sur le plan microbiologique, la première caractéristique de la lésion établie est la prédominance des cellules plasmiques, des cellules T et B, lesquelles envahissent non seulement profondément le tissu conjonctif mais se retrouvent également autour des vaisseaux sanguins et entre les faisceaux de fibres de collagènes (5). Toutefois cette dernière idée ne semble pas faire l'unanimité car plusieurs auteurs n'ont pu la mettre en évidence (17, 18, 154).



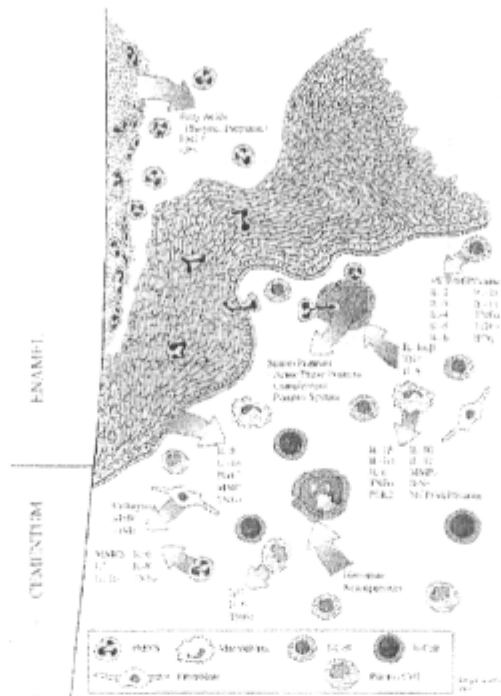


Figure 3: Pathogenèse des maladies parodontales inflammatoires. Lésion établie (86)

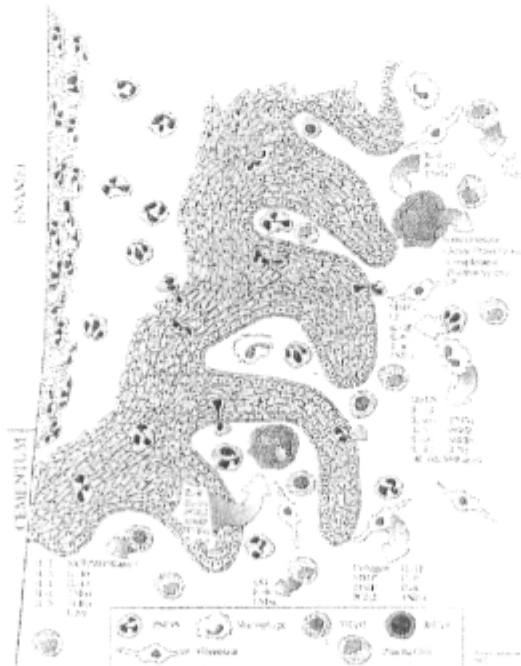


Figure 4: Pathogenèse des maladies parodontales inflammatoires. Lésion avancée (86)



L'épithélium de jonction révèle des espaces intercellulaires élargis remplis de débris granulocellulaires comportant notamment des lysosomes issus de la rupture des neutrophiles, des lymphocytes et des monocytes. Les lysosomes contiennent des hydrolases acides qui peuvent détruire les composants tissulaires. Les digitations intra épithéliales font saillie dans le tissu conjonctif et la lame basale est détruite à plusieurs endroits. Dans le tissu conjonctif, les fibres de collagène sont démantelées autour des cellules infiltrées intactes ou détruites (86).

Les changements histopathologiques centraux comprennent principalement l'inflammation vasculaire et l'infiltration des neutrophiles, suivie par l'arrivée des lymphocytes lors de la lésion initiale. Cet infiltrat inflammatoire initial est dominé principalement par les lymphocytes T. L'élargissement des espaces entre les cellules de l'épithélium de jonction au cours des stades précoces de la gingivite permet aux bactéries et à leurs produits d'avoir accès au tissu conjonctif (52, 148).

#### **1.1.3.4 Stade IV ou la lésion avancée (figure 4)**

Elle correspond à la parodontite. Nous la décrivons dans le chapitre suivant.

## **1.2 La parodontite**

### **1.2.1 Définition**

La parodontite est une maladie inflammatoire et infectieuse d'origine polymicrobienne. Cette maladie est induite par des bactéries anaérobies à Gram négatif. Cliniquement et radiologiquement, elle se distingue de la gingivite car elle affecte les tissus de soutien de la dent, ce qui se traduit par une destruction progressive du ligament parodontal et une migration apicale de l'attache épithéliale le long de la surface radiculaire associée à une destruction de l'os alvéolaire de support. Cliniquement, les changements se traduisent par la formation d'une poche parodontale, c'est-à-dire la migration apicale de l'épithélium de jonction, accompagné ou non de récessions gingivales (54, 99, 137, 181).

### **1.2.2 Classification des parodontites**

Au cours des vingt dernières années, plusieurs classifications des différentes manifestations cliniques des parodontites ont été présentées puis adoptées à la suite des consensus scientifiques en Amérique du Nord en 1989 et en Europe en 1993 (127). Toutefois des recherches cliniques, entreprises dans de nombreux pays sur les formes de

ces maladies ont montré que plusieurs caractéristiques de la maladie ne répondaient plus à des critères rigoureusement scientifiques. En particulier cette classification était principalement basée sur l'âge des patients lors du diagnostic, il manquait des évidences pour faire une distinction claire entre la parodontite de l'adulte, la parodontite réfractaire et les différentes formes de parodontites précoces. Il a été observé qu'en présence d'une parodontite chronique, la destruction des tissus de soutien provoquée par l'accumulation de facteurs locaux tels que la plaque et le tartre, pouvait survenir bien avant l'âge de trente cinq ans. Parfois les formes agressives de la maladie apparaissaient chez des personnes de plus de trente cinq ans, et suivaient une distribution familiale. Enfin l'Académie américaine de parodontologie définie les parodontites réfractaires chez les patients qui ne présentent pas une amélioration aux traitements entrepris quelles que soient la fréquence et la minutie (39, 82, 169, 127)

Suite à ces considérations, l'«International Workshop for a Classification of Periodontal Diseases and Conditions», a proposé en 1999 une nouvelle définition et classification des maladies parodontales. Depuis nous distinguons la parodontite chronique, la parodontite aggressive, la parodontite secondaire aux désordres systémiques, la parodontite nécrotique, les abcès parodontaux, les lésions endo-parodontales et les difformités congénitales ou acquises (7).

### **1.2.3 La parodontite chronique**

La parodontite chronique (39) est la forme la plus commune des maladies parodontales. Sa prévalence est plus élevée chez l'adulte mais elle peut aussi survenir chez l'enfant. La destruction des tissus de soutien est reliée à la présence de facteurs locaux. Elle est associée à un schéma bactériologique versatile. Nous retrouvons fréquemment du tartre sous-gingival. Son taux de progression est lent à modéré avec de possibles périodes de rapide progression. Cette augmentation du taux de progression peut être en relation avec la modification ou l'apparition de facteurs locaux, systémiques ou environnementaux qui agiront sur la réponse de l'hôte. Les facteurs locaux peuvent influencer l'accumulation de plaque alors que les facteurs systémiques (diabète, VIH et les conditions hormonales) influenceront les défenses de l'hôte. Les facteurs environnementaux tels la cigarette ou le stress influenceront à la fois la réponse de l'hôte et l'accumulation de plaque (59).

Les formes parodontales diffèrent par leur étendue et leur gravité. On parle de parodontite localisée lorsque 30% ou moins des sites sont atteints et généralisée lorsque plus de 30% des sites sont atteints. La gravité du niveau de perte d'attache, laquelle se définit comme la différence entre 2 mesures de niveaux d'attache en fonction du temps, peut être légère (perte d'attache de l'ordre de 1 à 2 mm), modérée (3 à 4 mm) ou sévère (au-delà de 5 mm) (7).

#### **1.2.4 Pathogenèse de la parodontite chronique**

Le passage d'une flore saine à une flore pathogène est à l'origine du déclenchement de la maladie parodontale. Cette infection est la conséquence d'un déséquilibre chez l'hôte et plus précisément d'une modification des conditions environnementales du site, d'une diminution de la proportion des bactéries bénéfiques et d'une diminution de l'efficacité du système immunitaire de l'hôte. Elle se déclenche quand les bactéries parodontopathogènes colonisent et se multiplient au sein de la plaque dentaire (53).

##### **1.2.4.1 Microbiologie des maladies parodontales**

Les microorganismes possèdent la capacité d'adhérer à différentes surfaces et à former des structures tridimensionnelles complexes appelées biofilms. Dans un premier temps il se forme une première couche adhérente, appelée pellicule exogène acquise, sur les surfaces dentaires et muqueuses. Cette pellicule est composée de glycoprotéines, d'albumine, de lysozyme, d'amylase, de phosphoprotéines riches en cystéine, d'immunoglobuline A, de lactoferrine, de mucines et de protéines riches en proline provenant de la salive et du liquide créviculaire. Elle est secondairement colonisée par les microorganismes qui s'organisent en fonction de différents critères (physico-chimiques, nutritionnels et/ou relationnels) et formeront ce qu'on appelle la plaque dentaire. De nombreuses études montrent que cette pellicule fournit des récepteurs spécifiques, notamment les protéines riches en proline, qui permettent l'adhésion des bactéries. Ces dernières fournissent à leur tour des récepteurs, et par un phénomène de coagrégation permettent l'adhésion de nouvelles bactéries. Cette propriété favorise une interaction bactérienne spécifique et encourage l'accroissement du nombre et des espèces bactériennes (31, 53).

Deux bactéries semblent retenir une attention particulière et jouer un rôle de premier plan dans la formation et la croissance du biofilm et de la plaque bactérienne. Il s'agit des espèces *Streptococcus sp* et de *Fusobacterium sp*. La première bactérie est l'espèce colonisatrice dominante de la pellicule exogène acquise. Elle fournit des zones d'adhésion pour les autres espèces. La deuxième espèce possède à la fois la capacité de co-agréger avec toutes les autres espèces bactériennes de la cavité buccale et celle de se fixer à la stathérine, une protéine également retrouvée au niveau de la pellicule acquise (175).

La composition microbienne de la plaque varie selon que l'on se trouve en présence d'une gencive saine ou malade. La charge bactérienne associée à une gencive saine est faible de l'ordre de  $10^2$ - $10^3$  bactéries par sulcus (31). Elle est constituée essentiellement de bactéries à Gram positif, principalement *Streptococcus sp.*, *Actinomyces sp.* et de *Fusobacterium sp*, avec une proportion de bactéries à Gram négatif de l'ordre de 15%, principalement des bâtonnets. La proportion des bactéries à Gram négatif et des parodontopathogènes augmentent avec l'âge de la plaque ainsi que chez les sujets ayant des antécédents de maladie parodontale (31).

Les études transversales et longitudinales ont montré que la gingivite est associée à une augmentation de la charge bactérienne, de l'ordre de  $10^4$ - $10^6$  bactéries par sulcus, et à une augmentation du pourcentage de bactéries à Gram négatif (31, 166). Les facteurs qui déterminent le développement d'une parodontite sont moins bien connus. Dans le cas d'une parodontite, on assiste à une augmentation de la charge bactérienne, qui passe à  $10^5$ - $10^8$  bactéries par sulcus, et une augmentation de la flore à Gram négatif. Il existe actuellement un consensus pour expliquer, que la maladie parodontale n'est pas liée à une bactérie mais plutôt à un consortium bactérien au sein duquel certaines espèces jouent un rôle étiologique majeur. Ainsi un groupe de trois microorganismes, constitué de bactéries à Gram négatif anaérobies ou microaérophiles, joue un rôle déclencheur important dans le processus d'initiation et de progression de la maladie parodontale. Il s'agit de *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythensis* et d'*Actinobacillus actinomycetemcomitans*. Cependant, en ce qui concerne la parodontite chronique, d'autres bactéries sont impliquées. Nous retrouvons essentiellement des espèces telles que *Campylobacter rectus*, *Treponema denticola*, *Fusobacterium nucleatum* subsp.

*nucleatum*, *Prevotella intermedia*, ou *Peptostreptococcus micros*, *Eikenella corrodens* et *Selenomonas sputigenas* (31 , 54, 55 , 158 , 182 ).

Les travaux de Socransky et coll ont permis de montrer que l'association des bactéries à l'intérieur du biofilm ne se fait pas de façon aléatoire mais plutôt à travers des associations spécifiques. L'étude de 13000 échantillons de plaque sous gingivale obtenus à partir de 185 sujets, a permis aux auteurs de mettre en évidence six groupes de bactéries étroitement associées. Parmi ces six groupes, nous retrouvons les complexes rouge et orange (voir tableau n°1) qui correspondent principalement à des bactéries à Gram négatif. Ces deux complexes comportent des bactéries qui sont les agents étiologiques associés à la sévérité de la maladie parodontale. La bactérie *Actinobacillus actinomycetemcomitans* ne fait partie d'aucun complexe (162).

**Tableau 1: Principales bactéries des complexes définis par Socransky et coll (162).**

Complexe orange	Complexe rouge	indépendant
- <i>P. intermedia</i>		
- <i>P. nigrescens</i>		
- <i>P. micros</i>		
- <i>C. gracilis</i>		
- <i>C. rectus</i>	- <i>P. gingivalis</i>	- <i>Actinobacillus</i>
- <i>C. showae</i>	- <i>T. forsythensis</i>	<i>actinomycetemcomitans</i>
- <i>E. nodatum</i>	- <i>T. denticola</i>	
- <i>S. constellatus</i>		
- <i>F.nucleatum</i> subsp. <i>nucleatum</i>		
- <i>F. polymorphum</i>		

#### 1.2.4.2 Les mécanismes de l'infection bactérienne

Quatre propriétés ont été attribuées aux microorganismes pour être considérés comme pathogènes : avoir la capacité de coloniser, de se multiplier dans l'environnement en utilisant les sources nutritionnelles disponibles, de contourner les mécanismes de défense de l'hôte et de produire des substances qui peuvent contribuer à la destruction tissulaire. Les bactéries à Gram négatif possèdent de nombreux facteurs de virulence : des adhésines, des protéases, des toxines et des vésicules de la membrane bactérienne externe (61, 102).

Actuellement *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans* et *T. forsythensis* sont reconnus comme étant les parodontopathogènes majeurs et possèdent la propriété d'adhérer et d'envahir l'épithélium buccal (79). *A. actinomycetemcomitans* possède la caractéristique de transmigrer à travers l'épithélium de jonction pour envahir le tissu conjonctif sous jacent, alors que *P. gingivalis* peut envahir et persister dans les cellules épithéliales (70, 88). *P. gingivalis*, notamment, est considéré comme un pathogène important dans la colonisation des sites gingivaux et ses capacités d'adhérence représentent une étape critique dans ce processus pathologique. L'hémagglutinine, un des nombreux facteurs de virulence de *P. gingivalis*, agit comme facteur d'adhérence cellulaire pour pénétrer les cellules épithéliales, favorise l'agglutination des érythrocytes et provoque leur lyse afin de faciliter l'utilisation de l'hémine, un élément indispensable à la croissance de la bactérie (22, 79). Parmi ses autres facteurs de virulence, nous pouvons également citer les fimbriae ou les molécules de types adhésines qui favorisent l'adhérence aux tissus ou aux autres bactéries (42). Cette propriété d'adhérence joue un rôle clé dans la variation des espèces bactériennes qui constituent la plaque dentaire. Cependant la croissance bactérienne reste l'élément essentiel qui gouverne la relative abondance des différentes espèces bactériennes (31).

La présence d'une capsule polysaccharidiques chez *P. gingivalis*, par exemple, accentue sa virulence car elle fournit un moyen d'éviter les défenses de l'hôte (anticorps et complément).

Certaines bactéries, notamment *A. actinomycetemcomitans*, produisent des facteurs qui répriment la réponse immunitaire dirigée contre eux ou contre d'autres bactéries. Ainsi *A. actinomycetemcomitans* et *C. rectus* sécrètent une leucotoxine qui tue les neutrophiles directement et perturbe la ligne de défense constituée par les PMNs (51, 170). *P. gingivalis* produit des enzymes protéolytiques qui dégradent directement les anticorps et les composants du complément ce qui prévient l'accumulation de ces molécules à sa surface et son opsonisation (28, 150). Ces mécanismes permettent à plusieurs bactéries d'envahir les tissus et d'éviter le contact avec les neutrophiles et les molécules du système immunitaire (155, 156).

Les bactéries peuvent également endommager les tissus de manière directe ou indirecte. *P. gingivalis*, par exemple, est connu pour sa capacité à produire plusieurs enzymes

protéolytiques (des protéases, des collagénases, la phospholipase A2) qui dégradent directement les tissus environnants. Les produits issus du métabolisme bactérien tels que le H<sub>2</sub>S, le NH<sub>3</sub> ou encore les acides gras sont également toxiques pour les tissus environnants. Le lipopolysaccharide (LPS) est responsable de la sécrétion de plusieurs médiateurs de l'inflammation qui participent au processus de destruction tissulaire (42, 70).

### **1.2.4.3 Réaction inflammatoire et réponse immunitaire**

Les réactions de l'hôte peuvent se diviser en deux catégories. Une réponse non spécifique, dite innée, et l'autre spécifique, dite adaptative. La première comporte la réponse inflammatoire en tant que première ligne de défense et n'implique pas les mécanismes immunologiques spécifiques. La réponse adaptative est plus efficace car elle est spécifiquement dirigée contre les parodontopathogènes.

#### ***1.2.4.3.1 Les systèmes de défense non spécifiques : la réponse immunitaire innée***

Les mécanismes de la réponse innée peuvent fonctionner sans contact préalable avec les parodontopathogènes. Ces mécanismes comportent à la fois les barrières physiques de la surface épithéliale de la muqueuse buccale ainsi que les aspects vasculaires et cellulaires de la réponse inflammatoire. Ce mécanisme initial a pour but principal de prévenir l'adhérence et la colonisation des tissus par des bactéries. À cet effet, l'organisme possède des moyens physiques, à savoir le flux du liquide créviculaire et le flux salivaire qui, par un effet 'lavant', préviennent toute adhérence et prolifération bactérienne. Il sécrète également des petits peptides tels les défensives et le N-formyl-Met-Leu-Phe (fMLP) qui peuvent avoir un effet délétère sur les bactéries. Certains éléments constitutifs du liquide créviculaire et de la salive, tels les anticorps, les protéases, les composants du complément, les agents antibactériens salivaires, telles la lactoferrine et d'autres protéines salivaires, peuvent avoir, à la fois, un effet bactéricide et/ou bactériostatique. Les métalloprotéinases matricielles (MMPs) présentes dans la gencive et le sulcus peuvent aussi contribuer à la défense de l'hôte mais en trop forte concentration peuvent promouvoir la réaction inflammatoire et contribuer aux dommages du tissu conjonctif. Les autres éléments régulateurs de la réaction inflammatoire sont les inhibiteurs tissulaires des métalloprotéinases (TIMP), les cytokines et les prostaglandines.

Enfin l'organisme possède aussi des moyens de défense cellulaires, incluant des cytokines qui permettent l'élimination des parodontopathogènes. Ces médiateurs peuvent également déclencher à leur tour la sécrétion d'autres molécules telle que l'interleukine-1 (l'IL-1), le facteur de nécrose tumorale (TNF- $\alpha$ ) et l'interleukine-8 (IL-8) lesquelles sont capables d'induire ou d'augmenter la réponse inflammatoire et de favoriser ainsi l'arrivée des PMNs sur les lieux de l'infection.

Les PMNs sont les cellules clés de la réponse inflammatoire de l'hôte. Ils représentent la première ligne de défense face à l'infection bactérienne (80). Leur nombre augmente dans le sulcus en présence d'une parodontite (98). Leur fonctionnement suit une séquence bien définie : adhérence, chimiotaxie, phagocytose et bactéricidie. Les PMNs arrivent au site de l'infection via la circulation sanguine. Cette migration se fait sous l'influence de plusieurs facteurs dont notamment les protéines du complément (C5a), l'IL-8, les leucotriènes et les antigènes bactériens. L'extravasation des PMNs à travers les parois endothéliales se fait en trois étapes : 1) la margination des PMNs sur la face interne de l'endothélium, 2) l'activation et l'adhésion des PMNs, et 3) le passage trans-endothélial (80). La migration des leucocytes des vaisseaux dans le tissu conjonctif, à travers l'épithélium de jonction et dans le sulcus gingival se fait par l'intermédiaire de molécules d'adhésion, (98), appelée les molécules d'adhésion intercellulaire (ICAM-1) et les molécules d'adhésion de l'endothélium aux leucocytes (ELAM-1). Cette migration est sous la dépendance d'une cytokine chimiotactique : l'IL-8 (80).

Les molécules opsonisantes (immunoglobulines, la composante C3b du complément, la lectine liée au mannane), pour lesquelles les neutrophiles expriment de nombreux récepteurs spécifiques, reconnaissent des molécules spécifiques situées à la surface des bactéries. C'est un préalable indispensable à la phagocytose des bactéries. Les PMNs peuvent phagocyter plusieurs bactéries simultanément (80). Les microorganismes phagocytés sont éliminés par les PMNs via deux sortes de mécanismes bactéricides : une voie non oxydative et une voie oxydative.

Lors de la phagocytose, les leucocytes démontrent un changement métabolique intense : une élévation du taux de la glycolyse et une augmentation importante de l'utilisation du glucose (notamment le shunt de l'hexose monophosphate) et de la consommation



d'oxygène. La glycolyse fournit l'énergie nécessaire à la phagocytose et entraîne une augmentation importante du pH à cause de la formation du lactate.

La voie oxydative ('oxidative burst') est largement liée à l'activité de la NADPH oxydase (une enzyme liée à la paroi cellulaire) où le NADPH est oxydé en NADP et provoque la réduction de l'oxygène en différents radicaux libres. Ces oxydants sont largués dans le phagosome pour tuer les bactéries. Au même moment, les lysosomes sont mobilisés vers le phagosome en développement, puis fusionnent avec la membrane de ce dernier, pour donner naissance au phagolysosome dans lequel les composantes lysosomiales (la myéloperoxydase, le lysozyme, la lactoferrine, les protéines cationiques, etc.) seront déversées. La combinaison des voies oxydatives et non oxydatives (à savoir les acides, la variation de pH, les agents lysosomiaux) expliquent comment les PMNs tuent les organismes ingérés. Le lysozyme et les protéases neutres (en particulier l'élastase), qui dérivent du lysosome digéreront et élimineront les organismes morts.

Avant que l'invagination ne soit terminée, des produits biologiquement actifs peuvent être libérés à partir du phagosome dans l'environnement local externe. Ces agents sont destinés à éliminer les bactéries extracellulaires mais peuvent également être hostiles aux cellules de l'hôte environnantes et aux structures tissulaires (80, 98).

#### ***1.2.4.3.2 Les systèmes de défense spécifiques : la réponse immunitaire adaptative***

Lorsque les mécanismes de la première ligne de défense (réponse innée) sont insuffisants pour éliminer un pathogène donné, la réponse immunitaire spécifique se déclenche. Elle comporte deux volets, à savoir la réponse humorale et la réponse cellulaire. La réponse immunitaire spécifique met principalement en jeu les lymphocytes T, B et les plasmocytes. Il est maintenant généralement bien accepté que les cellules T et B sont présentes dans les tissus parodontaux malades (180).

La réponse humorale (83) est une réponse dite protectrice car elle se caractérise par la production d'anticorps spécifiques, essentiellement des immunoglobulines (Ig), dirigées contre des microorganismes buccaux spécifiques. Il a été montré que le sérum de patients atteints de parodontite sévère, et contenant un niveau élevé d'anticorps contre *P. gingivalis*, inhibait complètement la résorption osseuse *in vitro*, alors que le sérum de patients ayant un faible taux d'anticorps ne permettait pas d'inhiber cette résorption osseuse (115). Le sérum de ces patients, avec un passé de parodontite destructrice,

possède la capacité d'opsoniser *P. gingivalis* (177). Il a également été suggéré que la production d'anticorps, d'avidité différente, contre *P. gingivalis* dans différentes formes de maladies parodontales pouvait refléter la qualité de la réponse humorale ce qui pouvait affecter la progression de la maladie (124). Certains auteurs ont rapporté que les anticorps chez les individus sains présentaient une faible avidité pour certains organismes tel que *P. gingivalis* (177). Cependant si la production d'anticorps spécifiques en réponse aux parodontopathogènes est protectrice, certains individus susceptibles sont caractérisés par la production d'anticorps non protecteurs (47).

La réponse immunitaire cellulaire est initiée quand les antigènes de la plaque pénètrent dans le tissu conjonctif après avoir traversé l'épithélium de jonction. Les cellules T jouent un rôle fondamental. Ces dernières cellules sont dominantes dans la réponse immunologique à médiation cellulaire et elles sont nécessaires à la fois pour la production d'anticorps spécifiques et l'activation polyclonale des cellules B (47). Les cellules T helpers sont les premières cellules à être présentées aux antigènes, et ce, par l'intermédiaire des cellules présentatrices d'antigènes (les cellules de Langherans, les cellules dendritiques, les macrophages et les cellules B). Ces dernières vont internaliser l'antigène, le coupler au complexe majeur d'histocompatibilité de classe II, pour ensuite l'exposer à leur surface cellulaire. Cette préparation de l'antigène permet de le présenter aux cellules immunitaires qui pourront alors procéder à son identification et à sa reconnaissance grâce à des récepteurs de surface. Suite à une deuxième exposition, les cellules T vont répondre très rapidement par la prolifération et la synthèse de cytokines et par la prolifération de cellules Th1, Th2 et de cellules T cytotoxiques. Les cellules Th1 et Th2 ont un profil différent de sécrétion des cytokines (voir tableau 2). Grâce à ces dernières, les lymphocytes T helpers, présents dans les tissus, vont pouvoir réguler à la fois la réponse humorale et la réponse cellulaire via la production de ces molécules (53).

**Tableau 2: Profil de sécrétion des cellules T helpers**

Cellules T helpers	Cytokines sécrétées
Th1	IL-2; TNF- $\beta$ ; IFN- $\gamma$
Th2	IL-4; IL-5; IL-6; IL-10; IL-13

Les études sur ces cytokines ont mené à la formulation de plusieurs hypothèses concernant quels types de cellules T (Th1/Th2) étaient associés à la parodontite (47). De cette revue de littérature, Gemmell et coll (47) fait ressortir trois modèles de progression de la parodontite en fonction du rôle joué par les cellules Th1 et Th2 (figure 5).

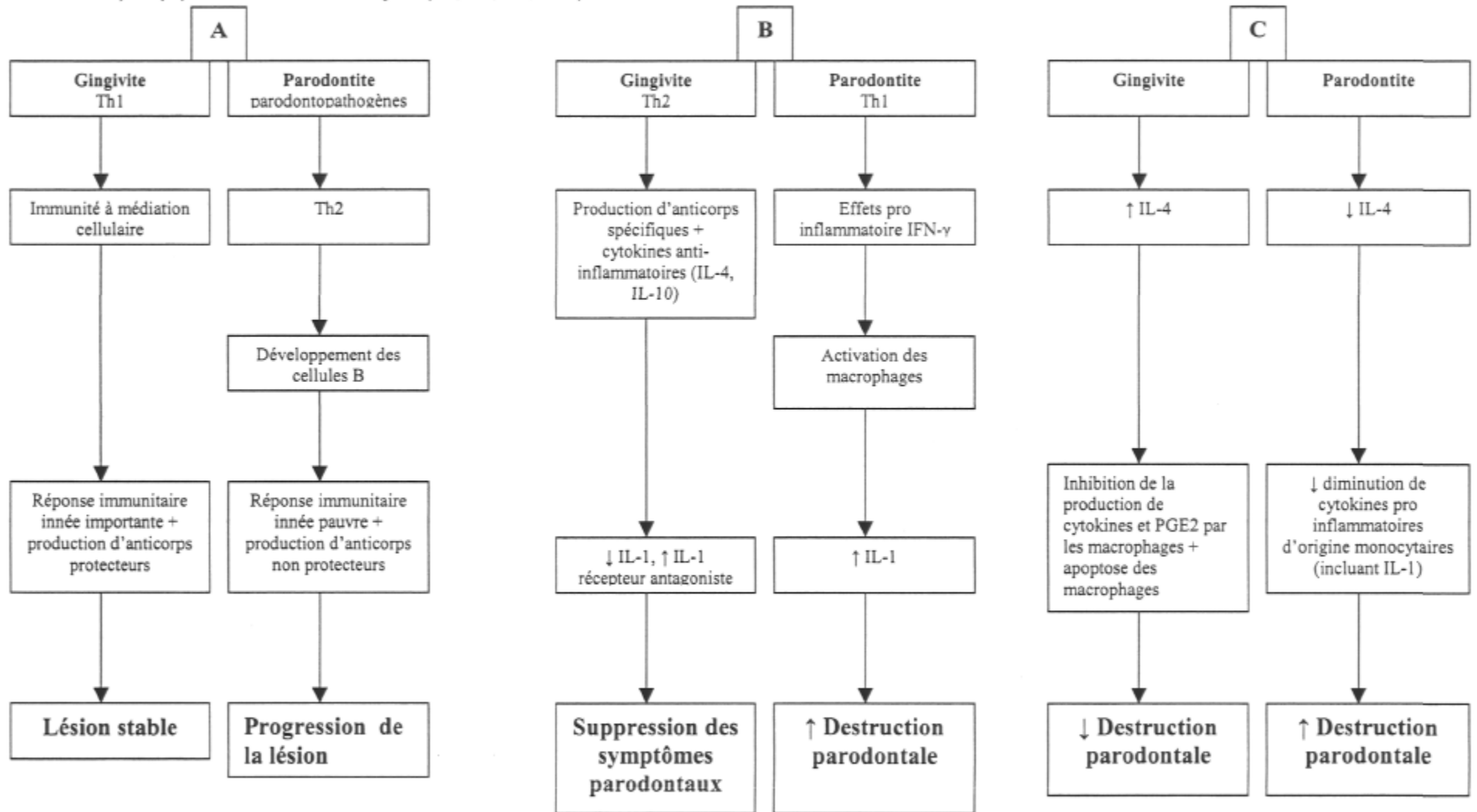
Dans le premier modèle proposé, Seymour et coll (47, 153) propose qu'il se produit une augmentation de la proportion des cellules B au cours de la parodontite suite à un changement dans l'infiltrat inflammatoire lymphocytaire, où prédominent les lymphocytes T. La progression de la maladie parodontale pourrait impliquer une réponse dans laquelle les cellules Th2 prédomineraient et où les lymphocytes T produisent alors des cytokines nécessaires à la différenciation et à la prolifération des cellules B. Les cellules T seraient alors responsables de l'activation polyclonale des cellules B, de la production d'un niveau élevé d'anticorps non protecteurs et de la production continue d'IL-1 par ces mêmes cellules. Ces auteurs proposent également que la non susceptibilité à la destruction parodontale pourrait impliquer une réponse dominée par les cellules Th1, entraînant l'activation des lymphocytes T (immunité à médiation cellulaire), l'augmentation du taux des IFN- $\gamma$  (immunité innée) et, si nécessaire, la production d'anticorps protecteurs.

Dans le deuxième modèle proposé, Ebersole et Taubman (37, 47), proposent que les cellules Th2 annuleraient les symptômes de la maladie parodontale alors que les cellules Th1 seraient à l'origine de la maladie. Les cellules Th2 pourraient être protectrices, fournissant leur aide pour la production d'anticorps spécifiques ce qui serait un élément clé de la protection contre la destruction parodontale. En revanche les cellules Th1 et CD8+ seraient destructrices par l'intermédiaire de la production d'IFN- $\gamma$  et de la stimulation potentielle d'IL-1 par les macrophages, conduisant à une destruction osseuse. Les cellules Th1 exerceraient leur effet pro-inflammatoire provoquant une lésion tissulaire. En revanche les lymphocytes Th2 produiraient des cytokines aux fonctions anti-inflammatoires (l'IL-4 et l'IL-10) ce qui diminuent la production d'IL-1 et IL-10 et augmentent la sécrétion des récepteurs antagonistes de l'IL-1 et diminueraient l'effet destructeur des cellules Th1 (47).

Enfin une dernière hypothèse a été soulevée par Dennison et Van Dyke (35, 47). Ces auteurs suggèrent que l'altération de la réponse monocytaire pourrait conduire à un

schéma anormal de la maladie. Cette théorie est basée sur les études montrant que l'IL-4 inhibe la sécrétion par les monocytes des cytokines et de PGE<sub>2</sub> (47). Les macrophages joueraient un rôle central dans la réponse immunitaire face aux bactéries, en agissant comme des cellules présentatrices d'antigènes, et produiraient des cytokines pro-inflammatoires et d'autres médiateurs qui induiraient une réponse antibactérienne par les effecteurs cellulaires et la mort des micro-organismes (47).

Figure 5: Modèles de progression de la parodontite selon (A) Seymour et coll (35, 37, 47, 153) (B) Ebersole et Taubman (35, 37, 47, 153) et (C) Dennison et Van Dyke (35, 37, 47, 153).



### **1.2.5 Modulation de la sévérité de la maladie**

Des études rapportent que le polymorphisme du gène codant pour l'IL-1 est associé à la sévérité et probablement à la susceptibilité à la parodontite. Dans une population caucasienne, non fumeuse, du nord de l'Europe, un pourcentage élevé des individus avec une destruction parodontale sévère fut testé positif pour une des formes alléliques du gène de l'IL-1 $\alpha$  ou  $\beta$  comparativement à la population présentant une forme moins sévère de parodontite. De plus, une des formes alléliques est associée avec une production élevée de l'IL-1 $\beta$  ce qui pourrait expliquer une plus grande susceptibilité chez certains patients (42).

Il a été démontré également que la cigarette est un facteur de risque pour la parodontite chronique. Le nombre de paquets de cigarettes fumées par année est associé à une élévation du risque de parodontite et une augmentation de la sévérité de la maladie chez les fumeurs. Les effets délétères du tabac sur le parodonte seraient dus à une altération de la vascularisation du parodonte, à un effet direct sur la flore microbienne et à une inhibition de la réponse en immunoglobulines (42).

### **1.2.6 L'évaluation parodontale clinique**

#### **1.2.6.1 Le saignement au sondage**

Le saignement au sondage est un signe objectif fiable de l'inflammation gingivale. Bien que fortement influencé par des sondages répétitifs, par l'épaisseur des sondes ou par l'application d'une pression trop élevée. Une absence continue de saignement au sondage est un excellent signe prédictif d'une bonne stabilité parodontale. Toutefois cette variable est considérée comme une mauvaise valeur prédictive de l'activité parodontale lorsque l'on considère chaque site pris individuellement (9).

#### **1.2.6.2 La perte du niveau d'attache clinique et la profondeur de sondage**

L'augmentation de la profondeur de poche (PP) et la perte d'attache clinique (PAC) sont des signes pathognomoniques de la parodontite. Ces deux paramètres cliniques sont des facteurs obligatoires dans le diagnostic, l'évaluation et le suivi de la maladie (127). En pratique générale les cliniciens utilisent une sonde parodontale calibrée pour mesurer la PP, c'est-à-dire la distance entre le bord de la gencive marginale et le fond supposé de la poche au sondage. La PAC est définie comme la distance entre un point de repère fixe

(généralement la jonction amélo-cémentaire) et le fond supposé de la poche au sondage. La PP est une mesure qui représente une approximation clinique de la profondeur de la poche. La présence de plusieurs poches parodontales profondes ne signifie pas nécessairement un risque de progression de la maladie. De même la présence d'une poche profonde ( $\geq 5$  mm) a une faible valeur prédictive et ne signifie pas nécessairement qu'un site montrera une perte d'attache supplémentaire à l'avenir. La PAC est une mesure très importante car elle représente une approximation clinique de la perte de l'attache du tissu conjonctif à la surface de la racine. Par conséquent un changement au niveau de l'attache serait uniquement du à un gain ou à une perte de cette attache et donnerait une bonne indication du degré de destruction parodontale (98, 127).

L'utilisation d'une sonde parodontale présente plusieurs problèmes en terme de sensibilité et de reproductibilité de la mesure. En effet la lecture de la PP obtenue avec la sonde ne correspond pas normalement à la PP histologique car l'instrument pénètre la partie coronaire de la jonction épithéliale. La localisation précise de la pointe de la sonde dépend également de l'inflammation du tissu conjonctif sous jacent. Plus ce dernier est enflammé, moins il offre de résistance au sondage et, donc, l'extrémité de l'instrument se situe au même niveau ou un peu plus apical par rapport au niveau coronaire de l'attache du tissu conjonctif. La disparité entre les mesures dépend également de la technique de sondage, de la force appliquée, de la dimension de la sonde, de l'angle d'insertion de la sonde et de la précision de cette dernière. Toutes ces variables contribuent à une large déviation standard (0,5 à 1,3 mm) dans les résultats du sondage clinique et, par conséquent, rend difficile la détection des petites variations au sondage. En effet certaines études ont rapporté des différences au sondage en moyenne de 1,5 mm entre les examinateurs pour le même site. Cette différence pouvait même aller jusqu'à 2,1 mm. Enfin il est important de noter que la mesure de la PP ainsi que la PAC ne fournit aucune information sur l'état d'activité de la maladie (9).

### **1.2.6.3 La perte du niveau osseux**

Le niveau osseux est la conséquence d'antécédents de parodontite, alors que les changements aperçus au niveau des tissus mous reflètent les conditions inflammatoires présentes. Toutefois le degré de perte osseuse n'est pas nécessairement relié à la profondeur de la poche parodontale (9).

Dans une étude réalisée au Sri Lanka sur une population ne bénéficiant pas d'hygiène buccale ni de soins dentaires, Loë et coll (100) trouvèrent que le taux de perte osseuse était en moyenne de 0,2 mm par an au niveau des surfaces buccales et environ 0,3 mm au niveau proximal lorsque les parodontites progressaient en absence de traitement. Ce taux de progression de la perte osseuse variait avec le type de parodontite (101).

La destruction parodontale s'effectue de manière épisodique ou intermittente c'est-à-dire qu'elle comporte des périodes pendant lesquelles la maladie est active et d'autres où elle est inactive. Cette période destructive se traduit par un approfondissement de la poche parodontale et indique une perte de collagène et d'os alvéolaire (9).

#### **1.2.6.4 La suppuration**

Un exsudat purulent est considéré comme une indication à la hausse des neutrophiles dans la composition du liquide crévulaire. En présence d'une gingivite, la formation de pus cliniquement détectable est un phénomène plutôt inhabituel. Lors d'une parodontite, si la charge bactérienne s'accroît, une proportion importante de neutrophiles pénètre dans la poche parodontale en réponse à une flore sous-gingivale florissante. Si ce liquide crévulaire enrichi en neutrophiles ne peut s'évacuer dans la cavité buccale, on assiste alors à une accumulation cliniquement détectable par une simple pression digitale sur la paroi gingivale. L'association entre la présence d'une suppuration et la progression de la parodontite fut soulevée, et très tôt fut l'objet de nombreuses études. Il en ressort que la présence d'un exsudat purulent au niveau des sites atteints de parodontite est faible, (de l'ordre de 3% à 5%) et qu'il ne représente pas un bon indicateur de la progression de la parodontite (9).

#### **1.2.7 Les marqueurs biochimiques de la destruction parodontale**

##### **1.2.7.1 Les cytokines et les paramètres cliniques**

Les cytokines sont des médiateurs moléculaires qui régulent directement l'inflammation et le processus de cicatrisation. Le terme cytokine signifie « protéine cellulaire » et il est réservé aux molécules qui assurent la transmission de l'information d'une cellule à une autre. Parmi les cytokines nous distinguons les interleukines, lesquelles portent des messages ou des instructions complexes et détaillées entre les leucocytes, c'est-à-dire la lignée blanche des cellules sanguines (notamment les cellules du système immunitaire).



En plus des interleukines, les cytokines comprennent également des facteurs de croissance, des chémokines ou encore des interférons. Toutes ces protéines activent les cellules cibles en se fixant sur des récepteurs spécifiques des membranes cellulaires. Souvent les cytokines inflammatoires déclenchent la synthèse ou la sécrétion '*de novo*' d'enzymes spécifiques, de lipides, d'amines bio actives ou encore d'intermédiaires oxygénés actifs qui servent de molécules effectrices. Les principales cytokines que nous rencontrons sont décrites dans le tableau 3. Nous ne décrivons que les plus importantes.

**L'interleukine 1 (IL-1):** elle existe sous deux formes, l'IL-1 $\alpha$  et l'IL-1 $\beta$ . Lorsqu'elle est sécrétée en quantité adéquate, elle permet la mise en place d'une réaction immunitaire protectrice en activant les lymphocytes (125). Les concentrations tissulaires et créviculaire des patients souffrant de parodontites sévères (surtout en période d'activité) sont plus élevées que celles des sujets souffrant de parodontites localisées ou de gingivites stables (71). De plus, la concentration d'IL-1 $\beta$  dans le fluide gingival diminue après une thérapie parodontale (113). Les PMNs sanguins stimulés par des bactéries parodontopathogènes produisent plutôt des inhibiteurs de l'IL-1 que l'IL-1 elle-même, jouant ainsi un rôle de protection des PMNs puisqu'une trop forte concentration d'IL-1 est délétère pour les tissus parodontaux (179). Les études réalisées chez le rat, soumis à une parodontite expérimentale et à l'administration d'IL-1, ont démontré une importante résorption osseuse (84).

**Le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- $\alpha$ ):** l'IL-1 et le TNF- $\alpha$  stimulent la production de collagénases par les fibroblastes (117). Le TNF- $\alpha$  a été détecté chez les patients atteints de parodontites à des concentrations représentant 10% celles de l'IL-1 $\beta$  produite par les macrophages gingivaux enflammés (125, 145).

**L'interleukine 4 (IL-4):** elle n'est retrouvée que chez les patients souffrant de parodontites et induit, à forte concentration, la fibrose du tissu conjonctif (111). L'IL-4, produite par les lymphocytes Th2, inhibe la prolifération des lymphocytes Th1 (125). Cette interleukine possède plutôt un rôle de régulateur de la production d'IL-1 entraînant ainsi une protection des tissus parodontaux contre les effets de trop fortes concentrations d'IL-1 (111).

**L'interleukine 6 (IL-6):** elle a été retrouvée en grande quantité au cours des parodontites réfractaires (73). Le fluide gingival des sites actifs contient plus d'IL-6 que les sites non actifs (125). Enfin, l'IL-1 $\beta$  induit la production d'IL-6 par les fibroblastes gingivaux (29).

**L'interleukine 8 (IL-8):** elle a été détectée dans le fluide gingival des patients atteints de parodontite (125). On la retrouve également dans l'épithélium de jonction et sulculaire à proximité des microorganismes, ce qui lui confère un rôle de chimiotactisme pour les PMNs dans ces tissus (168). Plusieurs parodontopathogènes, dont notamment *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* ou encore *T. denticola*, stimulent la production d'IL-6 et d'IL-8 par les fibroblastes humains (142).

**L'interleukine 10 (IL-10):** elle est produite par les lymphocytes T, les lymphocytes B et les macrophages. Son rôle est crucial car elle possède la faculté de réduire la progression des lésions parodontales (125). De plus, elle inhibe la synthèse des métalloprotéinases par les fibroblastes et les macrophages et accélère celle des inhibiteurs des métalloprotéinases (125). Elle joue donc un rôle protecteur au cours des parodontites (125).

**L'interleukine 12 (IL-12):** elle est synthétisée par les macrophages, les PMNs, les kératinocytes et les cellules de Langherans et elle potentialise la réaction inflammatoire (125).

**Le facteur de croissance  $\beta$  (TGF  $\beta$ ):** il possède des propriétés puissamment inflammatoires (46). En effet, le TGF  $\beta$  inhibe la synthèse des métalloprotéinases par les fibroblastes et les macrophages et accélère celle des inhibiteurs des métalloprotéinases (125).

#### **1.2.7.2 Les métalloprotéinases matricielles (MMPs)**

Les MMPs appartiennent à la famille des enzymes protéolytiques qui dégradent les molécules de la matrice extracellulaire tels que le collagène, la gélatine et l'élastine. Ces enzymes sont produites par les cellules de l'hôte et non par les bactéries. Il existe plusieurs types de MMPs. Les plus importantes MMPs dans les cas de parodontites sont les collagénases interstitielles (MMP-1, 8 et 13), les gélatinases (MMP-2 et 9) et les stromelysines (MMP-3, 10 et 11) (125). Ces molécules sont sous le contrôle d'inhibiteurs tissulaires de MMPs (TIMPs) retrouvés dans la plupart des tissus et fluides de l'organisme (125). Il a été établi que le traitement anti-microbien des parodontites élève

le taux des TIMPs dans le fluide gingival, suggérant ainsi leur rôle dans la pathogénie des parodontites (139). Il a également été montré que les cytokines et les prostaglandines sont capables d'induire la synthèse des MMPs par les macrophages (60).

L'intensité des destructions tissulaires du parodonte dépend de l'activité des collagénases (135). Les tissus conjonctifs parodontaux contiennent une quantité de pro-collagénases (forme latente) qui ne sont activées que dans certaines conditions pathologiques (171). Les macrophages et les fibroblastes, cellules productrices de MMPs et TIMPs, sont localisés près des vaisseaux sanguins des tissus en cours de destruction (125). La quantité de collagénases actives retrouvée dans le fluide gingival des patients atteints de parodontites est beaucoup plus importante que celle retrouvée dans celui des sujets sains (172). En revanche, le taux de TIMPs n'est important que dans les sites sains ou assainis après traitement parodontal (90). De plus lorsque les lésions parodontales sont en phase inactive de destruction, les gènes qui codent les MMPs sont inactifs alors que les gènes qui codent la synthèse de collagène et des TIMPs sont actifs (90). Lorsque les lésions sont actives, la situation est inversée : les gènes codant pour la synthèse des MMPs sont actifs alors que ceux codant pour la synthèse de collagène et des TIMPs sont inactifs (125).

**Tableau 3: Caractéristiques des principales cytokines**

Interleukines	Cellule principale de sécrétion	Cellules de sécrétion	Fonctions	Caractéristiques
IL-1 (IL-1 $\alpha$ ; IL-1 $\beta$ )	Monocytes/macrophages	PMNs Fibroblastes Cell. épithéliales Cell. endothéliales Ostéoblastes Lymphocytes B	<ul style="list-style-type: none"> <li>- stimule expression des molécules d'adhésion</li> <li>- stimule expression des chémokines</li> <li>- stimule la production de PGE<sub>2</sub></li> <li>- augmente la résorption osseuse</li> <li>- induit l'expression des MMPs</li> <li>- stimule l'apoptose des cellules productrices de la matrice</li> <li>- prolifération et différenciation des cellules T</li> </ul>	<p><b>Pro inflammatoire</b></p> <p>Résorption osseuse</p> <p>Destruction du Tissu Conjonctif Limitation réparation du parodonte</p>
IL-2	Lymphocytes Th1	Lymphocytes T Lymphocytes B Monocytes	<ul style="list-style-type: none"> <li>- prolifération et différenciation des cellules T</li> </ul>	Anti-inflammatoire
IL-4	Lymphocytes Th		<ul style="list-style-type: none"> <li>- active des lymphocytes B</li> <li>- favorise différenciation des lymphocytes B</li> <li>- inactive la sécrétion de médiateurs de l'inflammation</li> </ul>	Anti-inflammatoire
IL-5	Lymphocytes Th2		<ul style="list-style-type: none"> <li>- active les lymphocytes B</li> </ul>	Anti-inflammatoire
IL-6	Lymphocytes	Fibroblastes Monocytes/macrophages (LPS ; IL-1 ; TNF- $\alpha$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>- active les lymphocytes B</li> <li>- favorise la production anticorps non spécifiques et d'IL-1</li> <li>- augmente la résorption osseuse</li> </ul>	<b>Pro inflammatoire</b>
IL-10				Anti-inflammatoire
Chémokine-8	Monocytes	PMNs Fibroblastes Cell. endothéliales Kératinocytes	<ul style="list-style-type: none"> <li>- stimulation et chimiotaxie des PMNs</li> </ul>	<b>Pro inflammatoire</b>
TNF- $\alpha$	Monocytes/macrophages	Fibroblastes Kératinocytes Cell. endothéliales Lymphocytes	<ul style="list-style-type: none"> <li>- même activité biologique que l'IL-1</li> <li>- effet synergique avec l'IL-1</li> </ul>	<b>Pro inflammatoire</b>
IFN- $\gamma$	Lymphocytes Th1		<ul style="list-style-type: none"> <li>- active les macrophages</li> <li>- augmente l'expression des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité</li> </ul>	

En conclusion, au cours des parodontites, on assiste à une diminution de la synthèse de collagène et à une augmentation de sa destruction, se traduisant cliniquement par des pertes d'attache (125).

### **1.2.7.3 Les prostaglandines**

Les prostaglandines (PG) sont des métabolites de l'acide arachidonique générés par les cyclooxygénases COX-1 et COX-2. L'acide arachidonique est un acide gras poly insaturé, composé de 20 atomes de carbones, retrouvé dans les membranes plasmiques de la plupart des cellules. Dans les tissus parodontaux, les cellules monocytaires et les fibroblastes semblent être la principale source de PGE<sub>2</sub> (130). La production de COX-2 est stimulée par l'IL-1 $\beta$ , le TNF- $\alpha$  et les LPS bactériens et semble être responsable de la production de PGE<sub>2</sub>. En effet l'IL-1 $\beta$  et le TNF- $\alpha$  stimulent la libération de PGE<sub>2</sub> pour amplifier le signal de la PGE<sub>2</sub> associée à l'inflammation. Elle induit une augmentation de la perméabilité vasculaire et une vasodilatation entraînant l'apparition de rougeur et d'œdème (130). Les premières cellules responsables de la production de PGE<sub>2</sub> au niveau du parodonte sont les fibroblastes et les macrophages. Son niveau de base ou constitutif semble plus élevé au niveau des sites présentant une inflammation et une perte d'attache. En effet la PGE<sub>2</sub> est un élément inducteur puissant de la sécrétion de MMPs par les monocytes et les fibroblastes ce qui déclenche la destruction du tissu conjonctif. Facilement détectée dans le liquide crévicaire, son niveau augmente de 2 à 3 fois lors d'une gingivite ou d'une parodontite par rapport à un individu sain et ce même niveau augmente de 5 à 6 fois pendant les périodes d'activité de la maladie parodontale. Son niveau augmente avant le changement de la perte d'attache et peut être utilisé comme un test de dépistage pour prédire la future perte d'attache.

Harrell et Stein (59) ont décrit également un effet bi phasique de la PGE<sub>2</sub> sur la synthèse des immunoglobulines. D'après ces auteurs un faible niveau de sécrétion de PGE<sub>2</sub> aurait tendance à augmenter la synthèse et le changement de la classe d'immunoglobuline, alors qu'un niveau élevé aurait un effet suppresseur. Ce phénomène s'expliquerait par le fait que la PGE<sub>2</sub> se fixe sur un récepteur membranaire particulier, lequel possède sept domaines transmembranaires. Une fois la PGE<sub>2</sub> couplée à son récepteur, le mécanisme enclenché aurait pour effet d'augmenter les niveaux d'AMPc qui est un signal

habituellement requis pour une activation et une transcription optimale de protéines cellulaires.

La PGE<sub>2</sub> apparaît en partie responsable de la perte osseuse associée à la parodontite. Elle agit de façon synergique avec l'IL-1 et le TNF- $\alpha$  pour augmenter les effets de ces molécules. Les études *in vitro* ont démontré que la perte osseuse associée à plusieurs parodontopathogènes était en partie inhibée par la synthèse d'inhibiteurs des prostaglandines (133). L'utilisation d'agents anti-inflammatoires non stéroïdiens comme inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines chez un sujet atteint de parodontite avancée montrait une perte osseuse significativement moins importante comparée à un placebo (133). La PGE<sub>2</sub> est un bon marqueur de l'activité et de la sévérité de la maladie parodontale chez l'humain. Bien que son utilisation soit complexe, il semble qu'une quantité estimée à 300 ng de PGE<sub>2</sub>/mL de liquide créviculaire reflèterait une activité de la maladie et se traduirait cliniquement par une perte d'attache estimée entre 0,5 et 1 mm par an. De même la quantité de PGE<sub>2</sub> relâchée par les monocytes de patients atteints de parodontite agressive est plus importante que celle retrouvée chez des patients avec peu ou pas de destruction parodontale (130).

### **1.3 Les conséquences systémiques de la parodontite chronique**

L'impact potentiel de plusieurs désordres systémiques sur le parodonte est actuellement bien documenté et plusieurs évidences suggèrent que les infections parodontales peuvent significativement augmenter le risque de certaines maladies systémiques ou bien altérer certaines conditions systémiques (114). Parmi ces conditions nous retrouvons notamment la pneumonie d'aspiration (165), les maladies cardio-vasculaires (107), les accouchements prématurés et le faible poids à la naissance (133).

#### **1.3.1 La pneumonie d'aspiration**

Au cours des dix dernières années plusieurs chercheurs se sont attardés sur la relation possible entre les maladies parodontales et les maladies systémiques, dont les maladies pulmonaires obstructives chroniques. Toutefois les chercheurs ont clairement fait remarquer que la littérature dans ce domaine manquait de données scientifiques (44). Après avoir effectué une revue systématique et structurée de la littérature, seules deux études majeures, une transversale et l'autre longitudinale, se sont avérées pertinentes.

Après une analyse multivariée bien contrôlée, les auteurs rapportent un rapport de cotes compris entre 1,8 et 4,5 (avec un intervalle de confiance à 95%) en faveur d'une association entre les parodontites et les maladies pulmonaires obstructives chroniques. Ce rapport de cotes est du même ordre de grandeur que ceux rapportés pour une association entre les maladies parodontales et les autres désordres systémiques, en particulier les maladies cardiovasculaires. Bien que ces études présentent des similitudes, leur nombre est trop peu important pour en tirer des conclusions définitives (136) ce qui rend donc cette relation entre les maladies respiratoires et parodontales très controversée (165).

L'étude transversale par définition ne montre aucune relation de temporalité, à savoir si la maladie parodontale existait avant la maladie respiratoire, ce qui est essentiel pour établir une relation de causalité (136, 146). Cette relation est bien démontrée dans l'étude longitudinale.

Une association entre une parodontite préexistante et une infection respiratoire est biologiquement possible et elle est supportée par des évidences expérimentales. L'aspiration du contenu oropharyngé, en particulier des morceaux de nourriture et de salive chargés de bactéries, phénomène habituel chez les personnes âgées et en perte d'autonomie, peut constituer un lien important entre les parodontites et les désordres respiratoires. Des concentrations importantes de bactéries peuvent être retrouvées dans la salive et des espèces bactériennes d'origine buccale peuvent être retrouvées dans les poumons de patients atteints de désordres pulmonaires chroniques (165).

Des études d'intervention ont montré qu'en réduisant la charge bactérienne de la cavité buccale à l'aide de la chlorhexidine, de la bétadine ou tout simplement en améliorant l'hygiène bucco-dentaire, on pouvait réduire ou atténuer les risques de contracter une maladie respiratoire (136).

À la lumière de ces études, quelques mécanismes pathogéniques reliant la pneumonie d'aspiration et la maladie parodontale ont été proposés. Les parodontopathogènes qui atteignent le poumon peuvent se lier aux cellules épithéliales respiratoires et ainsi augmenter l'adhérence et la colonisation par les pathogènes respiratoires mais également activer ces mêmes cellules épithéliales à produire et sécréter de grandes quantités de médiateurs de l'inflammation (136, 146). Ces médiateurs favorisent la formation d'un infiltrat inflammatoire comportant principalement des macrophages, des lymphocytes T,

des neutrophiles et des lymphocytes cytotoxiques CD8<sup>+</sup>. Dans ces conditions, l'épithélium respiratoire et les cellules inflammatoires vont continuer à produire des médiateurs (leukotriènes B<sub>4</sub>, TNF- α, IL-6, IL-8) qui entretiendront l'inflammation. De même les cellules inflammatoires sont à l'origine de la production d'une grande quantité d'enzymes telles que l'élastase et les MMPs qui dégraderont l'élastine et le tissu conjonctif du poumon (136).

Lorsque nous considérons toutes ces évidences, il est probable qu'il existe une association entre les parodontites et le risque de développer une maladie respiratoire. Toutefois cette association doit être clairement établie. Actuellement la force de cette association apparaît trop faible et le rôle causal des parodontites reste à prouver (136).

### **1.3.2 Les maladies cardio-vasculaires**

Les facteurs de risque majoritairement reconnus tels le diabète, la dyslipidémie, l'hypertension, le tabagisme, n'expliquent pas la présence d'athérosclérose coronarienne chez de nombreux patients. Chez ces individus, il a été suggéré qu'une infection localisée provoquant une réaction inflammatoire chronique serait à l'origine de pathologies cardiaques (116, 128). De nombreuses études transversales, longitudinales (127, (12) ont établi un lien significatif, et ce après un ajustement des autres facteurs de risque connus, entre le niveau d'hygiène bucco-dentaire des patients et les maladies cardio-vasculaires. Les patients ayant une mauvaise hygiène bucco-dentaire ont deux fois plus de risque de développer une maladie coronarienne (12). Les sujets avec une perte osseuse supérieure à 20% ont 50% de chances de plus de développer des troubles coronariens, et ceux avec une profondeur de poches supérieure à 3 mm affectant au moins la moitié des dents présentent un risque triple de développer de tels troubles (12).

L'augmentation de la viscosité sanguine est souvent à l'origine de pathologies cardiaques car cette anomalie est fréquemment la source de formation d'un thrombus. Le fibrinogène, un précurseur de la fibrine, est probablement le facteur le plus important dans l'initiation de cette hyper coagulation car l'élévation de son niveau plasmatique entraîne l'augmentation de la viscosité sanguine. Or les patients atteints de parodontite se distinguent par une élévation significative du niveau de fibrinogène circulante (34).



Plusieurs mécanismes biologiques ont été proposés pour expliquer l'influence que la maladie parodontale pourrait avoir sur les maladies cardio-vasculaires. Dans un modèle animal, les bactéries à Gram négatif et le LPS entraînent des changements identiques à ceux observés lors de la formation d'une plaque d'athérome, caractérisée par une infiltration de cellules inflammatoires dans le mur artériel, une prolifération des muscles lisses et une coagulation intra vasculaire (58). Très tôt lors de la formation de cette plaque, les monocytes circulants adhèrent à l'endothélium vasculaire par l'intermédiaire de molécules d'adhésion situées à la surface des cellules endothéliales. Elles comprennent notamment les ICAM-1, les VACM-1 et les ELAM-1. Ces molécules d'adhésion sont surexprimées par de nombreux facteurs, tels que le LPS, les prostaglandines et les cytokines pro inflammatoires (82). Une fois à l'intérieur de la paroi artérielle, les monocytes se transforment en macrophages et sécrètent des molécules pro inflammatoires telles que l'IL-1, le TNF- $\alpha$  et des PGE<sub>2</sub> ce qui favoriserait la propagation de la plaque d'athérome (106). Tous les individus ne présentent pas la même susceptibilité à la maladie parodontale. Les patients présentant une réponse inflammatoire exubérante ont souvent un phénotype de monocytes/macrophages hyper inflammatoire. Les monocytes et les macrophages de ces patients sécrètent significativement plus de médiateurs pro inflammatoires (IL-1, TNF- $\alpha$  et PGE<sub>2</sub>) en réponse au LPS bactérien (13). Les bactéries buccales telles que *S. sanguis* et *P. gingivalis* peuvent jouer un rôle dans la formation d'une thrombose en favorisant l'agrégation plaquettaire (62). Il a été montré de plus que *P. gingivalis* possède plusieurs propriétés qui pourraient jouer un rôle dans les maladies cardiovasculaires, notamment, celles d'oxyder les médiateurs des lipoprotéines de faible densité, de former les 'foam cell' provoquant la rupture de la plaque d'athérosclérose (87). Lors d'une maladie parodontale, l'hôte est en contact permanent avec des parodontopathogènes et les produits de leur métabolisme. Cette bactériémie persistante initie une réponse de la part de l'hôte qui peut être à l'origine de la modification de la coagulation, de la perte d'intégrité de l'endothélium vasculaire et de la fonction plaquettaire (127).

En conclusion une infection parodontale peut contribuer à la formation de pathologies athéromateuses ou thromboemboliques consécutives à une stimulation répétée de

l'endothélium vasculaire par les bactéries, le LPS et les cytokines pro inflammatoires (114).

### **1.3.3 L'accouchement prématuré et le faible poids à la naissance**

#### **1.3.3.1 Définitions et épidémiologie**

L'Organisation Mondiale de la Santé définit les enfants prématurés et de faible poids en fonction du nombre de semaine de gestation et du poids à la naissance (132). Elle distingue plus précisément:

- les enfants de faible poids : poids à la naissance inférieur à 2500 g
- les enfants de très faible poids : poids à la naissance inférieur à 1500 g
- les enfants d'un extrême faible poids : poids à la naissance inférieur à 1000 g
- les prématurés : nés avant 37 semaines de gestation
- les grand prématurés : nés avant 32 semaines de gestation

Actuellement les accouchements prématurés représentent un problème obstétrique et socio-économique important en santé publique. La communauté scientifique estime à 11% le nombre des grossesses qui se terminent prématurément aux États-Unis (11, 133). Ces accouchements prématurés sont responsables de 75% de la mortalité périnatale, de la moitié de la morbidité neurologique mais également de désordres chroniques (syndrome de détresse respiratoire, des paralysies faciales, des pathologies cardiaques, d'épilepsie, de cécité et de sévères problèmes d'apprentissage) (4, 149).

Bien que nous ayons assisté à une diminution de 47% du taux de mortalité infantile entre 1965 et 1980 (152), pour atteindre un niveau de 13.1 pour 1000 enfants nés vivants, ce taux n'a pas été amélioré durant les dernières décennies, malgré l'évolution et l'amélioration des soins périnataux prodigués aux femmes enceintes et aux nouveau-nés (133). Aux États-Unis, environ une naissance sur dix est une naissance prématurée avec un bébé de faible poids. Elle est généralement la conséquence directe d'un travail prématuré ou d'une rupture prématurée des membranes. Plus de 60% de la mortalité infantile, chez les enfants sans défauts congénitaux ou anatomiques, est attribuée à des enfants prématurés ou de faible poids (133).

Au Canada, le taux de prématurité a légèrement augmenté au cours des dernières années, passant de 6,3%, entre 1981 et 1983 à 6,8%, entre 1992 et 1994. Ce taux de prématurité est en hausse depuis 15 ans et estimé à 7,3% en 1997 (Voir tableau 4) (161).

**Tableau 4: Taux de prématurité au Canada (exception de l'Ontario) et aux États-Unis, 1990-1995 (161)**

année	Canada (sauf l'Ontario) <sup>1</sup>	Toutes les races	États-Unis	
			Race blanche	Race noire
1990 <sup>2</sup>	6,6	10,6	8,9	18,9
1991	6,6	10,8	9,1	18,8
1992	6,7	10,7	9,1	18,4
1993	6,6	11,0	9,5	18,5
1994	6,8	11,0	9,6	18,1
1995	7,1	11,0	9,7	17,7

(1) La province de l'Ontario a été exclue parce que la qualité des données posait un problème

(2) Les données de 1990 ne tiennent pas compte de Terre-neuve

Il a été suggéré que l'incapacité des systèmes de soins de santé à diminuer cet événement était probablement liée au fait que tous les facteurs reliés aux naissances prématurées n'ont pas encore été identifiés (134).

### **1.3.3.2 Facteurs de risque connus pour l'accouchement prématuré et le faible poids à la naissance**

La première cause des accouchements prématurés et du faible poids à la naissance est le travail prématuré et/ou la rupture prématurée des membranes. Les autres facteurs de risque associés aux accouchements prématurés incluent l'âge maternel 'élevé' (>34-35 ans) ou 'faible' (< 17 ans), la race (les afro-américaines présentent un risque presque deux fois supérieur à celui des caucasiennes et des hispaniques), le faible niveau socio-économique ou le faible niveau d'éducation (<12 ans), le statut marital, les soins prénataux inadéquats, l'usage de drogues, d'alcool et de tabac, l'hypertension, les infections du tractus génito-urinaire, le diabète et les grossesses multiples, une première maternité, un nouveau-né féminin, une faible stature maternelle ou un faible gain de poids lors de la gestation, une infection fœtale et/ou une histoire de maladie transmise sexuellement et enfin une variété de désordres métaboliques et génétiques (poly

hydramnios, pré éclampsie, malformations). De façon surprenante et en considérant tous les facteurs de risque traditionnels, près de 25% des cas de naissances prématurées semblent se produire sans facteurs de risque connus (tableau 5) (27, 38, 65, 69, 132, 134).

**Tableau 5: Facteurs de risque connus pour les naissances prématurées (27, 38, 65, 69, 132, 134)**

Caractéristiques générales	Facteurs médicaux	Paramètres infectieux
- Âge de la mère	- Soins prénataux	- Infections du tractus génito-urinaire
- Tabac, drogue	- Diabète	( <i>Gardnerella sp</i> , <i>Listeria sp</i> ,
- Alcool	- Faible stature maternelle	<i>Staphylococcus sp</i> , <i>Streptococcus sp...</i> )
- Parité	- Hypertension	- Maladie transmise sexuellement
- Race	- Désordres métaboliques	(VIH, Chlamydia, Uréaplasma,
- Niveau social économique	- Désordres génétiques	infection à <i>Trichomonas</i> , Herpès génital, Gonorrhée...)
- Niveau d'éducation		
- Statut marital		

### 1.3.3.3 Mécanismes biologiques de la naissance prématurée

Avant de pouvoir expliquer les mécanismes qui sont à la base des naissances prématurées, il est important de connaître la physiologie de la naissance à terme.

#### 1.3.3.3.1 Accouchement physiologique

Sur le plan physiologique, au terme de la grossesse, le travail est caractérisé par une coordination des contractions utérines conduisant à la dilatation cervicale et finalement à l'expulsion du fœtus. Le travail et la rupture des membranes ont lieu après l'initiation des contractions (176). Sur le plan biologique, nous distinguons une phase hormonale et une phase moléculaire.

#### 1.3.3.3.2 La phase hormonale

Les mécanismes hormonaux qui se produisent au cours de l'accouchement normal ne sont pas encore entièrement élucidés mais l'oxytocine est l'un des agents les plus probables de stimulation des contractions utérines. L'augmentation du nombre des récepteurs de l'oxytocine pendant le travail, associée à la dilatation du col et du myomètre, initie un réflexe neuronal vers les glandes pituitaire et neuro-hypophysaire qui

en retour induit la production d'oxytocine (mécanisme de rétroaction positif). La membrane déciduale présenterait également la faculté de produire de l'oxytocine (176).

#### **1.3.3.3 La phase moléculaire**

L'évènement le plus précocement identifié, au cours des accouchements prématurés, est l'augmentation de la biodisponibilité de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  et la concentration des récepteurs de l'oxytocine. Ce dernier phénomène peut être stimulé par l'augmentation du niveau des prostanoïdes et possiblement des  $\text{PGE}_2$  (176). L'acide coagulation est le précurseur obligatoire de la synthèse des prostanoïdes. Sa concentration dans le liquide amniotique augmente lors d'un travail spontané. Les études convergent pour affirmer que les prostanoïdes jouent un rôle crucial dans l'initiation du travail (50, 143, 176). La  $\text{PGE}_2$  notamment peut être utilisée pour induire ce travail (143, 176). Les études ont également montré que la  $\text{PGE}_2$  provoquait le travail ou l'avortement lorsqu'elle était injectée dans le liquide amniotique.

L'unité fœto-placentaire contient de l'acide coagulation sous une forme estérifiée avec les phospholipides membranaires. Les membranes de l'unité fœto-placentaire contiennent également des phospholipases  $A_2$ , lesquelles permettent l'hydrolyse de l'acide coagulation, dont la libération est nécessaire à la synthèse des prostanoïdes (176). Les sources bactériennes de phospholipases  $A_2$  pourraient avoir un rôle significatif dans l'initiation du travail prématuré (119, 176). Ainsi on se rend compte que tous les moyens qui permettraient de favoriser la synthèse et donc l'augmentation de la concentration des prostaglandines seraient capables de stimuler le travail lors de la grossesse et il est également connu qu'en présence d'une infection, la production des prostaglandines est augmentée (98).

#### **1.3.3.4 Pathogénie**

Actuellement de nombreuses évidences permettent de rapporter un lien entre une infection maternelle et les naissances prématurées. Les études montrent que les infections du tractus génito-urinaire, encore appelées vaginites bactériennes, et les médiateurs de l'inflammation issus de cette infection jouent un rôle important dans la pathogénèse des naissances prématurées et des bébés de faible poids (36, 49, 50, 64-66, 69, 120, 133, 143, 176). La vaginite bactérienne est une infection à Gram négatif à

prédominance anaérobie. Elle est généralement diagnostiquée à partir de signes et de symptômes cliniques. Sur le plan microbiologique, nous assistons à l'apparition d'une flore anaérobie caractérisée par des espèces facultatives telles que *Gardenerella vaginalis*, *Mobiluncus curtisii*, *Prevotella bivia* et *Bacteroides ureolyticus* au dépend de la flore saprophyte, fortement dominée par la présence de *Lactobacillus sp* (66, 134). L'infection progresse du vagin vers le col et entraîne une inflammation des membranes materno-fœtales et peut s'étendre à l'ensemble de ces membranes. Les microorganismes apparaissent alors dans le compartiment du fluide amniotique, en contact avec le poumon du fœtus et/ou atteignent les tissus placentaires et exposent le fœtus à l'infection par l'intermédiaire de la circulation sanguine (69, 134).

Étant donné la relation étroite entre l'inflammation et l'infection, il semble probable que l'altération du niveau des médiateurs de l'inflammation résultant de la réponse de l'hôte à un agent infectieux représenterait un mécanisme reliant les naissances prématurées et l'infection (176). Ainsi tous les mécanismes infectieux qui entraîneraient, aux différents niveaux de cette cascade moléculaire, l'augmentation du niveau des prostaglandines favoriseraient donc le travail prématuré. D'ailleurs la concentration sérique des prostaglandines augmente fortement lorsque la maladie parodontale progresse (98).

#### **1.3.3.3.5 Mécanismes infectieux et travail prématuré**

Williams et coll (176) rapportent que les PMNs et plusieurs bactéries à Gram négatif produisent des phospholipases  $A_2$  qui pourraient hydrolyser l'acide coagulation estérifié. Mikamo et coll (119) ont montré que certaines bactéries à Gram négatif stimulaient le métabolisme des phospholipides de deux façons, soit à partir du largage des phospholipases  $A_2$ , présentes dans les lysosomes bactériens, soit par l'activité des endotoxines bactériennes qui stimulent les phospholipases  $A_2$  de l'endomètre. Cette stimulation provoque, dans les deux cas, la libération de l'acide coagulation (voir figure 6).

Bennett et coll (14) ont montré que les produits bactériens provoquent chez le rat une mise à bas prématurée et de faible poids et ce possiblement à cause de l'augmentation locale de la biosynthèse des métabolites des prostaglandines  $F_{2\alpha}$ . Gibbs et coll (50) rapportent que les produits bactériens, notamment les LPS dans le cas d'une infection à Gram négatif ou le peptidoglycane dans le cas d'une infection à Gram positif, peuvent

stimuler la production des prostaglandines à la fois par les macrophages, l'amnios et la membrane déciduale. Ils rapportent également que les effets des produits bactériens sur cette production de prostaglandines sont fortement dépendants de la dose qui peut même parfois être inhibitrice. Enfin ils précisent que la concentration de LPS requise pour induire la production de prostaglandines par les cellules amniotiques est rarement présente dans le liquide amniotique.

Keelan et coll (81) ont mis en évidence, lors d'une étude *in vivo*, que les femmes qui accouchaient prématurément ou pas présentaient des niveaux élevés d'IL-1 $\beta$ , d'IL-6 et d'IL-8 au niveau amniotique. En présence d'une infection intra-utérine et d'un accouchement prématuré, seule la concentration d'IL-1 $\beta$  était significativement augmentée dans le liquide amniotique. Dans une étude chez la souris, Hirsch et coll (67) montrent, après implantation d'un agent infectieux chez un groupe contrôle, que le taux sérique des cytokines inflammatoires IL-1 $\beta$ , IL-1 $\alpha$  et IL-6 devenait 60 fois supérieur à celui du groupe témoin. Ils ont aussi montré que le taux de TNF- $\alpha$  augmentait seulement de 3 à 5 fois. Pour ces auteurs, le TNF- $\alpha$  joue un rôle crucial dans l'initiation de la cascade de cytokines inflammatoires. Au contraire, Amory et coll (6) ont montré, après avoir soumis des échantillons sanguins humains au LPS d'*E. coli*, une augmentation significative du taux de TNF- $\alpha$  et une absence de différence significative pour l'IL-6 chez des femmes ayant accouché prématurément et présentant des évidences d'infection ou d'inflammation du liquide amniotique. Gibbs et coll (50) ont tenté d'expliquer les différents rôles des cytokines inflammatoires dans les accouchements prématurés. D'après ces auteurs l'IL-1 et le TNF- $\alpha$ , produits par la déciduale humaine en réponse aux produits bactériens entraînent la production de prostaglandines *in vivo* au niveau de l'amnios et de la membrane déciduale. Les deux cytokines sont présentes dans le liquide amniotique lors d'un accouchement prématuré en présence d'une infection. Dans ces mêmes conditions, la concentration et la bio activité de l'IL-1 est plus importante au cours du travail. L'administration chez l'animal d'IL-1 ou de TNF- $\alpha$  provoque un travail prématuré ou un avortement. Enfin la perfusion *in utero* d'IL-1 chez l'être humain provoque des contractions utérines.

L'IL-6 est un médiateur majeur de la réponse de l'hôte lors d'une infection. Au cours d'un travail prématuré induit par une infection intra amniotique, les femmes montrent un

taux amniotique d'IL-6 plus élevé que celles qui présentent un travail prématuré mais sans infection (50).



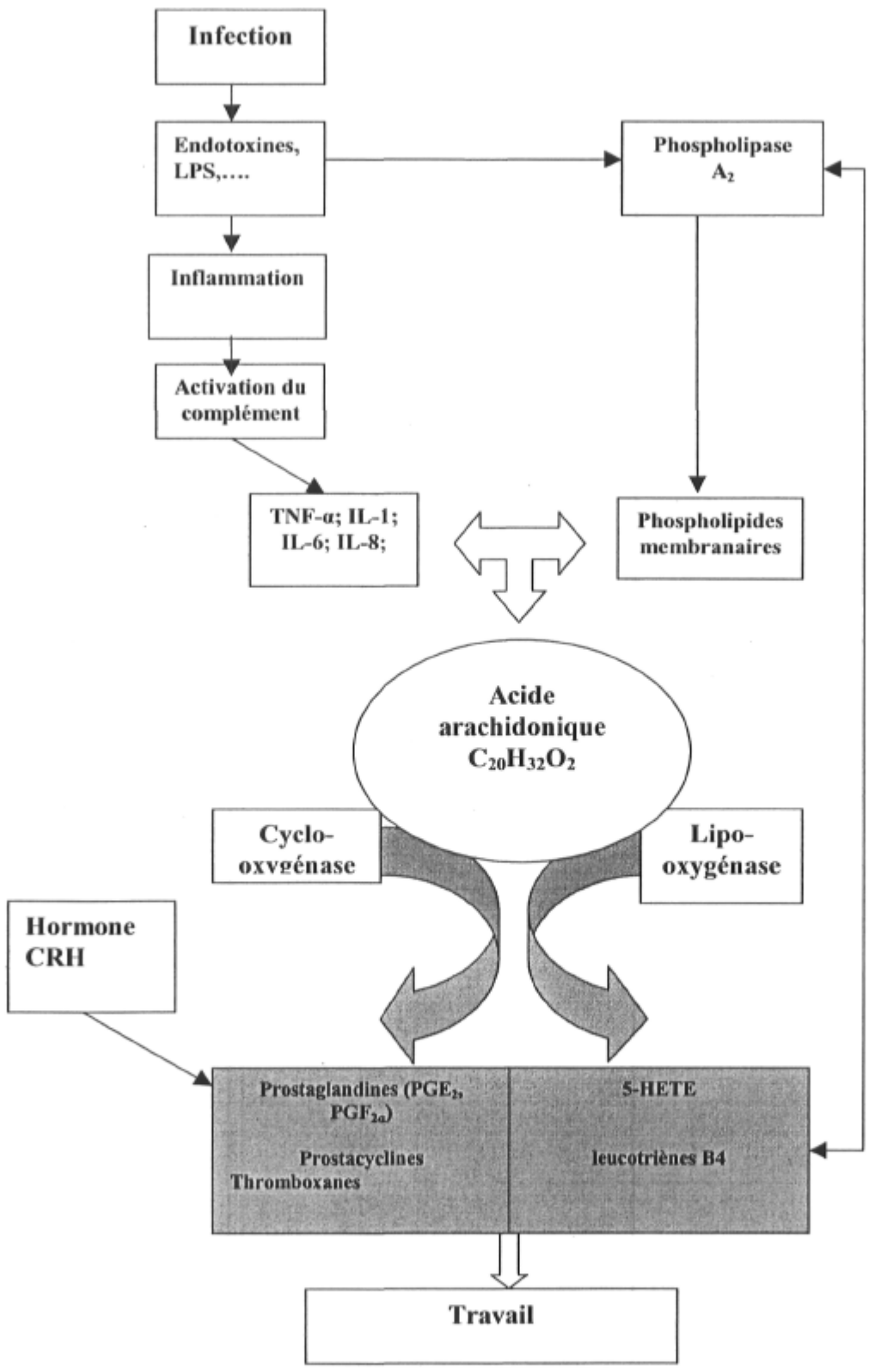


Figure 6: Modèle de pathogenèse de l'accouchement prématuré

Gibbs et coll (50) rapportent des évidences qui supportent la participation des prostaglandines dans le travail au cours de l'accouchement chez les espèces mammifères notamment: l'administration de prostaglandines qui entraîne un avortement ou un travail, un traitement avec des inhibiteurs de prostaglandines qui retarde l'avortement en milieu de trimestre et arrête le travail prématuré, le déclenchement à terme associé à des concentrations plasmatiques et amniotiques élevées de prostaglandines, les concentrations d'acide arachidonique qui augmentent dans le liquide amniotique pendant le travail et enfin l'administration intra amniotique d'acide arachidonique qui provoque le travail.

Ils rappellent également que les métabolites de l'acide arachidonique provenant de la voie de la lipo-oxygénase (leukotriènes et acide hydroxyeicosatétraoïque (5-HETE)) pourraient participer aux mécanismes de l'accouchement prématuré en présence d'une infection. Ces métabolites sont des médiateurs inflammatoires. Le leukotriène B<sub>4</sub> notamment peut augmenter l'activité de la phospholipase et donc accroître la synthèse de prostaglandines par les tissus intra utérins. Warren et coll (173) montrent que l'hormone CRH augmente *in vitro* la production des prostaglandines E<sub>2</sub> et F<sub>2α</sub> par les cellules trophoblastiques et les cellules des membranes fœtales. *In vivo*, ces auteurs rapportent, que les niveaux plasmatiques maternels de cette hormone ne sont pas plus élevés que la normale chez les femmes qui présentent à la fois une infection et un travail prématuré. Donc cette production de prostaglandines, à ce niveau, ne participerait pas à la cascade des événements moléculaires qui entraînent une augmentation anormalement précoce de la synthèse de prostaglandines en présence d'une infection mais elle vient quand même s'ajouter à leur production totale. Toutes ces données suggèrent donc que l'augmentation de la biodisponibilité des prostaglandines E<sub>2</sub> et F<sub>2α</sub> lors d'un accouchement prématuré est associée à une infection (50).

Dans les pays industrialisés, un tiers des naissances prématurées surviennent de façon élective, alors que les deux tiers restants surviennent spontanément. Sur ces dernières environ la moitié est due à une rupture des membranes et l'autre moitié à un travail prématuré (21, 132, 133).

Il a été établi que les infections du tractus génito-urinaire, telles les vaginites bactériennes et les médiateurs de l'inflammation issus de cette infection, jouent un rôle important dans la pathogenèse de l'accouchement prématuré et le faible poids à la naissance (144). De

nombreuses études ont montré les effets et les conséquences d'une infection sous clinique du tractus génito-urinaire sur la grossesse. Des taux de prématurité de 1.5 à 2.3 fois la normale ont été retrouvés parmi les femmes présentant une bactériémie asymptomatique à streptocoques du groupe B (133). Les espèces du genre *Bacteroides* ont été étudiées pour leur association avec les naissances prématurées et/ou la rupture prématurée des membranes (133). Il a été rapporté qu'on assiste à une augmentation de 40% du taux des accouchements prématurés chez des patientes qui présentaient une infection par des *Bacteroides* au niveau cervical lors de leur visite prénatale. Une autre étude d'Offenbacher et coll (133) montrent que l'infection du vagin par l'espèce *Bacteroides* augmente le risque d'avoir un accouchement prématuré de 60%. De plus l'inflammation des membranes a été détectée quatre fois plus souvent chez les femmes qui ont accouché avant terme par rapport à celles ayant accouché à terme (133).

Bien qu'il y ait une forte relation entre les chorioamnionites et les infections placentaires, 18% à 49% des placentas avec une évidence de chorioamnionite présentent des cultures négatives (133). Donc il existe une évidence que l'inflammation de l'unité fœto-placentaire peut être présente sans signes d'infection bactérienne (133). De plus, des infections du tractus génito-urinaire peuvent être associées à des bébés de faible poids en absence d'une infection de l'unité fœto-placentaire (133).

Toutes ces observations supportent l'hypothèse et l'opinion actuelle, que les naissances prématurées causées par des infections, le soient par l'intermédiaire de la translocation des produits bactériens tels que les endotoxines (LPS) et par l'action des produits maternel de l'inflammation (50).

Plusieurs scientifiques ont étudié les bases moléculaires des naissances prématurées et du faible poids et ont signalé un parcours cellulaire et biochimique commun semblant agir en médiateur de la pathogenèse des accouchements prématurés indépendamment des risques associés (50). Le niveau intra-amniotique de PGE<sub>2</sub> et de TNF- $\alpha$  augmente constamment lors de la grossesse jusqu'à un niveau critique au-delà duquel ils induisent le travail, la dilatation cervicale et l'accouchement. Ces molécules semblent être des médiateurs normaux de la parturition. Il n'est pas surprenant qu'en présence d'une infection du tractus génito-urinaire, induisant une sécrétion excessive de ces médiateurs par les cellules des couches déciduale et trophoblastique, qu'on assiste à des naissances

prématurées et des bébés de faible poids. Cependant l'observation des niveaux élevés de PGE<sub>2</sub> et de TNF- $\alpha$  est une caractéristique constante et reproductible des naissances prématurées et de faible poids même en l'absence de tous les signes cliniques ou sous cliniques d'infection du tractus génito-urinaire (144). Les derniers auteurs (50, 144) arrivent à la conclusion que la plupart des naissances prématurées et de faible poids sont probablement causées par une infection d'une origine inconnue. Il apparaît donc que l'inflammation de l'utérus et des membranes représente un mécanisme effecteur des naissances prématurées et par conséquent les infections cliniques ou sous cliniques sont vraisemblablement des stimuli d'augmentation de l'inflammation (98).

## **1.4 Les effets de la grossesse sur le parodonte**

### **1.4.1 L'implication clinique**

L'inflammation gingivale, initiée par la plaque, est exacerbée par les changements hormonaux lors des 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres de la grossesse. On parle alors de gingivite de grossesse. Les paramètres tels que la profondeur au sondage (72, 123), le saignement au sondage (123), la mobilité dentaire et le flux de liquide amniotique (72, 94) sont augmentés. Toutefois ces caractéristiques inflammatoires peuvent être minimisées par le maintien d'un bon contrôle de la plaque (98). Le niveau clinique d'attache ne semble pas être affecté au cours de la gestation (167).

Les auteurs ne s'accordent pas sur les périodes de la grossesse pendant lesquelles la gingivite est la plus sévère. En revanche ils affirment tous que les signes cliniques de la gingivite deviennent plus importants chez la femme enceinte (23, 167). L'incidence de la gingivite chez les femmes enceintes varie de 50% à 100% suivant les études. Son aggravation au cours de la grossesse a été en partie attribuée à l'augmentation du niveau de progestérone circulante et à ses effets sur les vaisseaux capillaires (98). Cette hormone augmente la dilatation et la perméabilité des capillaires ainsi que l'exsudat gingival. Son action sur la stimulation de la synthèse de PGE<sub>2</sub> peut expliquer ces changements vasculaires (122). D'autres auteurs rapportent que l'augmentation du taux des hormones sexuelles féminines serait responsable de la destruction des mastocytes, avec pour corollaire la libération d'histamines et d'enzymes protéolytiques. Ces molécules contribueraient à la réponse gingivale inflammatoire exagérée face aux irritants locaux

(95). Cette élévation du niveau hormonal altère également le degré de kératinisation de l'épithélium gingival et la substance fondamentale du tissu conjonctif mais favoriserait l'augmentation du glycogène épithélial. Ces changements de structure favoriseraient la diminution d'efficacité de la barrière épithéliale chez la femme enceinte (98). Par conséquent, les modifications des facteurs hormonaux, affectant l'épithélium et la perméabilité vasculaire, peuvent contribuer à une réponse exagérée à la plaque bactérienne.

Sur le plan strictement clinique, la grossesse affecte des zones précédemment enflammées et n'a pas d'implication sur la gencive restée saine. Cette impression d'augmentation de l'incidence peut être accrue par l'aggravation des zones préalablement affectées (98, 127). Les changements gingivaux sont généralement indolores à moins qu'une infection ne survienne en phase aiguë.

Parfois une lésion fibro-granulomateuse pédiculée, rarement sessile, mais parfois lisse, peut se développer pendant la grossesse. Elle est appelée granulome de grossesse, épulis ou encore granulome pyogénique. Ce dernier apparaît en présence d'une gingivite pré-existante et sous l'effet combiné de la réponse vasculaire induite par la progestérone et l'estradiol. Sa surface présente une ulcération caractéristique. Il peut varier du rose ou rouge en passant par le violet selon la maturité de la lésion. Sa dimension varie de quelques millimètres à plusieurs centimètres. Il est hyper vascularisé, saigne facilement au contact, mais reste tout de même indolore. Son site de prédilection est généralement situé au niveau de la gencive des incisives du maxillaire supérieur. Sur le plan histopathologique, l'examen microscopique montre une prolifération vasculaire encombrée par des cellules sanguines rouges. La surface est généralement ulcérée et remplacée par une membrane épaisse fibrino-purulente. Enfin sur le plan cellulaire, nous observons un infiltrat de cellules inflammatoires telles des neutrophiles, des cellules plasmatiques et des lymphocytes (126).

#### **1.4.2 Les changements de la flore buccale**

Certains auteurs rapportent que la flore sous gingivale évolue, en parallèle avec l'évolution de la grossesse, vers une flore plus anaérobie. Au cours de cette période, il y a une augmentation d'environ 55 fois du nombre de certains parodontopathogènes, notamment *P. intermedia*, entre le 3<sup>e</sup> et le 4<sup>e</sup> mois de gestation (77). Les hormones

sexuelles stéroïdiennes agiraient comme facteur de croissance, en facilitant l'apport de naphthoquinone pour les bactéries (98). Cette augmentation semble être associée à l'élévation systémique du taux d'œstradiol et de progestérone (85).

#### **1.4.3 Les changements de la concentration hormonale**

Pendant la grossesse le niveau élevé des hormones sexuelles stéroïdiennes est maintenu de la phase lutéale (implantation de l'embryon) à la parturition. Les femmes enceintes produisent une grande quantité d'œstradiol (20 mg/j), d'estriol (80 mg/j) et de progestérone (300 mg/J) (98). Les hormones stéroïdiennes agissent au niveau de la gencive car certains auteurs ont retrouvé de l'œstradiol radioactif, après l'avoir injecté chez le rat, non seulement au niveau du tractus génital mais aussi au niveau de la gencive (41). De plus les changements cliniques dans les tissus parodontaux ont été identifiés pendant cette période de fluctuation hormonale.

L'interaction de l'oestrogène et de la progestérone avec les médiateurs de l'inflammation peut expliquer l'augmentation des effets inflammatoires observés lors des changements hormonaux. Lorsque des fibroblastes gingivaux humains sont incubés avec des concentrations de progestérones équivalentes à celle retrouvées en fin de grossesse, et ce en comparaison avec des contrôles, on observe une réduction de production de l'ordre 50% de l'IL-6 (89). L'IL-6 induit la synthèse des TIMPs dans les fibroblastes (98), réduit le niveau de production du TNF- $\alpha$  et augmente la synthèse des protéines (91). Par conséquent la progestérone, qui induit une réduction du niveau d'IL-6, pourrait induire la production de moins de TIMPs, une augmentation de l'activité enzymatique protéolytique et la sécrétion d'un un taux plus élevé de TNF- $\alpha$  au niveau des sites atteints, ce qui entraîneraient plus d'inflammation et des signes cliniques plus marqués.

#### **1.4.4 Les changements de la réponse immunitaire**

L'influence des hormones au cours de la grossesse sur le système immunitaire contribue à l'initiation et à la progression de la gingivite de grossesse. Il a été montré que les niveaux élevés de progestérone et d'oestrogènes supprimaient la réponse immunitaire induite normalement par la présence de plaque (163). D'autres auteurs ont montré que la inflammatoire et la phagocytose des neutrophiles avec la réponse en anticorps et des cellules T étaient diminuées suite à l'augmentation importante des hormones de grossesse

(140). Il a été également suggéré qu'une suppression de la réponse des lymphocytes maternels au cours de la grossesse puisse se produire ce qui serait un facteur d'altération de la réponse tissulaire face à la plaque dentaire (127).

#### **1.4.5 Mécanismes potentiels associant la parodontite chronique et l'issue de la grossesse**

##### **1.4.5.1 Introduction**

Selon Barnett et coll, 25% des naissances prématurées et de faible poids se produisent sans facteurs de risque connus(11). À la lumière des éléments cités plus haut, il existe des données moléculaires qui relient l'infection maternelle et l'inflammation qui en résulte, aux naissances prématurées et aux complications néo-natales. Il apparaît que l'inflammation de l'utérus et des membranes représente un mécanisme effecteur commun qui entraîne l'accouchement prématuré. Les infections cliniques ou sous cliniques resteraient des éléments logiques et hautement suspects en tant que stimuli d'augmentation de l'inflammation des membranes (134).

Les premières études qui rapportent une association entre les maladies parodontales et les naissances prématurées date de 1996 (133, 134). En effet Offenbacher et coll (130, 132) avaient alors proposé l'hypothèse selon laquelle les poches parodontales, réservoirs de bactéries anaérobies strictes à Gram négatif, leurs produits bactériens (LPS) et les médiateurs inflammatoires inhérents aux infections ( $PGE_2$ ,  $TNF-\alpha$ ) pouvaient présenter une menace potentielle pour l'unité foeto-placentaire. Les résultats leur avaient alors permis de conclure que la maladie parodontale était un facteur de risque statistiquement significatif pour les naissances prématurées et les bébés de faible poids (133). Depuis de nombreuses études sont venues étayer cette conclusion.

## **1.4.5.2 Les évidences scientifiques actuelles**

### **1.4.5.2.1 Les études animales**

Des travaux réalisés chez les rongeurs montrent une altération de la croissance fœtale, après une exposition des femelles à une faible charge bactérienne d'origine buccale au cours de la gestation. Ces résultats ont été démontrés avec l'utilisation de *P. gingivalis* et de *E. coli* dans un modèle infectieux chronique sous cutané mais également après induction d'une parodontite expérimentale. Dans les deux modèles, l'infection était associée à une exposition inflammatoire du fœtus qui était mesurée par un taux plus élevé de PGE<sub>2</sub> et de TNF- $\alpha$  dans le liquide amniotique et la réduction de la croissance fœtale concomitante. Ces données fournissent une excellente preuve expérimentale qu'une infection à distance, de faible intensité, peut également déclencher une inflammation de l'unité materno-fœtale d'une manière analogue à celle observée en présence d'une vaginite bactérienne (24, 25).

### **1.4.5.2.2 Les études chez la femme**

Les premières études cas/témoins à suggérer que les mères, donnant naissance à des bébés prématurés et/ou de faible poids, avaient une prévalence de maladie parodontale plus élevée que les mères qui accouchaient à terme, sont parues en 1996. Elles concluaient que la parodontite conférait un risque considérable d'avoir un enfant prématuré ou de faible poids indépendamment des autres facteurs de risque connus en obstétrique (133, 134). D'autres études épidémiologiques ont examiné la relation entre les signes cliniques des maladies parodontales chez les mères atteintes et l'issue de la grossesse (33). Les résultats suggèrent que toutes les patientes atteintes de parodontites n'étaient pas à risque. En effet une étude cas/témoins menée à l'est de Londres, chez une population issue majoritairement du Bangladesh, montrait qu'il n'y avait pas plus de parodontite sévère chez les mères de bébés prématurés ou de faible poids (33, 134).

Une étude prospective, en revanche, menée à l'Université d'Alabama auprès de 1300 patientes a confirmé que la parodontite était un facteur de risque indépendant pour les naissances prématurées (75). Ces mêmes auteurs rapportaient que la sévérité de la prématurité était fonction du degré de sévérité de la parodontite, avec un rapport de cotes



compris entre 4 et 7 pour les parodontites sévères après ajustement pour les variables âge, race, parité et consommation de tabac.

En 2001, dans une étude prospective, Offenbacher et coll (134), montrent une forte association supportant l'hypothèse qu'une parodontite associée à la grossesse est un facteur de risque indépendant pour les naissances prématurées et/ou les bébés de faibles poids. Ces mêmes auteurs rapportent également que la progression de la maladie parodontale lors de cette même grossesse accentuait la restriction de la croissance du fœtus. Cette étude démontre que l'augmentation du degré de prématurité et du faible poids à la naissance est liée au degré de sévérité et à la progression de la maladie parodontale.

Dans une autre étude d'intervention menée par Lopez et coll (105) au Chili, les femmes étaient assignées au hasard dans deux groupes selon qu'elles recevaient ou non, à 22 semaines de gestation, un traitement parodontal. Ils ont pu alors observer un taux de prématurité de 1,84% chez les femmes qui avaient bénéficié d'un traitement. Ce taux passait à 10,11% chez les femmes qui étaient traitées après l'accouchement ( $P < 0.001$ ). Dans une autre étude d'intervention (121), les résultats suggèrent également que les mères qui reçoivent un traitement parodontal connaissent un taux substantiellement plus faible de prématurité que celles qui ne reçoivent pas de traitement. Mais cette réduction n'est pas statistiquement significative.

#### **1.4.5.2.3 Parallèles entre les naissances prématurées et la parodontite chronique**

##### **1.4.5.2.3.1 Rappel sur la parodontite chronique**

Les agents étiologiques primaires de la maladie parodontale sont des bactéries anaérobies strictes à Gram négatif. Ces agents sont capables de stimuler la production de molécules bioactives qui affectent directement l'hôte. Des composantes bactériennes incluant le LPS peuvent pénétrer dans les tissus gingivaux, activer plusieurs types de cellules, notamment les macrophages et entraîner la synthèse et la production d'une panoplie de molécules incluant l'IL-1 ( $\alpha$  et  $\beta$ ), l'IL-6, le TNF- $\alpha$ , des PGE<sub>2</sub> et des métalloprotéinases matricielles. De plus, les dents représentent des surfaces solides non desquamantes ce qui signifie que la coagulation, qui comporte entre  $10^{10}$  à  $10^{12}$  bactéries/gramme de plaque, provoque une exposition chronique de l'hôte à des bactéries et à leurs composantes (131, 132).

#### 1.4.5.2.3.2 Bactériémie, dissémination hématogène et translocation bactérienne

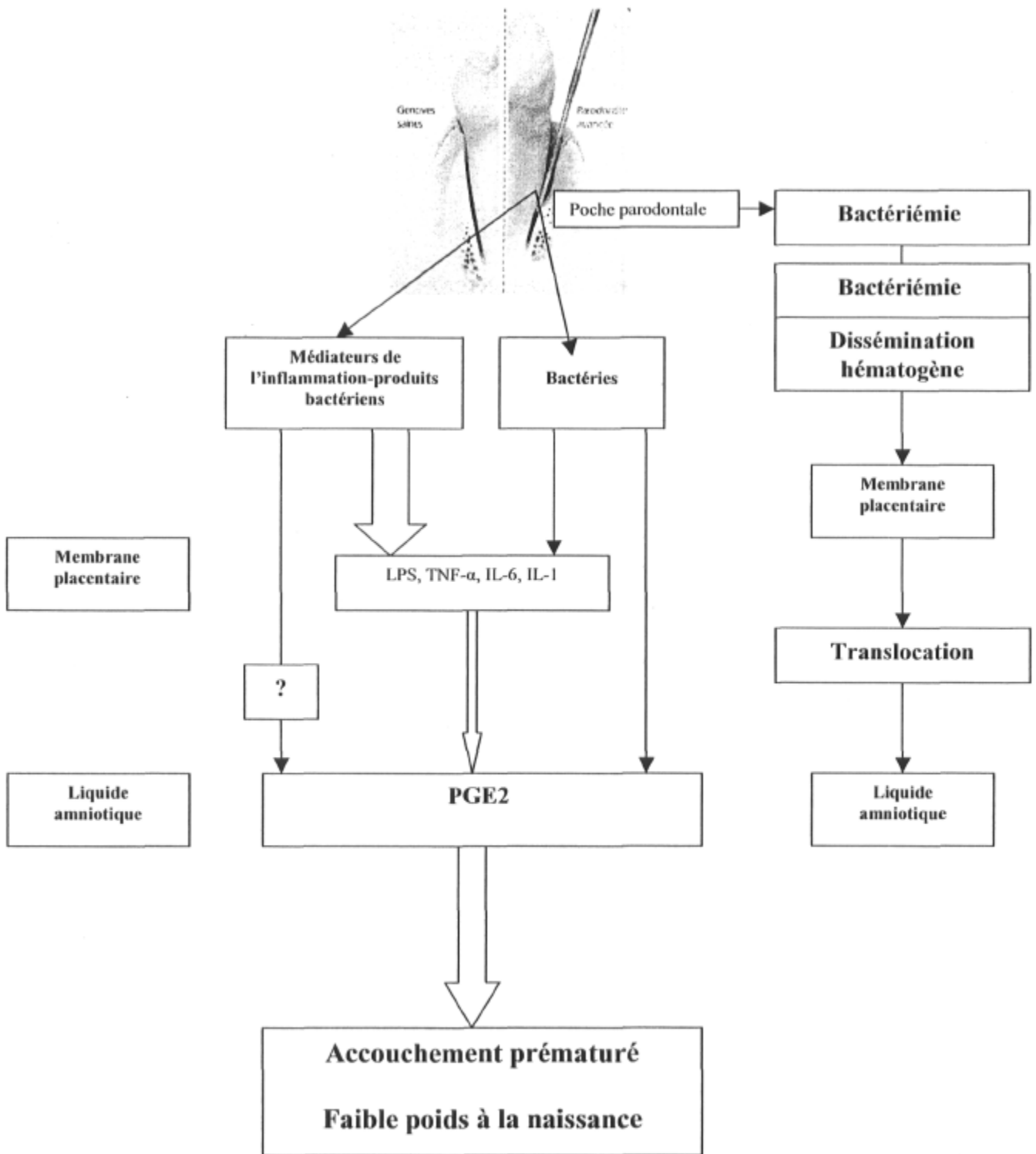
La possibilité que les infections maternelles puissent jouer un rôle en tant que facteur de stress, préjudiciable à l'unité materno-fœtale, est un champ d'investigation relativement récent. Cette idée a été proposée pour la première fois par Offenbacher et coll (121, 134) et Mitchell-lewis et coll (121, 134) dans les années 80.

Deux études (76, 121) rapportent que la mise en culture du liquide amniotique de femmes présentant une vaginite, contenaient rarement des bactéries du tractus vaginal, mais fréquemment arboraient des espèces du genre *Fusobacterium* communément retrouvées dans la cavité buccale, les voies respiratoires supérieures et le tractus gastro-intestinal.

Il faut remarquer également que lors d'une infection du tractus génital, la route d'infection la mieux documentée est une voie ascendante par le vagin et le col. Des similarités dans les organismes isolés au niveau du liquide amniotique et du tractus génital inférieur supportent cette voie pathogénique. Il est donc permis de spéculer que les bactéries peuvent entrer dans la cavité utérine ou le placenta par voie hématogène (on parle alors de dissémination hématogène). Par extension on peut extrapoler ce même phénomène aux maladies parodontales (49). Suite à ces données, plusieurs auteurs proposèrent alors l'hypothèse qu'il pouvait se produire une bactériémie au niveau des sites parodontaux infectés, ce qui assurerait le passage de bactéries parodontopathogènes, de leurs composantes (LPS) ou de produits inflammatoire dans la circulation sanguine, puis leur translocation (c'est-à-dire la migration de bactéries d'un endroit à un autre) vers l'unité materno-foetale par dissémination hématogène. Ces composantes comprennent à la fois des parodontopathogènes, des produits inflammatoires (PGE<sub>2</sub>, IL-1, IL-6 et TNF- $\alpha$ ) et des composantes bactériennes (LPS) (63, 75, 110, 133, 134).

Il a été clairement démontré que les manipulations intra buccales, tel que le brossage dentaire, pouvaient provoquer une bactériémie (131). Ce phénomène se produit plus fréquemment chez les personnes qui arborent plus de plaque et d'inflammation gingivale. En présence d'une maladie parodontale modérée, une bactériémie et une endotoxémie périodiques et transitoires sont des caractéristiques de la maladie. Elles sont accompagnées d'une réponse systémique importante. Ce phénomène est lié à l'ulcération de la paroi des poches parodontales sur une surface estimée d'environ 50 cm<sup>2</sup> (131)..

Offenbacher et coll (134) précisent également que les effets des maladies parodontales sur les naissances prématurées semblent être indépendantes d'une infection du tractus génito-urinaire. Par conséquent cette maladie représenterait une voie supplémentaire pour l'exposition de l'unité materno-fœtale à une infection ou une inflammation. Les données acquises dans la littérature permettent alors d'élaborer le modèle suivant (voir figure 7).



**Figure 7: Hypothèse de relation entre les maladie parodontale et les naissances prématurées et le faible poids à la naissance**

(?: Signifie que nous manquons de donnés pour établir un tel lien)

Madianos et coll (110) ont montré une dissémination systémique de parodontopathogènes par translocation à l'unité fœto-placentaire. Ces mêmes auteurs ont montré que l'exposition du fœtus aux organismes constituant le complexe rouge, suivit par ceux constituant le complexe orange, est associée aux naissances prématurées. Plus précisément, la forte prévalence des IgM fœtaux en réponse à *C. rectus* chez les bébés prématurés suggère que cet organisme est plus efficace pour atteindre le fœtus *in utero* que les autres bactéries. Ce phénomène peut être dû à une plus forte prévalence de la dissémination systémique de *C. rectus*, à un tropisme vers l'unité fœto-placentaire ou encore à une caractéristique virulente qui rend ce microorganisme capable de traverser la barrière placentaire. Les auteurs rappellent notamment que les espèces du genre *Campylobacter* sont connues pour traverser la barrière placentaire et induire un avortement ou des naissances prématurées chez le mouton ou le bétail (109). Cette découverte met en avant une voie infectieuse de nature systémique ('blood born') conduisant à une exposition directe du fœtus et serait un mécanisme pathogénique majeur de la prématurité associé aux parodontites (110).

La littérature rapporte également que l'espèce *F. nucleatum* subsp. *nucleatum* a été régulièrement retrouvée au niveau de l'unité fœto-placentaire (76) Mais cette dernière bactérie, contrairement à *C. rectus*, n'est pas une espèce spécifique de la cavité buccale puisqu'elle est retrouvée également au niveau des voies aériennes supérieures et du tractus gastro-intestinal.

En général ce mécanisme de translocation bactérienne implique également les médiateurs de l'inflammation (PGE<sub>2</sub>, l'IL-6, l'IL-1 et le TNF- $\alpha$ ) et les composantes bactériennes (LPS). Les études animales (8) tendent à supporter ce scénario. Ces molécules sont libérées aussi au sein du parodonte malade et peuvent s'échapper dans la circulation générale avec les produits bactériens, tels les LPS, les fragments de peptidoglycane et les enzymes hydrolytiques. Si ces facteurs traversent la barrière placentaire, alors ils peuvent augmenter potentiellement les niveaux physiologiques de PGE<sub>2</sub> et de TNF- $\alpha$  dans le liquide amniotique et induire le travail prématuré (32). Bien que la capacité de ces molécules à traverser la barrière placentaire n'ait pas été démontrée, les études montrent que les endotoxines et les médiateurs de l'inflammation stimulent la production de PGE<sub>2</sub>, d'IL-1, de TNF- $\alpha$  et d'IL-6 par l'amnion, le chorion et la membrane déciduale (75).

Les données recueillies jusqu'à présent laissent à penser que les médiateurs de l'inflammation et les produits bactériens jouent un rôle essentiel dans le mécanisme de pathogenèse des naissances prématurées car les bactéries, composant habituellement la flore d'une vaginite bactérienne ou d'une maladie parodontale, ne sont pas toujours retrouvées lors de culture du liquide amniotique de femmes ayant accouché prématurément (49, 76). Par conséquent dans le modèle présenté à la figure 7, il semble y avoir deux voies : une voie principale issue des médiateurs de l'inflammation et des produits bactériens et une voie secondaire correspondant à la voie bactérienne.

## **1.5 La problématique**

Les maladies parodontales sont des maladies infectieuses, d'origine microbienne et inflammatoire, très répandues parmi la population adulte. Ces maladies se caractérisent par une destruction des tissus de soutien de la dent, la résorption de l'os alvéolaire et la perte des dents. On attribue le pouvoir pathogène à un nombre restreint de bactéries à prédominance anaérobie à Gram négatif. Nous avons également vu que les accouchements prématurés représentaient un problème en obstétrique. Ils sont responsables de 70% de la mortalité prénatale et d'environ la moitié de la morbidité neurologique. Plusieurs études récentes ont suggéré le rôle potentiel des infections parodontales dans le déclenchement du travail et de l'accouchement prématuré. Des études ont montré une forte prévalence des maladies parodontales sévères chez les femmes qui accouchent prématurément où donnent naissance à des bébés de faible poids. Il a été suggéré que l'infection parodontale provoque une surproduction locale ou systémique de médiateurs de l'inflammation suite à l'agression bactérienne. Ces médiateurs pourraient déclencher le travail chez la femme enceinte et entraîner un accouchement prématuré. Suite aux résultats controversés des études américaines et à l'absence de données sur la population canadienne, l'évaluation de l'impact potentiel des maladies parodontales sur la prématurité est clairement justifiée. En résumé d'autres études sont nécessaires pour clarifier l'association entre les parodontites et les naissances prématurées et/ou le faible poids à la naissance et ceci afin d'établir le bénéfice potentiel du contrôle de la santé buccale avant et durant la grossesse. Ces nouvelles études doivent viser des populations de localisations géographiques, d'ethnies et de niveaux socio-

économiques différents afin de valider et de renforcer les conclusions des études antérieures. De tels projets doivent inclure également des analyses microbiologiques, immunologiques et inflammatoires afin d'établir la relation potentielle entre les maladies parodontales et les accouchements prématurés.

L'objectif de cette étude vise à suivre les différents paramètres cliniques et microbiologiques reliés à la santé parodontale chez une cohorte de femmes enceintes québécoises. Au cours de ce projet de recherche nous analyserons :

- 1- Les paramètres cliniques parodontaux par la mesure du niveau d'attache clinique et la profondeur de poche.
- 2- Les paramètres microbiologiques par la détection de bactéries parodontopathogènes (*A. actinomycetemcomitans*, *T. forsythensis*, *P. gingivalis*, *F. nucleatum* subsp. *nucleatum*, *P. épithéliales* et *T. amniotique*)
- 3- Le profil bactérien buccal d'une population féminine québécoise située entre 22 et 24 semaines de gestation.
- 4- Les paramètres socio-économiques et leurs incidences sur la grossesse et la maladie parodontale.
- 5- Le potentiel des maladies parodontales comme facteur de risque additionnel pour l'accouchement prématuré.

## CHAPITRE II

### MATÉRIELS ET MÉTHODES

#### 2.1 Cohorte et banque de données

Le programme de recherche que nous avons réalisé est une étude prospective de cohortes où les sujets ont été recrutés puis classés selon leur exposition ou non à l'infection parodontale. Les sujets examinés et les données cliniques, microbiologiques et immunologiques et inflammatoires ont été répertoriées dans une base de données jusqu'au dénouement de leur statut obstétrical (accouchement à terme ou prématuré). La variable de dénouement d'intérêt était l'âge de gestation de la mère à l'accouchement. Les 346 femmes incluses dans ce projet, et qui avaient complété au minimum 18 semaines de gestation, ont donné leur consentement écrit pour participer à l'étude.

Ce projet de recherche a été approuvé par le Comité d'éthique de la recherche de l'Université Laval et de l'Hôpital Saint-François d'Assise pour sa conformité sur le plan déontologique.

#### 2.2 Population à l'étude et recrutement des femmes enceintes

La cohorte de femmes enceintes a été recrutée dans un grand centre d'obstétrique de la région de Québec, soit l'Hôpital Saint-François d'Assise. La population à l'étude était donc composée de femmes enceintes d'âge de gestation compris entre 18 et 22 semaines au moment de l'inclusion dans l'étude, enregistrées pour un suivi prénatal et un accouchement à cet hôpital. Les femmes retenues ont satisfait aux critères d'inclusion et ne devaient pas répondre aux critères d'exclusion. Les femmes éligibles à participer à l'étude devaient être âgées de 18 ans au moins, parlant le français ou l'anglais, aptes à lire et signer le formulaire de consentement et ayant un minimum de 20 dents. Ont été exclues de l'étude les femmes ayant une grossesse multiple, une insertion anormale du placenta ou des anomalies congénitales, une antibiothérapie dans les 6 mois précédents ou un traitement anti-inflammatoire durant la période de gestation pouvant influencer les manifestations cliniques, microbiologiques et immunitaires de la parodontite, une maladie systémique inflammatoire (i.e. lupus érythémateux, arthrite rhumatoïde), une sérologie positive pour le VIH, un diabète insulino-dépendant, une hypertension artérielle, une



maladie cardiaque (cardiopathies congénitales ou acquises), pulmonaire ou rénale sévère, une incompetence ou un cerclage du col, un poly hydramnios, un placenta previa, ou une anomalie fœtale/congénitale. Des femmes à risque de développement d'une endocardite bactérienne ou les femmes immuno-compromises à la suite d'une corticothérapie chronique, d'une radiothérapie, d'une chimiothérapie, ou de tout autre traitement anti-tumoral ont été également éliminées de l'étude. Une liste de femmes enceintes accompagnée de leur date d'accouchement a été dressée.

### **2.3 Examen parodontal**

Un test de calibrage a été effectué sur 6 volontaires afin de standardiser et de valider les mesures inter- et intra évaluateurs. Cet examen était effectué à l'aide d'une sonde parodontale manuelle UNCP-15 (UNC CC SE Probe, 1-15, Hu-Friedyr®), graduée par incréments de 1 mm et possédant un diamètre à l'extrémité de 0,4 mm. La précision de cet instrument nous permettait d'arrondir la mesure de la profondeur au sondage et le niveau clinique de l'attache au millimètre près. La profondeur de poche a été mesurée au mésio-buccal, au buccal, au disto-buccal, au disto-lingual, au lingual et au mésio-lingual de chaque dent à l'exception de la troisième molaire. La présence de saignement à la suite du sondage était notée pour chaque dent et indiquée sur la charte, lorsque celui-ci apparaissait dans les 15 secondes qui suivaient le sondage. La présence d'une récession gingivale, c'est-à-dire la distance entre la jonction amélo-cémentaire et le rebord marginal de la gencive libre, était mesurée avec la sonde parodontale au buccal et au lingual des dents. Ces mesures sont rapportées sur la charte. Une attention particulière a été apportée au cas d'hyperplasie gingivale où la profondeur de la poche parodontale ne s'accompagnait pas nécessairement d'une perte d'attache clinique.

### **2.4 Caractéristiques maternelles**

Nous avons enregistré plusieurs facteurs tels que l'âge de la mère, l'état marital, le niveau d'éducation, le niveau de revenu ainsi que les données sur les grossesses antérieures et la maternité actuelle. Nous avons enregistré les données médicales, obstétricales et sociales et les informations sur les facteurs de risque connus. Les paramètres obstétriques furent collectés de la façon suivante :

-Par rapport à l'histoire de la grossesse : le nombre de grossesse à terme, le nombre de prématurités, le nombre de bébés de faibles poids, le nombre d'avortements et le nombre de bébés nés vivants.

-Par rapport à la grossesse actuelle : l'âge maternel au moment de l'entrée dans l'étude, les soins dentaires, l'état nutritionnel, la consommation de tabac, de médicaments, d'alcool ou de drogues, les maladies transmises sexuellement, les infections urinaires, les vaginites ou toute autre maladie infectieuse maternelle, le nombre de visites prénatales, la restriction de la croissance utérine, les fœtus décédés, l'âge de gestation et le poids à la naissance.

## **2.5 Définition des variables dépendantes**

La naissance fut considérée prématurée lorsque l'accouchement se déroula spontanément à moins de 37 semaines de gestation et qu'il survenait après un travail spontané ou une rupture spontanée des membranes.

L'enfant était considéré comme un bébé de faible poids lorsque ce dernier était inférieur à 2500 g.

Nous avons défini la présence de la maladie parodontale lorsque la perte d'attache était supérieure ou égale à 4 mm sur au moins 10% des sites proximaux examinés.

## **2.6 Prélèvement et conservation du liquide inflammatoire**

Après l'évaluation parodontale, six sites de la bouche étaient identifiés sur la base de la profondeur de sondage et de l'inflammation clinique. Les échantillons de liquide inflammatoire étaient recueillis à partir des sites les plus profonds, c'est à dire  $\geq 4$  mm. Si la patiente ne présentait pas de poches parodontales, alors le prélèvement se faisait au niveau des sites où un saignement apparaissait. Des bandelettes de papier Whatman (3M) d'une dimension de 2 mm x 8 mm ont été insérées dans six sites, repérés après le sondage, pendant 30 secondes. L'échantillon était rapidement conservé dans un tampon PBS 10 mM, à pH 7.2 additionné d'inhibiteurs de protéases (Complete Protease inhibitor cocktail tablets (Roche Applied Science, Laval, Qc, Canada)) et congelé à  $-80^{\circ}\text{C}$  pour les dosages ultérieurs. Il y a eu six prélèvements au maximum par patiente.

## 2.7 Prélèvement et conservation de la plaque sous-gingivale

Les échantillons de plaque sous-gingivale ont été prélevés à l'aide d'une curette et obtenus à partir des mêmes sites que ceux sélectionnés pour le prélèvement du liquide inflammatoire. Les échantillons ont été placés dans un milieu de transport, composé de PBS 10 mM à pH 7.2 et conservés à  $-80^{\circ}\text{C}$  pour les tests de détection ultérieurs. Six prélèvements au maximum par patiente ont été effectués.

## 2.8 Analyse des échantillons

### 2.8.1 Culture bactérienne et conditions de croissance

Le milieu de culture liquide pour la croissance de *P. gingivalis* ATCC 33277, *F. nucleatum subsp. nucleatum* ATCC 25586 et *P. épithéliales* ATCC 25611 était un milieu THB (Todd Hewitt Broth, BBL Microbiology systems, Cockeysville, MD) enrichi de vitamine K1 (1  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) et d'hémine (10  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ). Le milieu de culture liquide pour *A. actinomycetemcomitans* Y4 (ATCC 43718, sérotype b) était le milieu THB supplémenté de 10 g de YE (Yeast extract, BBL Microbiology Systems, Cockeysville, MD).

Le milieu de culture de *T. forsythensis* ATCC 43037, *T. amniotique* ATCC 35405 étaient les mêmes milieux que ceux décrits par Ashimoto et coll (10).

Les espèces bactériennes ont été repiquées après 24 heures et toutes les cultures ont été incubées dans une chambre anaérobie ( $\text{N}_2\text{-CO}_2\text{-H}_2$ , 80 :10 :10; Coy Manufacturing Co., Ann Arbor, Mich.) à  $37^{\circ}\text{C}$ . La vérification de la pureté des espèces bactériennes a été réalisée avec la coloration de Gram. Les bactéries ont été centrifugées à 10 000 g pendant 10 min puis suspendues dans du tampon PBS 10 mM à pH 7.2 et la suspension a été ajustée à une densité optique de 1 à 660 nm. Leur conservation s'est effectuée à une température de  $-20^{\circ}\text{C}$ . Ces bactéries servaient de témoin lors de la réalisation de la réaction en chaîne de la polymérase.

### 2.8.2 Préparation des échantillons de plaque

Les échantillons bactériens provenaient de la plaque sous-gingivale de femmes recrutées pour l'étude. Afin de briser les agrégats bactériens, les échantillons de plaque de chaque patiente ont été traités aux ultrasons (2 x 30 s avec un intervalle de 10 secondes de repos entre chaque sonification). Entre chaque manipulation, les tubes ont été conservés dans la glace pour éviter toute dénaturation due à la chaleur.

Ensuite nous avons constitué, à partir de chacun des 6 tubes de chaque patiente, une banque de 60 tubes Eppendorf de 120  $\mu$ l chaque. Ces derniers échantillons étaient aussi conservés à  $-20^{\circ}\text{C}$ .

### **2.8.3 Le principe de la PCR**

La méthode PCR permet d'obtenir, à partir d'un échantillon complexe et peu abondant, d'importantes quantités d'un fragment d'ADN de longueur définie. Elle est rapide, sensible et hautement spécifique. Elle permet de détecter la présence d'agents infectieux directement sur des échantillons biologiques. Le principe à réaliser de réaliser une succession de réactions de réplication d'une matrice double brin d'ADN. Chaque réaction met en œuvre deux amorces oligonucléotidiques dont les extrémités 3-prime pointent l'une vers l'autre. Les amorces définissent alors, en la bornant, la séquence à amplifier. Les produits de chaque étape de synthèse sont utilisés comme matrices pour les étapes suivantes, ce qui permet d'obtenir une amplification exponentielle. Avant la réaction, tous les composants nécessaires à la réaction PCR sont introduits dans le même tube. Il s'agit de l'ADN matrice à amplifier, des oligonucléotides (ou amorces), spécifiques du segment d'ADN voulu (voir tableau 6), de l'enzyme polymérase (la Taq DNAPolymérase) et enfin du mélange des quatre désoxyribonucléotides constitutifs de l'ADN. Chaque cycle de PCR est constitué de trois phases différentes à trois températures différentes : la dénaturation, l'appariement et l'élongation (ou extension des amorces).

a) La dénaturation ( $94-95^{\circ}\text{C}$ ) : à cette température, les liaisons faibles qui assuraient la cohésion de la double hélice d'ADN sont rompues pour donner deux simples brins d'ADN.

b) appariement ( $40-65^{\circ}\text{C}$ ) : l'appariement des amorces sur l'ADN repose sur l'union des bases complémentaires. La température d'appariement est inférieure à la température de dénaturation. Elle est calculée en fonction de la longueur et de la séquence des amorces et de leur contenu en Guanidine et Cytosine et est présentée pour chaque condition PCR au tableau 6.

c) L'élongation (extension des amorces :  $72^{\circ}\text{C}$ ) : les amorces hybridées à l'ADN servent de point de départ, à la polymérisation du brin d'ADN complémentaire de l'ADN matrice. La polymérisation se fait par ajout successif des désoxyribonucléotides (présents dans le mélange en excès). Chaque base ajoutée est complémentaire de la base correspondante du

brin matrice. Les ADN polymérases (la Taq polymérase) sont des enzymes qui synthétisent l'ADN à partir de l'extrémité 5-prime vers l'extrémité 3-prime. Il faut remarquer que la polymérisation de la matrice initiale ne s'arrête pas lorsque la copie est de la longueur souhaitée. La copie de l'ADN initial génère donc des copies plus longues que souhaitées.

#### 2.8.4 Détection des bactéries par PCR

La détection de *F. nucleatum* par PCR a été réalisée en utilisant une paire d'amorces selon le protocole décrit par Ashimoto et al (10). La réaction PCR Multiplex a été utilisée pour détecter simultanément *P. gingivalis*, *T. denticola* et *A. actinomy-cetemcomitans* à l'aide de trois paires d'amorces (43, 169 ). La principale caractéristique de ces trois paires d'amorces est qu'elles ont presque la même température d'hybridation. Les séquences amplifiées pour chacune des bactéries étant de différents poids moléculaires, il est possible de détecter chacune d'entre elles par la technique d'électrophorèse.

Les séquences de nucléotides des amorces 16S rDNA pour *F. nucleatum* sont :

F.n : 5'-AAA-CCC-ATC-TCT-GAG-TTC-TTC- TTC-3'

F.n : 5'-ATC-CCA-ACT-TGA-CGT-TAA-AT-3'

Les amorces utilisées pour la PCR Multiplex (169) à formater ont une différence minimale de leur température d'appariement. Les températures d'appariement calculées sont 58,4°C, 60,7°C et 60°C pour *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *T. forsythensis* et *T. denticola*.

Les séquences de nucléotides des amorces 16S rDNA pour *A. actinomicetemcomitans*, *P.gingivalis*, *T. forsythensis* et *T.denticola* sont :

AaF : 5'-ATT-GGG-GTT-TAG-CCC-TGG-TG-3'

PgF : 5'-TGT-AGA-TGA-CTG-ATG-GTG-AAA-ACC-3'

TfF : 5'-TAC AGG GGA ATA AAA TGA GAT ACG-3'

T.d. : 5'-TAA TAC CGA ATG TGC TCA TTT ACA T-3'

5'-TCA AAG AAG CAT TCC CTC TTC TTC TTA-3'

La séquence de nucléotides de l'amorce universelle inverse 16S rDNA pour *A.actinomycetemcomitans* et *P. gingivalis* est le C11R (169). C11R a été sélectionnée parce qu'elle a une température d'appariement s'apparentant aux autres amorces choisies pour la réaction PCR.

C11R : 5'-ACG-TCA-TCC-CCA-CCT-TCC-TC-3'

**Tableau 6: Résumé des amorces spécifiques utilisées**

Espèces bactériennes	Amorces spécifiques
<i>A. phasique</i>	Aa-557: 5'-ATT GGG GTT TAG CCC TGG TG-3'
<i>P. gingivalis</i>	Pg-593: 5'-TGT AGA TGA CTG ATG GTG AAA ACC-3'
<i>T. forsythensis</i>	Tf-392: 5'-TAC AGG GGA ATA AAA TGA GAT ACG-3'
<i>F. nucleatum subsp. nucleatum</i>	Fn-360-1: 5'- AAA-CCC-ATC-TCT-GAG-TTC-TTC- TTC -3' Fn-360-2: 5'-ATC-CCA-ACT-TGA-CGT-TAA-AT-3'
<i>T. denticola</i>	Td-1 : 5'-TAA TAC CGA ATG TGC TCA TTT ACA T-3' Td-2 : 5'-TCA AAG AAG CAT TCC CTC TTC TTC TTA-3'
<i>P. intermedia</i>	PINT:5'- TCC GCA TAC GTT GCG TGC ACT CAA G-3' PginG: 5'-TAC ATA GAA GCC CCG AAG GAA GAC G-3'
Conversed reverse primer (C11R)	5'-ACG TCA TCC CCA CCT TCC TC-3'

## 2.9 Analyse des produits d'amplification

Les produits d'amplification ont été analysés, après séparation par électrophorèse (1h à 1h 30 à 120 Volt) sur un gel d'agarose à 2,5% contenant 1 µg/ml de bromure d'éthidium, puis visualisés sous un trans-illuminateur à ultraviolet et photographiés. La taille des amplicons était estimée à l'aide d'un standard de cent paires de bases (Invitrogen Corp., Carlsbad, CA.).

## 2.10 Analyse des statistiques

Les relations entre les variables indépendantes et les variables dépendantes ont d'abord été étudiées par analyse univariée. Une valeur p de 0,05 a été considérée comme statistiquement significative. Le test exact de Fisher a été utilisé pour les comparaisons

des variables catégoriques avec chacune des variables dépendantes (prématurité et maladie parodontale). Les variables continues ont été évaluées à l'aide du test de T de Student.

Pour la préparation d'un modèle, une régression logistique univariée de chacune des variables a d'abord été faite, permettant d'identifier celles qui étaient statistiquement significatives au seuil de 10% ( $\alpha = 0,1$ ). Ces variables ont par la suite été introduites ensemble dans une analyse de régression logistique multiple.

Pour l'analyse multivariée, une méthode manuelle d'élimination une à une des variables a été utilisée. Pour cela, un modèle complet a d'abord été élaboré. La signification statistique de chaque coefficient de régression a été déterminée. Lorsque jugée non statistiquement significative, la variable était enlevée. Lorsque aucune variable supplémentaire ne pouvait être éliminée du modèle, la différence, entre le modèle final et le modèle de départ, a été calculée pour vérifier qu'aucune variable n'avait été éliminée inutilement. La régression logistique permet de calculer des rapports de cotes (RC) et l'intervalle de confiance à 95%.

## CHAPITRE III

### RÉSULTATS

Toutes les femmes participantes à l'étude ont donné leur accord après lecture, explication et signature du formulaire de consentement. Les femmes éligibles furent sélectionnées après avoir été soumises à des critères d'éligibilité. Celles qui ne correspondaient pas à ces derniers furent exclues de l'étude.

#### 3.1 Comparaisons intra et inter examinateurs

Le tableau 7 présente l'analyse des comparaisons intra examinateurs. Cette analyse met en évidence une variation du coefficient de corrélation entre les examinateurs allant de 0,58, pour la valeur la plus faible, à 0,90 pour la valeur la plus élevée. Deux examinateurs présentent un même coefficient de corrélation intra examinateurs et qui est de 0,80.

Le tableau 8 présente l'analyse des comparaisons inter examinateurs. La comparaison a été effectuée avec l'examineur qui présentait le meilleur coefficient de corrélation intra classe lors de la comparaison intra examinateur. Cette analyse permet de montrer qu'un examinateur présente un coefficient de corrélation intra classe d'une valeur de 0,53 pour le faible et de 0,74 et 0,57 pour les deux autres.

#### 3.2 Caractéristiques de la population à l'étude

Le tableau 9 présente les caractéristiques maternelles, démographiques, anthropométriques et microbiologiques de 346 femmes recrutées pour l'étude. Sur le plan sociodémographique, la moyenne d'âge de notre population à l'étude est de 28,5 ans ( $\pm 4,8$ ) et 88,4% vivent en couple. Elles sont majoritairement caucasiennes (97,4%), avec un emploi pour 96,5% d'entre elles. 79,9% des patientes de notre étude touchent un salaire annuel supérieur ou égal à 35 000 dollars canadiens. Donc nous ne pouvons pas estimer que notre échantillon appartient à un groupe économiquement défavorisé. Les habitudes de vie révèlent qu'une très grande majorité, durant la grossesse ne consomme pas de tabac (85,2%), ni de drogue (88,7%) ni d'alcool (97,6%). Une proportion moins importante (57,2%) ne consomme pas de café. En ce qui concerne la consommation de



médicaments, une grande majorité de la population à l'étude n'a pas consommé d'anti-inflammatoires (95,3%) ni d'antibiotiques durant toute la grossesse (87,1%) au cours de la grossesse. 91% et 99,7% des patientes rapportent ne pas avoir pris de médicaments lors d'un problème asthmatique ou rhumatismal, mais 68,3% affirment avoir consommé un antalgique pour soulager les migraines. L'analyse des habitudes d'hygiène bucco-dentaire révèle que 78,7% des femmes à l'étude ont eu un détartrage dans les deux ans précédents cet examen, 86,9% se brossent les dents deux fois ou plus par jour alors que seulement 40,8% passent la soie moins d'une fois par semaine ou jamais et 54,9% n'emploient jamais de rince bouche. L'analyse des antécédents gynécologiques met en évidence une prématurité antérieure chez 11,3% de la population seulement. 95,6% et 98,5% des femmes interrogées ne présentaient ni de vaginite, ni de chorioamionite. Enfin l'analyse du profil microbiologique met en évidence la présence de bactéries des trois complexes bactériens chez 44,2% des femmes. Nous retrouvons *A. phasique* chez 49,7% des femmes enceintes et les bactéries *P. classe* et *F. nucleatum subsp. Nucleatum* du complexe orange et les bactéries *T. forsythensis*, *P. amniotique* et *T. examineurs* du complexe rouge chez respectivement 94,5% et 92,2% d'entre elles.

### **3.3 Relation entre la prématurité antérieure et la prématurité durant l'étude**

Le tableau 10 montre qu'il existe une relation fortement significative entre la présence d'une naissance prématurée antérieure et la prématurité actuelle. Cette relation concerne uniquement les primipares et c'est donc pour cette raison que la taille de l'échantillon est de 159 dans ce cas ci.

### **3.4 Les naissances prématurées et le faible poids à la naissance et la maladie parodontale**

Le tableau 11 montre la relation entre les naissances prématurées, les enfants de faible poids à la naissance et les femmes avec ou sans maladie parodontale. Sur les 346 femmes ayant accouché, dix-neuf ont eu un enfant prématuré et douze un enfant de faible poids. L'analyse statistique n'a pas montré d'association significative entre la maladie parodontale et les naissances prématurées. De même elle n'a pas pu mettre en évidence d'association significative entre les enfants nés avec un faible poids et la maladie parodontale.

### **3.5 Facteurs de risque des maladies parodontales**

Le tableau 12 rapporte les variables associées à la maladie parodontale chez la population de femmes enceintes à l'étude. Sans surprise, nous retrouvons des facteurs épidémiologiques connus pour leur association avec la maladie parodontale, tels la consommation de tabac, la fréquence des nettoyages dentaires et la présence de certaines bactéries, notamment *P. classe* et *F. nucleatum subsp. Nucleatum* associées au complexe orange. Tous ces derniers paramètres cités sont associés significativement à la maladie parodontale. En ce qui concerne la consommation de tabac, nous avons retenus seulement le fait de fumer ou non. Bien que peu de femmes fument, la relation s'avèrent significative ( $P < 0,05$ ). Pour la variable 'dernier nettoyage', et après l'avoir dichotomiser ( $\leq 2$  ans -  $> 2$  ans), nous observons une relation fortement significative ( $P < 0,01$ ) entre avoir une maladie parodontale et la faible fréquence des nettoyages ( $> 2$  ans). De façon plus surprenante, nous remarquons une association significative entre la maladie parodontale et la présence d'une infection vaginale ( $P < 0,01$ ).

### **3.6 Relation entre le niveau d'éducation et la maladie parodontale**

Le tableau 13 montre qu'il existe une relation entre le niveau de l'éducation scolaire et la présence d'une maladie parodontale. Cette relation est significative à  $P < 0,05$ . Ce tableau montre également le haut degré d'éducation moyen (la moyenne étant située à 15,7 années de scolarité pour une erreur standard de 0,15) de notre population à l'étude.

### **3.7 Caractéristiques microbiologiques et maladie parodontale**

Dans le but d'identifier les espèces bactériennes en relation avec la maladie parodontal, nous avons cherché à déterminer les espèces bactériennes qui étaient associées à la parodontite (tableau 14). L'analyse fait ressortir trois espèces qui apparaissent associées à la maladie parodontale. Il s'agit des bactéries du complexe orange, *F. nucleatum subsp. nucleatum* et *P. intermedia* et une bactérie du complexe rouge, *T. forsythensis*. Les autres bactéries étudiées dans notre projet ne montraient pas de relation significative avec la parodontite.

### **3.8 Profil microbiologique des femmes ayant accouché prématurément et celles ayant accouché à terme**

La figure 8 montre que nous n'avons pas pu établir une association significative entre la prévalence de la détection d'une bactérie particulière dans le sulcus gingival et la fréquence des naissances prématurées. Elle met aussi en évidence un profil microbiologique équivalent au niveau de la population ayant accouché à terme et prématurément. Il ressort également de cet histogramme que les bactéries du complexe orange sont majoritairement présentes quelque soit le type de naissance, suivies par les bactéries du complexe rouge.

### **3.9 Fréquence moyenne de perte d'attache à 4, 5, 6, 7 et 8 mm**

L'analyse présentée dans le tableau 15 permet une caractérisation de la fréquence de perte d'attache chez les patientes à l'étude. Elle nous permet de réaliser la faible étendue de perte d'attache chez ces patientes. En effet, nous constatons que seulement 10,34 sites en moyenne présentent une perte d'attache de 4 mm. La moyenne de sites atteints diminue très rapidement avec l'augmentation de la perte d'attache. Ainsi la moyenne des sites avec une perte d'attache de 5 et 6 mm est de 2,7 et 0,38 respectivement. Elle est encore plus faible pour les sites avec une perte d'attache de 7 et 8 mm car elle est à 0,17 et 0,02 respectivement. Cette analyse permet de constater la faible étendue de l'atteinte parodontale au sein de notre échantillon.

### **3.10 Analyse univariée des facteurs de risque associés à la maladie parodontale**

Afin de déterminer l'importance de ces facteurs dans l'incidence de la maladie parodontale, nous avons effectué des analyses univariées afin de déterminer le rapport de cotes rattaché à chacune de ces variables. Le tableau 16 présente les résultats de l'analyse univariée des variables associées significativement à la maladie parodontale et le rapport de cotes associé à chacune d'elle. Les rapports de cotes les plus élevés observés concernent successivement et par ordre décroissant la présence d'une vaginite (RC=5,83), la présence de bactéries associées au complexe orange (RC=4,19) et la fréquence des nettoyages (RC=2,17). Cependant l'intervalle de confiance relatif à la fréquence des nettoyages est très étroit par rapport à la vaginite et à la présence de bactéries du complexe orange ([1,28-3,67] versus [1,61-21,07] et [1,19-14,67]) ce qui traduit une relation plus forte dans l'association de cette variable avec la maladie parodontale. Le

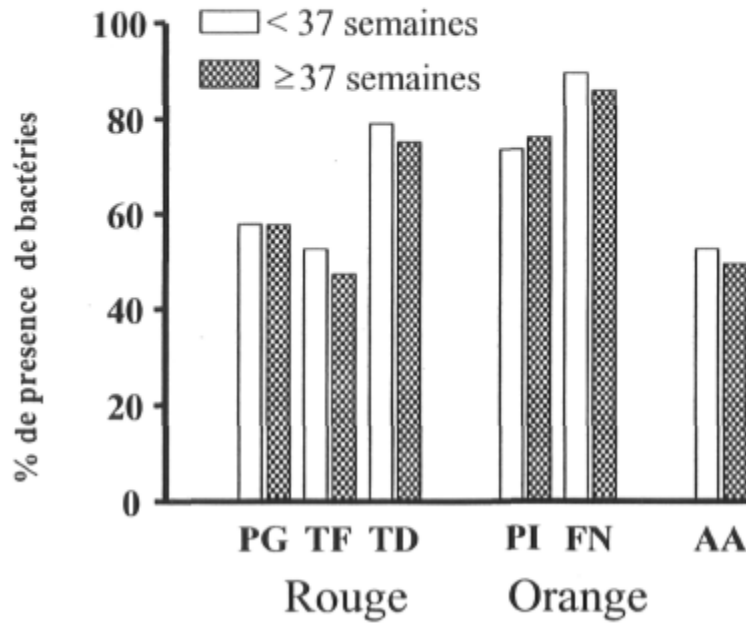
rapport de cotes relatif à la consommation de tabac est de 1,97 avec un intervalle de confiance de [1,08-3,60]. Bien que le rapport de cotes soit peu élevé, l'intervalle de confiance est étroit.

### **3.11 Analyse multivariée des facteurs de risque liés à la maladie parodontale**

Après avoir déterminé, l'importance des variables, citées en 3.10, dans l'incidence des maladies parodontales, nous avons cherché à déterminer lesquelles variables dominaient les unes par rapport aux autres. À cette fin, nous avons pratiqué des analyses multivariées (tableau 17).

Notre analyse permet de faire ressortir trois variables qui prévalent sur les autres. Il s'agit de la présence d'une infection vaginale, la fréquence des nettoyages et certaines bactéries du complexe orange. Nous constatons que le rapport de cotes associé à la vaginite est, de façon surprenante, le plus élevé. Il ressort à 5,7 pour un intervalle de confiance à 95% relativement large de [1,57-21,03]. La deuxième variable qui apparaît concerne la présence des parodontopathogènes du complexe orange où il ressort un rapport de cotes estimé à 4,49 pour un intervalle de confiance de [1,25-16,12]. Enfin la troisième et dernière variable se rapporte à la fréquence de l'hygiène bucco-dentaire. Le rapport de cotes s'élève à 2,4 pour un intervalle de confiance étroit compris entre 1,39 et 4,12. Il s'agit donc d'une relation forte.

**Figure 8: Profil microbiologique buccal des femmes enceintes entre 22 et 24 semaines de gestation**



PG: *P. gingivalis*

TF: *T. forsythensis*

TD: *T. denticola*

PI: *P. intermedia*

FN: *F. nucleatum* subsp. *nucleatum*

AA : *A. actinomycetemcomitans*

Rouge : complexe rouge

Orange : complexe orange

**Tableau 7: Comparaisons intra-examineurs**

Examineurs	Coefficient de corrélation intra classe	Intervalle de confiance à 95%
CC	0,90	0,93-0,96
GB	0,58	0,48-0,68
GG	0,80	0,74-0,85
RG	0,80	0,74-0,87

**Tableau 8: Comparaisons inter examineurs**

Vs examinateur CC	Coefficient de corrélation intra classe	Intervalle de confiance à 95%
GB	0,53	0,47-0,58
GG	0,74	0,70-0,78
RG	0,57	0,51-0,62

Coefficient de comparaison intra classe global entre les examineurs : 0,61 (0,57-0,66)

**Tableau 9: Caractéristiques générales de la population à l'étude**

Caractéristiques	Groupes (N=346)	Pourcentage
Âge maternel	28,5 ±4,8	
<b>Facteurs sociaux démographiques</b>		
Âge par catégories		
< 20	12	3,4
21-25	81	23,4
26-30	149	43
> 30	104	30
État civil		
Couple	306	88,4
Célibataire	40	11,5
Ethnie		
Caucasienne	337	97,4
Autre	9	2,6
Emploi		
Avec emploi	334	96,5
Sans emploi	12	3,4
Revenus		
< 20000	29	8,5
20-34999	39	11,4
35-49999	70	20,5
50-74999	119	35
> 75000	83	24,4
<b>Habitudes de vie</b>		
Tabac		
Oui	51	14,7
Non	295	85,2
Café		
Oui	148	42,7
Non	198	57,2
Alcool		
Oui	39	11,2
Non	307	88,7
Drogue		
Oui	8	2,3
Non	338	97,6

Suite du tableau 9

Consommation de médicaments	Groupes (N=346)	Pourcentage
AINS		
Oui	16	4,6
Non	330	95,3
Antibiotiques		
Oui	44	12,8
Non	299	87,1
Asthme		
Oui	31	8,9
Non	314	91
Migraine		
Oui	235	68,3
Non	109	31,6
Rhumatisme		
Oui	1	0,2
non	345	99,7
Hygiène bucco-dentaire	Groupes (N=346)	Pourcentage
Dernier nettoyage		
< 2 semaines	16	4,6
2 sem-6 mois	115	33,4
6 – 12 mois	93	27,0
12 – 24 mois	47	13,6
> 2 ans	73	21,2
Fréquence de brossage		
> 2 fois par jour	299	86,9
1 fois par jour	37	10,7
quelques fois par sem	4	1,1
< 1 fois par semaine	2	0,5
jamais	2	0,5
Soie dentaire		
> 2 fois par jour	2	0,5
1 fois par jour	50	14,6
quelques fois par sem	95	27,7
1 fois par semaine	55	16
< 1 fois par semaine	86	25,1
jamais	54	15,7
Rince bouche		
> 2 fois par jour	22	6,4
1 fois par jour	25	7,2
quelques fois par sem	28	8,1
1 fois par semaine	14	4
< 1 fois par semaine	66	19,1



jamais 189 54,9

<b>Antécédents gynécologiques</b>	<b>Groupes (N=346)</b>	<b>Pourcentage</b>
Chorioamionite		
Oui	5	1,4
non	340	98,5
Vaginite		
Oui	15	4,3
Non	327	95,6
Prématurité antérieure		
Oui	18	11,3
Non	141	88,6
<b>Profil microbiologique</b>		
Complexe rouge	319	92,2
Complexe orange	327	94,5
<i>A. phasique</i>	172	49,7
Toutes les bactéries	153	44,2

**Tableau 10: Relations entre les naissances prématurées et la prématurité antérieure (n=154)**

Prématurité antérieure	prématurité	Naissances à terme	P
oui	6 (33,3%)	12 (66,6%)	< 0,001
non	7 (5%)	134 (95%)	

**Tableau 11: Relations entre les naissances prématurées, le faible poids à la naissance et la maladie parodontale (n=346)**

	prématurité	Naissances à terme	P	Poids faible	Poids normal	P
Parodonte malade	9 (47,3%)	138 (42,2%)	NS	4 (33,3%)	143 (42,8%)	NS
Parodonte sain	10 (52,6%)	189 (57,8%)		8 (66,6%)	191 (57,1%)	

**Tableau 12: Prévalence des variables associées à la maladie parodontale**

Variables	Parodonte malade (%)	Parodonte sain (%)	Valeur de P
Consommation de tabac			
Oui	56,8	43,1	< 0,05
Non	40	60	
Dernier nettoyage			
≤ 2 ans	38,3	61,6	< 0,01
> 2 ans	57,5	42,4	
Vaginite			
Oui	80	20	< 0,01
Non	40,6	59,3	
Complexe orange			
Oui	44	55,9	< 0,05
Non	15,7	84,2	

**Tableau 13: Relations entre la présence d'une parodontite et le niveau d'éducation**

Variables	moyenne	intervalle	Déviati on standard	P
Niveau de scolarité et parodonte malade	15,3	14,8-15,7	2,7	< 0,05
Niveau de scolarité et parodonte sain	16,0	15,6-16,4	2,7	

**Tableau 14: Bactéries associées à la maladie parodontale**

Bactéries présentes	Parodonte malade	Parodonte sain	P
<i>F.nucleatum</i> <i>subsp.nucleatum</i>	133(44,6%)	165(55,4%)	< 0.06
<i>P.intermedia</i>	127(48,3%)	136(51,7%)	< 0,0001
<i>T.forsythensis</i>	87(52,7%)	78(47,8%)	< 0,0001

**Tableau 15: Fréquences moyennes de perte d'attache à 4, 5, 6, 7 et 8 mm**

perte d'attache	Moyenne (N=346)	Déviati on standard	Erreur standard
PA= 4 mm	10,34	10,7	0,57
PA= 5 mm	2,70	5,6	0,3
PA= 6 mm	0,38	1,5	0,08
PA= 7 mm	0,17	0,79	0,04
PA= 8 mm	0,02	0,26	0,01

**Tableau 16: Rapports de cotes des caractéristiques associées à la maladie parodontale par régression logistique univariée**

Variables	Coefficient $\beta$	Erreur standard	P	Rapports de cotes	IC 95%
Consommation de tabac					
Oui	0,681	0,118	0,000	1,97	1,08-3,60
Non	-0,405	0,306	0,026		
Dernier nettoyage					
$\leq 2$ ans	-0,473	0,124	0,000	2,17	1,28-3,67
$> 2$ ans	0,777	0,267	0,003		
Vaginite					
Oui	1,763	0,655	0,007	5,83	1,61-21,07
Non	-0,377	0,112	0,000		
Complexe orange					
Oui	1,434	0,638	0,024	4,19	1,19-14,67
Non	-1,673	0,629	0,007		

**Tableau 17: Analyse multivariée**

Variables	Coefficient $\beta$	Erreur standard	P	Rapports de cotes	IC 95%
Dernier nettoyage $> 2$ ans vs $\leq 2$ ans	0,874	0,277	0,001	2,4	1,39-4,12
Vaginite Oui vs non	1,750	0,661	0,008	5,7	1,57-21,03
Complexe orange Oui vs non	1,503	0,651	0,021	4,5	1,25-16,12

## CHAPITRE IV

### DISCUSSION

L'objectif principal de notre étude était de vérifier la possibilité d'une relation entre les maladies parodontales et les naissances prématurées et les enfants de faible poids. Pour éviter les biais au cours de cette étude nous avons essayé de contrôler les facteurs de risque connus pour les naissances prématurées. Ainsi les femmes âgées de moins de 18 ans ont été exclues car un âge maternel peu élevé est un facteur de risque connu (16). Da Silva et coll (30) ont rapporté que les jeunes femmes de moins de 18 ans, après ajustement des variables confondantes, avaient un facteur de risque de 2,4 d'avoir un enfant prématuré pour un intervalle de confiance à 95% de [1,64-3,57]. Seules les patientes présentant une grossesse unique ont été considérées car il est maintenant bien établi que les grossesses multiples sont un risque pour le travail prématuré. (16) Il a également été rapporté que les femmes célibataires étaient plus à risque d'avoir une naissance prématurée et/ou un enfant de faible poids (16) après ajustement des autres facteurs confondants. Dans notre étude nous ne rapportons pas de relation entre l'état civil et les naissances prématurées et/ou les enfants de faible poids à la naissance. Cette absence de relation a déjà été rapportée par López et coll (105). Nous pensons que cette absence de relation est due principalement au faible nombre de femmes célibataires et à la faible prévalence des naissances prématurées dans la population à l'étude. Les autres facteurs de risque connus des accouchements prématurés telles que la chorioamnionite ou la vaginite (118) ne semblent pas être reliés, dans cette étude, aux naissances prématurées. Or dans leur méta-analyse, Flynn et coll (40) concluent que la vaginite bactérienne est un facteur de risque important de prématurité. Ces auteurs calculent un facteur de risque ajusté qui augmente de 60% la possibilité d'avoir un accouchement prématuré en présence de cette infection. Dans notre population, peu de femmes présentaient une vaginite ou une chorioamnionite. Donc nous pouvons expliquer cette absence de relation par le faible nombre de femmes atteintes dans notre échantillon de la population à l'étude ainsi qu'aux traitements adéquats entrepris pour soigner les rares cas rapportés. Il existe maintenant des évidences convaincantes qui permettent d'associer une naissance de faible poids et la consommation de tabac (68, 157). Une méta analyse

récente (20), ayant retenu 21 études de cohorte, révèle une association entre la consommation de tabac au cours de la grossesse et la prématurité. Les auteurs rapportent un facteur de risque de 1,27 entre les non fumeuses et les fumeuses avec un intervalle de confiance à 95% compris entre 1,21 et 1,33. À travers le monde, nombreuses sont les femmes qui fument au cours de la grossesse. En France dans les années 90, 40% de la population féminine fumaient encore au début de la grossesse. Seulement 40% d'entre elles arrêtaient la consommation de tabac, principalement lors du premier trimestre, alors que 25% continuaient à fumer jusqu'au terme de la grossesse (20). Dans notre étude, où 51 femmes (14,7%) consommaient du tabac, nous n'avons pas pu mettre en évidence une relation statistiquement significative entre cette consommation et les naissances prématurées. Cependant certains auteurs (20) ont étudié la relation de la réponse en fonction de la dose consommée. Ainsi la revue systématique de Shah et Bracken (20), a établi une relation linéaire entre la quantité de tabac consommé et le faible poids à la naissance. Le nombre de cigarettes fumées est en relation inversement proportionnel avec le poids à la naissance. L'étude de Cnattingius et de coll. (105), stipule que le facteur de risque était de 1,4 lorsque la patiente fumait entre une et neuf cigarettes par jour et 1,6 lorsque ce nombre était supérieur ou égal à dix cigarettes par jour. Dans le but d'établir une telle relation entre la quantité de cigarettes fumées et le poids à la naissance, nous avons divisé notre échantillon en deux groupes, à savoir celles qui consommaient de façon nulle à faible et celles qui consommaient de façon moyenne à intense. Les résultats de notre étude n'ont pas permis d'établir une relation statistiquement significative. Nous expliquons ce résultat par le faible taux de consommation de tabac au sein de notre échantillon.

Cette étude sur la population québécoise ne permet pas de conclure à une relation statistiquement significative entre les maladies parodontales et les naissances prématurées et/ou les enfants de faible poids à la naissance. La taille globale de l'échantillon était de 1400 patientes et le nombre analysé est de 346. Le travail de ce mémoire ne concerne que ces 346 patientes.

Toutefois elle a permis de vérifier plusieurs facteurs de risque associés à la maladie parodontale. Certains de ces facteurs sont des paramètres connus, dont notamment la fréquence de l'hygiène bucco-dentaire, la consommation de tabac et la présence de parodontopathogènes spécifiques associés au complexe orange. Un autre facteur, la vaginite, à notre grande surprise, est apparu comme étant relié à la maladie parodontale. La présence d'une vaginite est la première variable, devant toutes les autres, à être associée à la maladie parodontale, avec un rapport de cote de 5,7, donc relativement élevé, et un intervalle de confiance très large [1,57-21,03]. Nous pouvons supposer que la réponse immuno inflammatoire intense causée par l'infection vaginale puisse influencer la maladie parodontale ou vice versa. Offenbacher et coll (133) a évoqué la possibilité que la présence d'une maladie parodontale, rendant les patientes plus susceptibles à une infection vaginale subclinique, ne pouvait être écartée. À cette époque ces auteurs avaient conclu qu'une infection buccale, capable de provoquer une diffusion systémique de LPS, pouvait prédisposer ou aggraver n'importe quel problème entérique existant au niveau d'un site distal. Plus récemment Lin et coll (93) ont montré, chez la souris, qu'une infection à *P. amniotique* pouvait se disséminer vers le placenta et entraîner la mort du fœtus ou une restriction de la croissance fœtale. Dans une seconde étude, ce même auteur (92) conclut qu'une infection localisée à *P. amniotique* est capable de provoquer une restriction de la croissance fœtale chez la souris, par dissémination systémique de ce même micro-organisme. Enfin tout dernièrement, Han et coll (56) ont montré, également chez la souris, que *F. nucleatum* subsp. *nucleatum* pouvait être transmis par voie hématogène au placenta et entraîner des problèmes au cours de la grossesse. Ces auteurs (56) concluent que leurs résultats renforcent le lien entre les naissances prématurées et la maladie parodontale. Nos résultats semblent indiquer, que la vaginite chronique est un facteur de risque pour les maladies parodontales. Ce dernier constat nous amène à penser que certains parodontopathogènes puissent infecter des sites à distance, et ainsi contribuer à entretenir et/ou à favoriser l'infection qui en est à l'origine. Les voies de transmission ainsi que les mécanismes qui contribueraient à avoir une influence bidirectionnelle demeurent inconnus et mérite une investigation plus approfondie.

Sur le plan microbiologique, des deux espèces bactériennes associées au complexe orange (*F. nucleatum* subsp. *nucleatum* et *P. classe*), nous obtenons une association

statistiquement significative avec la présence d'une maladie parodontale. Nous obtenons la même relation avec *T. forsythensis*. Le rapport de cote ressort à 4,19 pour un intervalle de confiance à 95% de [1,19-14,67] mais en plus il est le deuxième facteur le plus associé à la maladie parodontale car l'analyse multivariée fait ressortir un rapport de cote de 4,5 (IC=1,25-16,12). Ces résultats sont en accord avec les travaux de Socransky et coll (162, 178) et de Ximénez-Fyvie et coll (162, 178) qui affirment que certaines espèces bactériennes regroupées au sein des complexes bactériens, dont notamment le complexe orange, se retrouvent plus fréquemment au niveau des sites malades. Notre étude est aussi en accord avec celle de López et coll (105), qui indique une forte présence de *F. nucleatum* subsp. *nucleatum* chez les populations d'origine caucasienne. En revanche notre étude ne permet pas de préciser s'il existe une relation entre les femmes atteintes de vaginite et la présence de *F. nucleatum* subsp. *Nucleatum*. En revanche une étude récente rapporte l'association entre *F. nucleatum* subsp. *nucleatum* et cette dernière pathologie (56).

La consommation de tabac est également un facteur de risque connu des parodontites (103). Nos résultats sont en accord avec d'autres études qui rapportent que les patientes fumeuses sont plus à risque de développer une maladie parodontale (78, 103). Le rapport de cote est de 1,97 après avoir ajusté les variables avec un intervalle de confiance à 95% de [1,08-3,60]. Il est légèrement inférieur à celui calculé par Hyman et Reid, rapporté par Jonhson (78), qui arrive à un rapport de cote de 2,29 pour une perte d'attache comprise entre 1 et 1,99 mm. Nous pouvons expliquer cette différence par la faible prévalence (14,7%) de nos patientes consommatrices, comparé aux 25% à 33% rapportés dans la littérature (20).

L'hygiène bucco-dentaire, sans surprise, est fortement associée à l'apparition de la maladie parodontale. Le rapport de cote ressort à 2,17 pour un intervalle de confiance à 95% de [1,28-3,67]. Il est très étroit et contribue à la force de cette association. Ces résultats corroborent ceux rapportés par Ramfjord (141) sur la maintenance laquelle préconise chez les patients ne présentant pas de perte d'attache une consultation bucco-dentaire annuelle ou biannuelle. En revanche, les patients traités dans le cadre d'une atteinte parodontale, devraient être revus aux trois à quatre mois (141). Slots précise également que le maintien d'une dentition et d'un parodonte sain par une hygiène buccale



journalière et des soins professionnels réguliers est le meilleur moyen de prévenir les maladies systémiques à partir d'une infection buccale (160).

Les raisons pour lesquelles notre étude ne permet pas de conclure à une relation statistiquement significative entre les maladies parodontales et les naissances prématurées et/ou les enfants de faible poids tiennent en partie aux caractéristiques de notre échantillon. La taille de notre population est quatre fois moins importante par rapport aux prévisions qui avaient été calculées. De plus l'incidence des naissances prématurées est relativement basse puisque nous avons eu 19 prématurés, soit 5,49% au cours de l'étude. Ce chiffre est largement en dessous du taux de prématurité relevé par le ministère de la santé et des services sociaux, qui variait de 6,6% à 7,1% entre 1990 et 1995 sur l'ensemble du Canada à l'exception de l'Ontario (161). La faible taille de notre échantillon est due aux difficultés de recrutement que nous avons rencontrées. Nous avons remarqué également que les participantes présentaient un niveau d'éducation supérieur (la moyenne de notre population comporte 15,7 années d'étude). Nous avons donc rencontré et recruté une population beaucoup plus consciente de l'importance de se maintenir en bonne santé pour assurer un meilleur déroulement de la grossesse. Par voie de conséquence, notre population est moins à risque de grossesse prématurée. Nous avons rencontré aussi auprès de certaines femmes de la communauté africaine un refus de participation pour des motifs religieux. En effet une deuxième partie du projet consistait à prélever un morceau du placenta pour des analyses microbiologiques. Ce critère s'est avéré être la raison de leur refus de participation. Dans les prochaines lignes, nous développerons plus en détails les caractéristiques de notre population et nous la comparerons avec les études antérieures. Cette comparaison permettra de mettre en évidence le biais que la sélection de notre population a apporté dans ce projet. Cette comparaison permettra également d'expliquer en partie le faible taux de naissances prématurées obtenues pour la région de Québec.

Notre population diffère des autres études publiées (75, 105, 133) dans le sens où elle est constituée d'une population majoritairement caucasienne au niveau socio-économique relativement élevé, avec une hygiène de vie relativement sobre c'est à dire avec une consommation de tabac, de drogue ou d'alcool quasiment nulle. Cette population diffère beaucoup de celle retrouvée dans les études de Jeffcoat et coll (75), constituée

majoritairement (82,68%) d'afro-américaines, ou encore de celle d'Offenbacher et coll (133) qui en comporte 52%. Plusieurs auteurs rapportent (2, 110, 133) que l'ethnie afro-américaine est considérée comme étant plus à risque d'avoir des enfants prématurés. Madianos et coll précisent également que les populations de ces deux études sont principalement noires et qu'il existe une disparité raciale significative dans la prévalence des naissances prématurées et les enfants de faibles poids à la naissance, et donc les inférences aux autres groupes raciaux devraient être faites avec précaution (109). Nous rappelons que notre population est caucasienne à 97,4%. Mais ce facteur n'est pas toujours un élément déterminant puisque López et coll (105) précise les caractéristiques de la population chilienne comme étant un mélange de descendants espagnols et d'aborigènes locaux à prédominance caucasienne et sans composantes génétiques africaines. Ceci tient en partie à un autre facteur très important, le facteur économique. En effet en confrontant les études citées plus haut (75, 105, 133), nous constatons des variations sociales importantes. López et coll (105) présente une population au niveau socio-économique faible avec un faible niveau d'éducation (< 12 ans pour 62,4% de la population étudiée). Après avoir intégré cette variable, il ressort de son étude que la maladie parodontale est un facteur de risque important pour les naissances prématurées et/ou de faible poids (RC=4,70% avec un IC= [1,29-17,13]). D'autres auteurs (133) ont calculé un facteur de risque de 7,93% pour un intervalle de confiance à 95% de [1,52-41,4], mais leur modèle multivarié ne tient pas compte de ces composantes sociales et économiques. De même Jeffcoat et coll (75) rapporte un facteur de risque de 4,45 pour un intervalle de confiance à 95% de [2,16-9,18] et son modèle multivarié n'est pas ajusté en fonction du niveau socio-économique (109). Dans ces deux dernières études, les niveaux socio-économique et scolaire de la population ne sont pas mentionnés. Or cette variable est très importante puisque plusieurs auteurs (2, 26) concluent que la pauvreté urbaine est négativement associée aux naissances prématurées et à un faible poids à la naissance. Dans notre étude, 79,7% de la population présente un revenu supérieur ou égal à 35 000 \$. Donc nous ne pouvons pas affirmer que notre groupe appartient à un niveau économique défavorisé. Or de faibles revenus, un faible niveau social et un niveau d'éducation peu élevé limitent l'accès aux services de soins dentaires et à l'utilisation de mesures préventives, telle l'hygiène orale (104). Norderyd et coll ont aussi montré que le

fait d'être une femme avec des revenus peu élevés aggravait la sévérité de la maladie parodontale car leur modèle multivarié montrait que le degré de perte osseuse associée à ces deux variables présente respectivement un rapport de cote de 3,19 (IC=1,02-9,97) et de 8,46 (IC=1,97-36,37) (129).

Notre population est aussi différente par rapport à l'étendue et à la gravité de la maladie parodontale qui est définie par la mesure de la variable à l'étude. Dans notre projet, nous avons défini la présence de la maladie parodontale lorsque la perte d'attache était supérieure ou égale à 4 mm sur au moins 10% des sites examinés. Nous examinons six sites par dent, sur toutes les dents à l'exception des troisièmes molaires. À la lecture des autres études, la définition de cette variable est bien différente. Jeffcoat et coll (75) prend en considération la perte d'attache et définit l'exposition à la maladie parodontale lorsque plus de 90 sites présentent une perte d'attache clinique supérieure ou égale à 3 mm. Offenbacher et coll (133) retient les mêmes critères à la différence que le nombre de sites atteint devait être supérieur à 60% de l'ensemble des sites sondés. Enfin López et coll (105) émet un diagnostic de maladie parodontale lorsque quatre dents ou plus affichent au moins un site (soit un minimum de 4 sites) avec une profondeur de poche supérieure ou égale à 4 mm et une perte d'attache supérieure ou égale à 3 mm au niveau du même site (exception faite des troisièmes molaires). L'absence de standardisation des méthodes et des mesures de l'état de la maladie parodontale ainsi que des critères de sélection des sujets à l'étude limitent fortement la synthèse et l'interprétation des études (3). Au niveau de la population, les mesures de la profondeur des poches sont d'une valeur limitée dans l'appréciation de l'étendue et de la sévérité de la maladie parodontale (3), et ce pour au moins trois raisons : l'augmentation de la profondeur de poche sur un site donné n'est pas nécessairement associée à une perte d'attache, de même la profondeur de poche à un site donné n'est pas une mesure statique car sa diminution avec le temps peut être la conséquence d'une récession et non pas nécessairement un gain clinique d'attache. Enfin la mesure de profondeur de poche ne fournit pas une mesure aussi précise de la destruction des tissus dans le temps par rapport à la mesure du niveau d'attache. D'après la classification de l'AAP (7), une parodontite est dite généralisée lorsque 30% des sites ou plus sont atteints ce qui correspond à environ cinquante sites lorsque toutes les dents sont présentes. Dans les études de Jeffcoat et coll (75, 133) et d'Offenbacher et coll (75,

133), et d'après leur définition, ces auteurs ont choisi de considérer une personne malade lorsqu'elle comporte au minimum quatre-vingt dix et 115 sites (en tenant compte des troisième molaires), soit 15 à 20 dents, atteintes d'une perte d'attache d'au minimum 3 mm. Cette condition est peu fréquente chez les candidats, d'âge jeune, avec une telle étendue de la maladie ou un aussi grand nombre de sites atteints. En effet Brown et coll (19), dans une étude de 15,132 sujets, rapportent que 44% des sujets présentent une perte d'attache supérieure ou égale à 3 mm sur 3,4 sites en moyenne par sujet. De même, Ismael et coll (74), dans une étude de 526 sujets, rapportent que seulement 15% des sites présentaient une perte d'attache supérieure ou égale à 3 mm chez 97% des patients. Les critères de la variable à l'étude dans l'étude de López et coll (105) signifient, dans le meilleur des cas et en absence de récessions, de trouver quatre dents au minimum avec une profondeur de poches de 7 mm. Cette condition est aussi peu fréquente car Brown et coll (19) rapportent une prévalence de 0,6% des poches avec une profondeur supérieure ou égale à 7 mm soit 0.01 site par sujet. Donc la taille de la population atteinte de parodontite, ainsi que son étendue, dans les études d'Offenbacher et coll (133), de Jeffcoat et coll (73) et de López et coll (103) n'est en rien comparable à la notre. Cette forte hétérogénéité de la définition de la maladie parodontale amène plusieurs réflexions. D'abord une prise de conscience des chercheurs que certaines parodontites sont plus sévères que d'autres mais pas dans le sens strict de la définition donnée par l'AAP, laquelle se base uniquement sur l'importance de la perte d'attache. En effet les paramètres cliniques mesurés, permettant d'établir le diagnostic des maladies parodontales, ne tiennent pas compte de facteurs spécifiques pouvant moduler cette sévérité, elle-même dépendante de la charge bactérienne, de la virulence de certaines espèces et/ou de l'association de certaines de ces mêmes espèces et peut être aussi une variation plus ou moins importante de la réponse de l'hôte à cette agression bactérienne. Ensuite cette hétérogénéité existe aussi car, hormis le fait que les gens ne s'entendent pas sur les définitions cliniques, il existe également des problèmes liés au sondage (qui n'est pas toujours une mesure fiable) et aux différentes variables socio-économiques et génétiques affectant la prévalence des parodontites.

Les maladies parodontales décrites dans les études précédentes (75, 105, 133) pourraient avoir au delà d'un certain seuil un 'impact de virulence', c'est-à-dire un seuil à partir

duquel une maladie pourrait, par l'intermédiaire de son potentiel bactériologique, immunologique et dépendamment des capacités de résistance de l'hôte, influencer ou provoquer un désordre systémique. Si tel est le cas, il serait important de définir ce seuil à partir duquel, une pathologie peut être considérée à risque de provoquer un désordre systémique. Si nous n'avons pas su cerner une telle population dans la ville de Québec, c'est peut être parce que sa prévalence reste faible.

En résumé, cette étude n'a pas permis de mettre en évidence une relation entre les naissances prématurées et/ou les enfants de faible poids à la naissance et la maladie parodontale. Le taux de prématurité, à l'Hôpital Saint-François d'Assise et lors de la durée de cette étude, fut largement inférieur à la moyenne nationale du Canada enregistrée au cours des années 1990-1995.

Cette étude a permis de confirmer que les facteurs reliés à la consommation de tabac, la fréquence de l'hygiène bucco-dentaire, la présence de bactéries associées au complexe orange sont des facteurs de risque de parodontite chez une population de femmes enceintes. Elle a aussi montré, de façon surprenante, que les vaginites sont des facteurs de risque pour ces mêmes maladies. Ce dernier élément, nous a amené à considérer la possibilité que les vaginites puissent influencer l'évolution d'une infection à distance.

Enfin le manque de consensus sur la définition de cette même maladie parodontale nous a amené à évoquer la notion 'd'impact de virulence' d'une parodontite, qui évoque le seuil à partir duquel cette pathologie induirait des conséquences systémiques. Il serait peut être pertinent de déterminer ce seuil et les variables qui y sont associées telles que la charge bactérienne, la virulence de ces espèces et les variations de la réponse de l'hôte.

## Chapitre V

### Bibliographie

1. 2001. Proceedings of the Periodontal-Systemic Connection: A State of the Science Symposium. Bethesda, Maryland, USA. April 18-20, 2001. *Ann Periodontol.* 6:1-224.
2. Ahern J, Pickett K E, Selvin S, and B Abrams. 2003. Preterm birth among African American and white women: a multilevel analysis of socioeconomic characteristics and cigarette smoking. *J Epidemiol Community Health.* 57:606-611.
3. Albandar J M, and T E Rams. 2002. Global epidemiology of periodontal diseases: an overview. *Periodontol 2000.* 29:7-10.
4. Allen M C. 1993. An overview of longterm outcome, p. 371-383. *In* L. In F. K. Witther (ed.), *Textbook of prematurity.* Little Brown and Co, Boston.
5. Amato R, J Caton, A Polson, and M Espeland. 1986. Interproximal gingival inflammation related to the conversion of a bleeding to a no bleeding state. *J Periodontol.* 57:63-68.
6. Amory J H, J Hitti, R Lawler, and D A Eschenbach. 2001. Increased tumor necrosis factor-alpha production after lipopolysaccharide stimulation of whole blood in patients with previous preterm delivery complicated by intra-amniotic infection or inflammation. *Am J Obstet Gynecol.* 185:1064-1067.
7. Armitage G C. 1999. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol* 4:1-6.
8. Armitage G C. 2001. Periodontal Disease and Pregnancy: Discussion, Conclusions, and Recommendations. *Ann Periodontol.* 6:189-192.
9. Armitage G C. 1996. Periodontal Diseases: Diagnosis. *Ann Periodontol.* 1:37-215.
10. Ashimoto A, C Chen, I Bakker, and J Slots. 1996. Polymerase chain reaction detection of 8 putative periodontal pathogens in subgingival plaque of gingivitis and advanced periodontitis lesions. *Oral Microbiol Immunol.* 11:266-273.
11. Barnett M L. 2003. Coordination Meeting on Oral Health and Systemic Health Periodontal Medicine: Health Policy Implications Geneva, Switzerland December 5 and 6, 2002. *J Periodontol.* 73:1081-1086.
12. Beck J, R Garcia, G Heiss, P S Vokonas, and S Offenbacher. 1996. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol.* 67:1123-1137.
13. Beck J D, S Offenbacher, R Williams, P Gibbs, and R Garcia. 1998. Periodontitis: a risk factor for coronary heart disease? *Ann Periodontol.* 3:127-141.
14. Bennett W A, D A Terrone, B K Rinehart, S Kassab, J N Martin Jr, and J P Granger. 2000. Intrauterine endotoxin infusion in rat pregnancy induces preterm delivery and increases placental prostaglandin F2alpha metabolite levels. *Am J Obstet Gynecol.* 182:1496-1501.
15. Bercy, and Tenenbaum. 1997. *Parodontologie du diagnostic à la pratique.* De Boeck & Larcier, DeBoeck Université (1<sup>e</sup> ed), Paris, Bruxelles.

16. Berkowitz G S, and E Papiernik. 1993. Epidemiology of preterm birth. *Epidemiol Rev.* 15:414-443.
17. Brex M C, I Frohlicher, P Gehr, and N P Lang. 1988. Stereological observations on long-term experimental gingivitis in man. *J Clin Periodontol.* 15:621-627.
18. Brex M C, B Lehmann, C M Siegwart, P Gehr, and N P Lang. 1988. Observations on the initial stages of healing following human experimental gingivitis. A clinical and morphometric study. *J Clin Periodontol.* 15:123-129.
19. Brown L J, Oliver R C, and H Loe. 1990. Evaluating periodontal status of US employed adults. *J Am Dent Assoc.* 121:226-232.
20. Burguet A, Kaminski M, Abraham-Lerat L, Schaal J P, Cambonie G, Fresson J, Grandjean H, Truffert P, Marpeau L, Voyer M, Roze J C, Treisser A, and B Larroque. 2004. The complex relationship between smoking in pregnancy and very preterm delivery. *BJOG.* 111:258-265.
21. Champagne C M, P N Madianos, S Lieff, A P Murtha, J D Beck, and S Offenbacher. 2000. Periodontal medicine: emerging concepts in pregnancy outcomes. *J Int Acad Periodontol.* 2:9-13.
22. Chandad F. 1994. Analyse de la relation antigénique, structurale et fonctionnelle entre les fimbriae et l'adhésine hémagglutinante de *Porphyromonas gingivalis*. Thèse de Ph.D. Septembre 1994. Université Laval, Québec.
23. Cohen D W, J Shapiro, L Friedman, G C Kyle, and S Franklin. 1971. A longitudinal investigation of the periodontal changes during pregnancy and fifteen months post-partum. II. *J Periodontol.* 42:653-657.
24. Collins J G, M A Smith, R R Arnold, and S Offenbacher. 1994. Effects of *Escherichia coli* and *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide on pregnancy outcome in the golden hamster. *Infect Immun.* 62:4652-4665.
25. Collins J G, H W Windley, R R Arnold, and S Offenbacher. 1994. Effects of a *Porphyromonas gingivalis* infection on inflammatory mediator response and pregnancy outcome in hamsters. *Infect Immun.* 62:4356-4361.
26. Collins J W Jr, and D K Shay. 1994. Prevalence of low birth weight among Hispanic infants with United States-born and foreign-born mothers: the effect of urban poverty. *Am J Epidemiol.* 15: 184-192.
27. Committee to Study the Prevention of Low Birthweight, Division of Health Promotion and Disease Prevention, and Institute of Medicine. Preventing Low Birthweight. 1985. National Academy Press, Washington, DC.
28. Cutler C W, R R Arnold, and H A Schenkein. 1993. Inhibition of C3 and IgG proteolysis enhances phagocytosis of *Porphyromonas gingivalis*. *J Immunol.* 151:7016-7029.
29. Czusak C A, Sutherland D E, Billman M A, and S H Stein. 1996. Prostaglandin E2 potentiates interleukin-1 beta induced interleukin-6 production by human gingival fibroblasts. *J Clin Periodontol.* 23: 635-640.
30. da Silva A A, Simoes V M, Barbieri M A, Bettiol H, Lamy-Filho F, Coimbra L C, and M T Alves. 2003. Young maternal age and preterm birth. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 17: 332-339.
31. Darveau R P, A Tanner, and R C Page. 1997. The microbial challenge in periodontitis. *Periodontol.* 2000. 14:12-32.

32. Dasanayake A P, D Boyd, P N Madianos, S. Offenbacher, and E. Hills. 2001. The association between *Porphyromonas gingivalis*-specific maternal serum IgG and low birth weight. *J Periodontol.* 72:1491-1497.
33. Davenport E S, C E Williams, J A Sterne, V Sivapathasundram, J M Fearn, and M A Curtis. 1998. The East London study of maternal chronic periodontal disease and preterm low birth weight infants: study design and prevalence data. *Ann Periodontol.* 3:213-221.
34. De Nardin E. 2001. The role of inflammatory and immunological mediators in periodontitis and cardiovascular disease. *Ann Periodontol.* 6:30-40.
35. Dennison D K, and T E Van Dyke. 1997. The acute inflammatory response and the role of phagocytic cells in periodontal health and disease. *Periodontol.* 2000 14: 54-78.
36. Easterling T R, and T J Garite. 1985. *Fusobacterium*: anaerobic occult amnionitis and premature labor. *Obstet Gynecol.* 66:825-828.
37. Ebersole J L, and M A Taubman. 1994. The protective nature of host responses in periodontal diseases. *Periodontol.* 2000. 5: 112-141.
38. Evaldson G, A Lagrelius, and J Winiarski. 1980. Premature rupture of the membranes. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 59:385-393.
39. Flemmig T F. 1999. Periodontitis. *Ann Periodontol* 4:32-38.
40. Flynn C A, Helwig A L, and L N Meurer. 1999. Bacterial vaginosis in pregnancy and the risk of prematurity: a meta-analysis. *J Fam Pract.* 48: 885-892.
41. Formicola A J, T Weatherford, and H Grupe Jr. 1970. The uptake of H3-estradiol by the oral tissues of rats. *J Periodontal Res.* 5:269-275.
42. Fortunato S J, R Menon, and K F Swan. 1995. Amniochorion: a source of interleukin-8. *Am J Reprod Immunol.* 34:156-162.
43. Garcia L, J C Tercero, B Legido, J A Ramos, J Alemany, and M Sanz. 1998. Rapid detection of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia* and *Porphyromona gingivalis* by multiplex PCR. *J Periodontal Res.* 33:59-64.
44. Garcia R, Nunn M E, and P S Vokonas. 2001. Epidemiologic associations between periodontal disease and chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Periodontol.* 6:71-77.
45. Gavin J B 1970. Ultrastructural features of chronic marginal gingivitis. *J Periodontal Res* 5:19-29.
46. Gemmell E, and G J Seymour. 1993. Interleukin 1, interleukin 6 and transforming growth factor-beta production by human gingival mononuclear cells following stimulation with *Porphyromonas gingivalis* and *Fusobacterium nucleatum*. *J Periodontal Res.* 28: 122-129.
47. Gemmell E, K Yamazaki, and G J Seymour. 2002. Destructive periodontitis lesions are determined by the nature of the lymphocytic response. *Crit Rev Oral Biol Med.* 13:17-34.
48. Gendron R, D Grenier, and L Maheu-Robert. 2000. The oral cavity as a reservoir of bacterial pathogens for focal infections. *Microbes Infect.* 2:897-906.
49. Gibbs R S. 2001. The relationship between infections and adverse pregnancy outcomes: an overview. *Ann Periodontol.* 6:153-163.



50. Gibbs R S, R Romero, S L Hillier, D A Eschenbach, and R L Sweet. 1992. A review of premature birth and sub clinical infection. *Am J Obstet Gynecol.* 166:1515-1528.
51. Gillespie M J, J Smutko, G G Haraszthy, and J J Zambon. 1993. Isolation and partial characterization of the *Campylobacter rectus* cytotoxin. *Microb Pathog.* 14:203-215.
52. Greenstein G, J Caton, and A M Polson. 1981. Histologic characteristics associated with bleeding after probing and visual signs of inflammation. *J Periodontol.* 52:420-425.
53. Grenier D, and F Chandad. 2002. Cours: microbiologie buccale avancée. Université Laval, Québec.
54. Grenier D, and D Mayrand. 2000. Periodontitis as an ecological imbalance, p. 275-310. *In* a. R. P. E. in H. K. Kuramitsu (ed.), *Oral Bacterial Ecology*. Horizon Scientific Press, Norfolk, England.
55. Grossi S G, Zambon J J, and A W Ho. 1994. Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. *J Periodontol* 65:260-267.
56. Han Y W, Redline R W, Yin L, Li M, Hill G B, and T S McCormick. 2004. *Fusobacterium nucleatum* induces premature and term stillbirths in pregnant mice: implication of oral bacteria in preterm birth. *Infect Immun.* 72: 2272-2279.
57. Hanioka T, S Shizukuishi, and A Tsunemitsu. 1991. Changes in hemoglobin concentration and oxygen saturation in human gingiva with decreasing inflammation. *J Periodontol.* 62:366-369.
58. Haraszthy V I, J J Zambon, M Trevisan, M Zeid, and R J Genco. 2000. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *J Periodontol.* 71:1554-1560.
59. Harrell J C, and S H Stein. 1995. Prostaglandin E2 regulates gingival mononuclear cell immunoglobulin production. *J Periodontol.* 66:222-227.
60. Heath J K, Atkinson S J, Hembry R M, Reynolds J J, and M C Meikle. 1987. Bacterial antigens induce collagenase and prostaglandin E2 synthesis in human gingival fibroblasts through a primary effect on circulating mononuclear cells. *Infect Immun.* 55:2148-2154.
61. Henderson B, and Wilson M. 1996. Cytokine induction by bacteria: beyond lipopolysaccharide. *Cytokine.* 8:269-282.
62. Herzberg M C, and M W Meyer. 1996. Effects of oral flora on platelets: possible consequences in cardiovascular disease. *J Periodontol* 67:1138-1142.
63. Hill, G. B. 1998. Preterm birth: associations with genital and possibly oral microflora. *Ann Periodontol.* 3:222-232.
64. Hillier S L, M A Krohn, N B Kiviat, D H Watts, and D A Eschenbach. 1991. Microbiologic causes and neonatal outcomes associated with chorioamnion infection. *Am J Obstet Gynecol.* 165:955-961.
65. Hillier S L, J Martius, M Krohn, N Kiviat, K K Holmes, and D A Eschenbach. 1988. A case-control study of chorioamnionic infection and histologic chorioamnionitis in prematurity. *N Engl J Med.* 319:972-978.
66. Hillier S L, R P Nugent, D A Eschenbach, M A Krohn, R S Gibbs, D H Martin, M F Cotch, R Edelman, J G Pastorek, A V Rao, and al. 1995. Association between

- bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *N Engl J Med.* 333:1737-1742.
67. Hirsch E, R Blanchard, and S P Mehta. 1999. Differential fetal and maternal contributions to the cytokine milieu in a murine model of infection-induced preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 180:429-434.
  68. Hoffman H J, and L S Bakketeig. 1984. Risk factors associated with the occurrence of preterm birth. *Clin Obstet Gynecol.* 27:539-552.
  69. Holst E, A R Goffeng, and B Andersch. 1994. Bacterial vaginosis and vaginal microorganisms in idiopathic premature labor and association with pregnancy outcome. *J Clin Microbiol.* 32:176-186.
  70. Holt S C, and T E Bramanti. 1991. Factors in virulence expression and their role in periodontal disease pathogenesis. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2:177-281.
  71. Honig J, Rordorf-Adam C, Siegmund C, Wiedemann W, and F Erard. 1989. Increased interleukin-1 beta (IL-1 beta) concentration in gingival tissue from periodontitis patients. *J Periodontal Res.* 24:362-367.
  72. Hugoson A. 1970. Gingival inflammation and female sex hormones. A clinical investigation of pregnant women and experimental studies in dogs. *J Periodontal Res. Suppl.* 5:1-18.
  73. Irwin C R, and T T Myrillas. 1998. The role of IL-6 in the pathogenesis of periodontal disease. *Oral Dis.* 4:43-47.
  74. Ismail A I, and S M Szpunar. 1990. Oral health status of Mexican-Americans with low and high acculturation status: findings from southwestern HHANES, 1982-84. *J Public Health Dent.* 50:24-31.
  75. Jeffcoat M K, N C Geurs, M S Reddy, S P Cliver, R L Goldenberg, and J C Hauth. 2001. Periodontal infection and preterm birth: results of a prospective study. *J Am Dent Assoc.* 132:875-880.
  76. Jeffcoat M K, N C Geurs, M S Reddy, R L Goldenberg, and J C Hauth. 2001. Current evidence regarding periodontal disease as a risk factor in preterm birth. *Ann Periodontol.* 6:183-188.
  77. Jensen J, W Liljemark, and C Bloomquist. 1981. The effect of female sex hormones on sub gingival plaque. *J Periodontol* 52:599-602.
  78. Johnson G K, and M Hill M. 2004. Cigarette smoking and the periodontal patient. *J Periodontol.* 75:196-209.
  79. Kaizuka K, Y Hosogi, M Hayakawa, Y Shibata, and Y Abiko. 2003. Human monoclonal antibody inhibits *Porphyromonas gingivalis* hemagglutinin activity. *J Periodontol.* 74:38-43.
  80. Kantarci A, K Oyaizu, and T E Van Dyke. 2003. Neutrophil-mediated tissue injury in periodontal disease pathogenesis: findings from localized aggressive periodontitis. *J Periodontol.* 74:66-75.
  81. Keelan J A, K W. Marvin, T A Sato, M Coleman, L M McCowan, and M D Mitchell. 1999. Cytokine abundance in placental tissues: evidence of inflammatory activation in gestational membranes with term and preterm parturition. *Am J Obstet Gynecol.* 181:1530-1536.
  82. Kinane D F 1998. Periodontal diseases' contributions to cardiovascular disease: an overview of potential mechanisms. *Ann Periodontol.* 3:142-150.

83. Kinane D F, Mooney J, MacFarlane T W, and M McDonald. 1993. Local and systemic antibody response to putative periodontopathogens in patients with chronic periodontitis: correlation with clinical indices. *Oral Microbiol Immunol.* 8:65-68.
84. Koide M, Suda S, Saitoh S, Ofuji Y, Suzuki T, Yoshie H, Takai M, Ono Y, Taniguchi Y, and K Hara. 1995. In vivo administration of IL-1 beta accelerates silk ligature-induced alveolar bone resorption in rats. *J Oral Pathol Med.* 24:420-434.
85. Kornman K S, and W J Loesche. 1980. The sub gingival microbial flora during pregnancy. *J Periodontal Res.* 15:111-122.
86. Kornman K S, R C Page, and M S Tonetti. 1997. The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontol.* 2000 14:33-53.
87. Kuramitsu H K, M Qi, I Kang, and W Chen. 2001. Role for periodontal bacteria in cardiovascular diseases. *Ann Periodontol.* 6:41-47.
88. Lamont R J, A Chan, C M Belton, K T Izutsu, D Vasel, and A Weinberg. 1995. *Porphyromonas gingivalis* invasion of gingival epithelial cells. *Infect Immun* 63:3878-3885.
89. Lapp C A, M E Thomas, and J B Lewis. 1995. Modulation by progesterone of interleukin-6 production by gingival fibroblasts. *J Periodontol.* 66:279-284.
90. Larivee J, Sodek J, and J M Ferrier J M. 1986. Collagenase and collagenase inhibitor activities in crevicular fluid of patients receiving treatment for localized juvenile periodontitis. *J Periodontal Res.* 21:702-715.
91. Le J M, and J Vilcek. 1989. Interleukin 6: a multifunctional cytokine regulating immune reactions and the acute phase protein response. *Lab Invest.* 61:588-602.
92. Lin D, Smith M A, Champagne C, Elter J, Beck J, and S Offenbacher. 2003. *Porphyromonas gingivalis* infection during pregnancy increases maternal tumor necrosis factor alpha, suppresses maternal interleukin-10, and enhances fetal growth restriction and resorption in mice. *Infect Immun.* 71:5156-5162.
93. Lin D, Smith M A, Elter J, Champagne C, Downey C L, Beck J, and S Offenbacher. 2003. *Porphyromonas gingivalis* infection in pregnant mice is associated with placental dissemination, an increase in the placental Th1/Th2 cytokine ratio, and fetal growth restriction. *Infect Immun.* 71:5163-5168.
94. Lindhe J, and R Attsfrom. 1967. Gingival exudation during the menstrual cycle. *J Periodontal Res.* 2:194-198.
95. Lindhe J, and P I Branemark. 1967. Changes in microcirculation after local application of sex hormones. *J Periodontal Res.* 2:185-193.
96. Lindhe J, H E Schroeder, R C Page, S Munzel-Pedrazzoli, and A Hugoson. 1974. Clinical and stereologic analysis of the course of early gingivitis in dogs. *J Periodontal Res.* 9:314-330.
97. Lindhe J, and S S Socransky. 1979. Chemotaxis and vascular permeability produced by human periodontopathic bacteria. *J Periodontal Res.* 14:138-146.
98. Lindhe J, Thorkild K, and Niklaus P Lang (ed.). 2003. *Clinical periodontology and implant dentistry*, 4ème ed, Copenhagen, Munksgaard,
99. Listgarten M A. 1986. Pathogenesis of periodontitis. *J Clin Periodontol.* 13:418-430.

100. Listgarten M A, and B Ellegaard. 1973. Experimental gingivitis in the monkey. Relationship of leukocyte counts in junctional epithelium, sulcus depth, and connective tissue inflammation scores. *J Periodontal Res.* 8:199-214.
101. Loe H, E Theilade, S B Jensen, and C R Schiott. 1967. Experimental gingivitis in man. 3. Influence of antibiotics on gingival plaque development. *J Periodontal Res.* 2:282-289.
102. Loesche. 1979. Clinical and microbiological aspects of chemotherapeutic agents used according to the specific plaque hypothesis. *J Dent Res.* 58:2404-2414.
103. Loos B G, Roos M T, Schellekens P T, van der Velden U, and F Miedema. 2004. Lymphocyte numbers and function in relation to periodontitis and smoking. *J Periodontol.* 75:557-564.
104. Lopez N J, Socransky S S, Da Silva I, Japlit M R, and A D Haffajee. 2004. Subgingival microbiota of Chilean patients with chronic periodontitis. *J Periodontol.* 75:717-725.
105. Lopez N J, P C Smith, and J Gutierrez. 2002. Higher risk of preterm birth and low birth weight in women with periodontal disease. *J Dent Res.* 81:58-63.
106. Lowe G D. 1998. Etiopathogenesis of cardiovascular disease: hemostasis, thrombosis, and vascular medicine. *Ann Periodontol.* 3:121-126.
107. Lowe G D. 2001. The relationship between infection, inflammation, and cardiovascular disease: an overview. *Ann Periodontol.* 6:1-8.
108. M A Houle. 2002. Caractérisation de l'activité collagénase de *Porphyromonas gingivalis* et mise en évidence d'inhibiteurs. Mémoire de maîtrise. Université Laval, Québec.
109. Madianos P N, Bobetsis G A, and D F Kinane. 2002. Is periodontitis associated with an increased risk of coronary heart disease and preterm and/or low birth weight births? *J Clin Periodontol.* 29:22-36
110. Madianos P N, S Lief, A P Murtha, K A Boggess, R L Auten Jr, J D Beck, and S Offenbacher. 2001. Maternal periodontitis and prematurity. Part II: Maternal infection and fetal exposure. *Ann Periodontol.* 6:175-182.
111. Mangan D F, Mergenhagen S E, and S M Wahl. 1993. Apoptosis in human monocytes: possible role in chronic inflammatory diseases. *J Periodontol.* 64: 461-466.
112. Mariotti A. 1999. Dental plaque-induced gingival diseases. *Ann Periodontol.* 4:7-19.
113. Masada M P, Persson R, Kenney J S, Lee S W, Page R C, and A C Allison. 1990. Measurement of interleukin-1 alpha and -1 beta in gingival crevicular fluid: implications for the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontal Res.* 25:156-163.
114. Mealey B L. 1999. Influence of periodontal infections on systemic health. *Periodontol 2000* 21:197-209.
115. Meghji S, Henderson B, Kirby A, Newman H N, and M Wilson. 1993. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 10:101-108.
116. Mehta J L, T G Saldeen, and K Rand. 1998. Interactive role of infection, inflammation and traditional risk factors in atherosclerosis and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 31:1217-1225.

117. Meikle M C, Atkinson S J, Ward R V, Murphy G, and J J Reynolds. 1989. J Periodontal Res. 24:207-213.
118. Meis P J, Goldenberg R L, Mercer B M, Iams J D, Moawad A H, Miodovnik M, Menard M K, Caritis S N, Thurnau G R, Bottoms S F, Das A, Roberts J M, and D McNellis. 1998. The preterm prediction study: risk factors for indicated preterm births. Maternal-Fetal Medicine Units Network of the National Institute of Child Health and Human Development. Am J Obstet Gynecol. 178:562-567.
119. Mikamo H, K Kawazoe, Y Sato, A Imai, and T Tamaya. 1998. Preterm labor and bacterial intraamniotic infection: arachidonic acid liberation by phospholipase A2 of *Fusobacterium nucleatum*. Am J Obstet Gynecol. 179:1579-1582.
120. Minkoff H, A N Grunebaum, R H Schwarz, J Feldman, M Cummings, W Crombleholme, L Clark, G Pringle, and W M McCormack. 1984. Risk factors for prematurity and premature rupture of membranes: a prospective study of the vaginal flora in pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 150:965-972.
121. Mitchell-Lewis D, S P Engebretson, J Chen, I B Lamster, and P N Papapanou. 2001. Periodontal infections and pre-term birth: early findings from a cohort of young minority women in New York. Eur J Oral Sci. 109:34-39.
122. Miyagi M, M Morishita, and Y Iwamoto. 1993. Effects of sex hormones on production of prostaglandin E2 by human peripheral monocytes. J Periodontol. 64:1075-1078.
123. Miyazaki H, Y Yamashita, R Shirahama, K Goto-Kimura, N Shimada, A Sogame, and T Takehara. 1991. Periodontal condition of pregnant women assessed by CPITN. J Clin Periodontol. 18:751-754.
124. Mooney J, and D F Kinane. 1997. Levels of specific immunoglobulin G to *Porphyromonas gingivalis* in gingival crevicular fluid are related to site disease status. Oral Microbiol Immunol. 12:112-116.
125. Mouton C. 2003. Pathogénie des maladies parodontales, p. 126-154. In Cdp-JPIO (ed.), Parodontie médicale de Jacques Charon et Christian Mouton (eds). Paris.
126. Nevill B W, D D Damm, M C Allen, and J Bouquot, E. 2002. Oral and Maxillofacial Pathology. W.B. Saunders, Philadelphia.
127. Newman, Takei, and Carranza. 2002. Carranza's Clinical Periodontology.- 9ème edition. W.B. Saunders Co, Philadelphia; Toronto.
128. Nichols TC, T Fischer H, E Deliargyris N, and A Baldwin S. 2001. Role of Nuclear Factor-Kappa B (NF-kB) in Inflammation, Periodontitis, and Atherogenesis. Ann Periodontol. 6:20-29.
129. Norderyd O, Hugoson A, and Grusovin G. 1999. Risk of severe periodontal disease in a Swedish adult population. A longitudinal study. J Clin Periodontol. 26:608-615.
130. Offenbacher S. 1996. Periodontal Diseases: Pathogenesis. Ann Periodontol. 1:821-878.
131. Offenbacher S, J D Beck, S Lieff, and G Slade. 1998. Role of periodontitis in systemic health: spontaneous preterm birth. J Dent Educ. 62:852-858.
132. Offenbacher S, H L Jared, P G O'Reilly, S R Wells, G E Salvi, H P Lawrence, S S Socransky, and J D Beck. 1998. Potential pathogenic mechanisms of periodontitis associated pregnancy complications. Ann Periodontol. 3:233-250.

133. Offenbacher S, V Katz, G Fertik, J Collins, D Boyd, G Maynor, R McKaig, and J Beck. 1996. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J Periodontol.* 67:1103-1113.
134. Offenbacher S, S Lieff, K A Boggess, A P Murtha, P N Madianos, C M Champagne, R G McKaig, H L Jared, S M Mauriello, R L Auten, W N Herbert, and J D Beck. 2001. Maternal periodontitis and prematurity. Part I: Obstetric outcome of prematurity and growth restriction. *Ann Periodontol.* 6:164-174.
135. Overall C M, Wiebkin O W, and J C Thonard. 1987. Demonstration of tissue collagenase activity in vivo and its relationship to inflammation severity in human gingiva. *J Periodontal Res.* 22:81-88.
136. Page R C. 2001. Periodontitis and Respiratory Diseases: Discussion, Conclusion, and Recommendations. *Ann Periodontol.* 6:87-90.
137. Page R C, and Schroeder H. 1982. Periodontitis in Man and Other Animals. A comparative review. S. Karger. Basel
138. Payne W A, R C Page, A L Ogilvie, and W B Hall. 1975. Histopathologic features of the initial and early stages of experimental gingivitis in man. *J Periodontal Res.* 10:51-64.
139. Pourtaghi N, Radvar M, Mooney J, and D F Kinane. 1996. The effect of subgingival antimicrobial therapy on the levels of stromelysin and tissue inhibitor of metalloproteinases in gingival crevicular fluid. *J Periodontol.* 67:866-870.
140. Raber-Durlacher J E, W Leene, C C R Palmer-Bouva, J Raber, and L Abraham-Inpijn. 1993. Experimental gingivitis during pregnancy and post-partum: immunological aspects. *J Periodontol.* 64:211-218.
141. Ramfjord S. 1993. Maintenance care and supportive periodontal therapy. *Quintessence Int.* 24:465-471.
142. Reddi K, Wilson M, Nair S, Poole S, and B Henderson. 1996. Comparison of the pro-inflammatory cytokine-stimulating activity of the surface-associated proteins of periodontopathic bacteria. *J Periodontal Res.* 31: 120-130.
143. Romero R, P Baumann, R Gomez, C Salafia, L Rittenhouse, D Barberio, E Behnke, D B Cotton, and M D Mitchell. 1993. The relationship between spontaneous rupture of membranes, labor, and microbial invasion of the amniotic cavity and amniotic fluid concentrations of prostaglandins and thromboxane B2 in term pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 168:1654-64
144. Romero R, R Quintero, E Oyarzun, Y K Wu, V Sabo, M Mazor, and J C Hobbins. 1988. Intraamniotic infection and the onset of labor in preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 159:661-666.
145. Rossomando E F, Kennedy J E, and J Hadjimichael. 1990. Tumour necrosis factor alpha in gingival crevicular fluid as a possible indicator of periodontal disease in humans. *Arch Oral Biol.* 35:431-434.
146. Sacannapico F A, B Wang, and H Shiau, J. 2001. Oral Bacteria and Respiratory Infection: Effects on Respiratory Pathogen Adhesion and Epithelial Cell Proinflammatory Cytokine Production. *Ann Periodontol* 6:78-86.
147. Saglie R, F A Carranza Jr, M G Newman, and G A Pattison. 1982. Scanning electron microscopy of the gingival wall of deep periodontal pockets in humans. *J Periodontal Res.* 17:284-293.

148. Saglie R, M G Newman, F A Carranza Jr, and G L Pattison. 1982. Bacterial invasion of gingiva in advanced periodontitis in humans. *J Periodontol.* 53:217-222.
149. Saigal S, D Feeny, W Furlong, P Rosenbaum, E Burrows, and G Torrance. 1994. Comparison of the health-related quality of life of extremely low birth weight children and a reference group of children at age eight years. *J Pediatr.* 125:418-425.
150. Schenkein H A. 1989. Failure of *Bacteroides gingivalis* W83 to accumulate bound C3 following opsonization with serum. *J Periodontal Res.* 24:20-27.
151. Schroeder H E, M Graf-de Beer, and R Attstrom. 1975. Initial gingivitis in dogs. *J Periodontal Res* 10:128-142.
152. U.S. Department of Health and Human Services. 1984. Center for Research for Mothers and Children. PHS-NIH Progress report. Washington, DC.
153. Seymour G J, Gemmell E, Reinhardt R A, Eastcott J, and M A Taubman. 1993. Immunopathogenesis of chronic inflammatory periodontal disease: cellular and molecular mechanisms. *J Periodontal Res.* 28:478-486.
154. Seymour G J, R N Powell, and J F Aitken. 1983. Experimental gingivitis in humans. A clinical and histologic investigation. *J Periodontol.* 54:522-528.
155. Shenker B J, C C Tsai, and N S Taichman. 1982. Suppression of lymphocyte responses by *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *J Periodontal Res* 17:462-465.
156. Shenker B J, L A Vitale, and D A Welham. 1990. Immune suppression induced by *Actinobacillus actinomycetemcomitans*: effects on immunoglobulin production by human B cells. *Infect Immun* 58:3856-3862.
157. Shiono P H, Klebanoff M A, and G G Rhoads. 1986. Smoking and drinking during pregnancy. Their effects on preterm birth. *JAMA.* 3:82-84.
158. Simonson L G, P J Robinson, R J Pranger, M E Cohen, and H E Morton. 1992. *Treponema denticola* and *Porphyromonas gingivalis* as prognostic markers following periodontal treatment. *J Periodontol.* 63:270-273.
159. Slots J, and M A Listgarten. 1988. *Bacteroides gingivalis*, *Bacteroides intermedius* and *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in human periodontal diseases. *J Clin Periodontol.* 15:85-93.
160. Slots J. 2004. Update on human cytomegalovirus in destructive periodontal disease. *Oral Microbiol Immunol.* 19:217-223.
161. Ministère de la santé et des services sociaux. 2000. Les indicateurs de la santé périnatale au Canada. rapport sur la santé périnatale au Canada. Ministre des Travaux publics et des Services gouvernementaux Canada, 2000. No H49-142/2000F au catalogue.
162. Socransky S S, A D Haffajee, and J L Dzink. 1998. Relationship of subgingival microbial complexes to clinical features at the sampled sites. *J Clin Periodontol.* 18:440-444.
163. Sooriyaamorthy M, and D B Gower. 1989. Hormonal influences on gingival tissue: relationship to periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 16:201-208.
164. Soskolne W A, and A Klinger. 2001. The relationship between periodontal diseases and diabetes: an overview. *Ann Periodontol.* 6:91-98.

165. Terpenning M S. 2001. The relationship between infections and chronic respiratory diseases: an overview. *Ann Periodontol.* 6:66-70.
166. Theilade E, W H Wright, S B Jensen, and H Loe. 1966. Experimental gingivitis in man. II. A longitudinal clinical and bacteriological investigation. *J Periodontal Res.* 1:1-13.
167. Tilakaratne A, M Soory, A W Ranasinghe, S M Corea, S L Ekanayake, and M de Silva. 2000. Periodontal disease status during pregnancy and 3 months post-partum, in a rural population of Sri-Lankan women. *J Clin Periodontol.* 27:787-792.
168. Tonetti M S, Freiburghaus K, Lang N P, and M Bickel. 1993. Detection of interleukin-8 and matrix metalloproteinases transcripts in healthy and diseased gingival biopsies by RNA/PCR. *J Periodontal Res.* 28:511-513.
169. Tran S D, and J D Rudney. 1996. Multiplex PCR using conserved and species-specific 16S rRNA gene primers for simultaneous detection of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis*. *J Clin Microbiol.* 34:2674-2678.
170. Tsai C C, W P McArthur, P C Baehni, B F Hammond, and N S Taichman. 1979. Extraction and partial characterization of a leukotoxin from a plaque-derived Gram-negative microorganism. *Infect Immun.* 25:427-439.
171. van der Zee E, Everts V, and W Beertsen. 1996. Cytokine-induced endogenous procollagenase stored in the extra cellular matrix of soft connective tissue results in a burst of collagen breakdown following its activation. *J Periodontal Res.* 31:483-488.
172. Villela B, Cogen R B, Bartolucci A A, and H Birkedal-Hansen. 1987. Collagenolytic activity in crevicular fluid from patients with chronic adult periodontitis, localized juvenile periodontitis and gingivitis, and from healthy control subjects. *J Periodontal Res.* 22:381-389.
173. Warren W B, S L Patrick, and R S Goland. 1992. Elevated maternal plasma corticotropin-releasing hormone levels in pregnancies complicated by preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 166:1198-1204.
174. Wennstrom J, L Heijl, J Lindhe, and S Socransky. 1980. Migration of gingival leukocytes mediated by plaque bacteria. *J Periodontal Res* 15:363-372.
175. Whittaker C J, C M Klier, and P E Kolenbrander. 1996. Mechanisms of adhesion by oral bacteria. *Annu Rev Microbiol.* 50:513-552.
176. Williams C E, E S Davenport, J A Sterne, V Sivapathasundaram, J M Fearn, and M A Curtis. 2000. Mechanisms of risk in preterm low-birthweight infants. *Periodontol 2000* 23:142-150.
177. Wilton J M, Hurst T J, and Sterne J A. 1993. Elevated opsonic activity for *Porphyromonas (Bacteroides) gingivalis* in serum from patients with a history of destructive periodontal disease. A case: control study. *J Clin Periodontol.* 20:563-569.
178. Ximenez-Fyvie L A, Haffajee A D, and S S Socransky. 2000. Comparison of the microbiota of supra- and subgingival plaque in health and periodontitis. *J Clin Periodontol.* 27:648-657.



179. Yamazaki K, Nakajima T, Aoyagi T, and K Hara. 1993. Immunohistological analysis of memory T lymphocytes and activated B lymphocytes in tissues with periodontal disease. *J Periodontal Res.* 28:324-334.
180. Zadeh H H, Nichols F C, and K T Miyasaki. 1999. The role of the cell-mediated immune response to *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* in periodontitis. *Periodontol.* 2000. 20:239-88.
181. Zambon J J. 1996. Periodontal diseases: microbial factors. *Ann Periodontol.* 1:879-925.
182. Zambon J J, Haraszthy V I, Hariharan G, Lally E T, and D R Demuth. 1996. The microbiology of early-onset periodontitis: Association of highly toxic *Actinobacillus actinomycetemcomitans* strains with localized juvenile periodontitis. *J Periodontol.* 67:282-290.

**Annexe I:**  
**Formulaire d'éligibilité**

# LA PARODONTITE CHRONIQUE

## ET L'ACCOUCHEMENT PRÉMATURÉ

### Critères d'inclusion

- Âge  $\geq$  18 ans
- Âge gestationnel entre 18 et 22 semaines inclusivement
- Grossesse unique
- Visites prénatales et accouchement à St-François d'Assise
- Minimum de 20 dents en bouche
- Parler anglais ou français
- Résidente de la région de Québec (région 03 et 12)
- Consentir à la révision du dossier médical

**Oui Non**

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### Critères d'exclusion

- Hypertension artérielle avant la grossesse actuelle
- Maladie rénale ou cardiaque sévère
- Maladies inflammatoires systémiques (Lupus, arthrite rhumatoïde)
- Porteur de prothèses valvulaires
- Histoire d'endocardite
- Cardiopathies congénitales ou acquises à la suite d'une fièvre rhumatismale en bas âge
- Immunodéprimé secondaire à la prise de médicaments
- Sérologie HIV positive
- Prise d'antibiotiques dans les quatre dernières semaines
- Impossibilité de lire, comprendre ou signer un consentement

**Oui Non**

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### Refus de participation

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------

**Annexe II:**  
**Questionnaire général**

# **LA PARODONTITE CHRONIQUE ET L'ACCOUCHEMENT PRÉMATURÉ**

## **Questionnaire général**

Date de naissance de la mère (jj / mm / aaaa) \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_

---

## I. Grossesse actuelle

1. Poids avant la grossesse     livres ou  kg
2. Poids actuel                     livres or  kg
3. Taille                               pieds  po ou  cm
4. Date de début des dernières menstruations ( jj / mm / aaaa )    \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_
5. Âge gestationnel selon la date de début des dernières menstruations    :     semaines  jours
6. Avez-vous eu votre échographie entre la 18<sup>e</sup> et 20<sup>e</sup> semaines ?            Oui     Non
7. Y a-t-il eu des saignements lors de la grossesse ?                            Oui     Non

Si oui, à quel(s) trimestre(s) : **cochez la combinaison appropriée**

T1     T2     T3     T1 + T2

## II. Antécédents obstétricaux

1. Accouchements et avortements antérieurs  
- Gravida (inclure la grossesse actuelle)                      
**Si gravida=1, passer à la section des antécédents gynécologiques**  
- Para      
- Nombre de nouveau-nés vivants      
- Nombre de mortinaissances                      
- Nombre de décès périnataux
2. Avortements spontanés :                    Oui     Non     Si oui, combien au total?
3. I.V.G. :                                            Oui     Non     Si oui, combien au total?
4. Lors des autres grossesses, avez-vous déjà eu une des complications suivantes :
  - a ) Un accouchement prématuré ?                                            Oui   
Non
  - b ) Un travail prématuré (sans un accouchement prématuré) ?                                            Oui   
Non
  - c) Un retard de croissance intra-utérin ?                                            Oui   
Non
  - d) Une rupture prématurée des membranes avant 37 semaines ?                                            Oui

Non

f) Pré-éclampsie

Oui

Non

- e) Un saignement au deuxième ou troisième trimestre ? Oui
- Non

Si oui, spécifiez la cause :  Placenta praevia

DPPNI

Autre

cause \_\_\_\_\_

5. Date de votre dernier accouchement (avant la grossesse actuelle) (jj / mm / aaaa) \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_

6. Avez-vous déjà accouché d'un bébé de faible poids à la naissance (< 2500 g ou < 5,5 lbs) ? Oui

Non

### III. Antécédents gynécologiques (Avant la grossesse actuelle)

1. Avez-vous eu des infections vaginales (ne pas tenir compte des champignons) ? Oui
- Non

Si oui, cochez la(es) case(s) approprié(s)

- gardnerella
- listeria
- staphylocoque
- streptocoque
- autres (spécifiez)

\_\_\_\_\_

- ne sait pas

2. Avez-vous eu une (des) maladie(s) transmise(s) sexuellement avant votre grossesse ? Oui
- Non

Si oui, cochez la(es) cases appropriées

- condylome
- chlamydia
- ureaplasma
- trichomonas
- herpès génital



- gonorrhée
- sida
- salpingite
- autres (spécifiez) \_\_\_\_\_
- ne sait pas

## IV. Facteurs sociaux-démographiques

1. État civil : (cochez la case appropriée)

- mariée de fait ou mariée
- divorcée ou séparée
- célibataire

2. Combien d'années de scolarité avez-vous complétées ? [ ] [ ] années

3. Si vous travaillez actuellement, quel est votre emploi ? \_\_\_\_\_

4. Si vous travaillez actuellement, combien d'heure par semaine consacrez-vous à votre emploi ?  
\_\_\_\_\_

5. Si vous êtes en retrait préventif, depuis quand ? [ ] [ ] semaines ou [ ] [ ] mois

6. Origine ethnique :

- caucasienne
- amérindienne
- autre : spécifiez \_\_\_\_\_
- pas de réponse

7. Revenu annuel du ménage :

- Moins de \$20 000 / année
- \$20 000 – \$34 999 / année

- \$35 000 – \$49 999 / année
- \$50 000 – \$74 999 / année
- \$75 000 / année ou plus
- Je ne sais pas
- Je refuse de répondre à cette question
- La question ne s'applique pas

## V. Habitudes de vie

1. Fumez-vous ? Oui  Non   
Si non, passez à la question 2.  
Si oui, combien de cigarettes par jour ?
2. Avez-vous déjà fumé ? Oui  Non   
Si oui, pendant combien d'année ?   
Combien de cigarettes par jour ?   
Depuis quand avez-vous cessé ?  année(s) et / ou  mois
3. Au travail, êtes-vous exposée à la fumée de tabac ? Oui  Non  Oui mais en retrait préventif   
Si oui, précisez le degré d'exposition  très faible  
 faible  
 moyenne  
 intense  
 sans réponse
4. A la maison, êtes-vous exposée à la fumée de tabac ? Oui  Non   
Si oui, précisez le degré d'exposition  très faible  
 faible  
 moyenne  
 intense  
 sans réponse
5. Buvez-vous du café ? Oui  Non   
Si oui, combien de tasses de 6 onces de café contenant de la caféine buvez-vous en moyenne par jour ?
6. Consommez-vous de l'alcool ? Oui  Non   
Si oui, combien de consommations par semaine ?
7. Consommez-vous de la drogue ? Oui  Non   
Si oui, est-ce  tous les jours ?  
 occasionnellement ?

## VI. Consommation de médicaments

1. Avez-vous pris des antiinflammatoires pendant la grossesse? Oui  Non

Si oui, spécifiez la période et la raison:  1<sup>er</sup> trimestre, raison :

\_\_\_\_\_

2<sup>ème</sup> trimestre, raison :

\_\_\_\_\_

2. Avez-vous pris des antibiotiques pendant la grossesse? Oui  Non

Si oui, spécifiez la période et la raison:  1<sup>er</sup> trimestre, raison :

\_\_\_\_\_

2<sup>ème</sup> trimestre, raison :

\_\_\_\_\_

8. Pendant la grossesse, avez-vous pris des médicaments :

a) pour soulager l'asthme, la bronchite : Oui  Non

Si oui, spécifiez le(s)quel(s) :

\_\_\_\_\_

b) pour soulager la migraine, les maux de tête, la douleur, les rhumes ou les sinusites : Oui

Non

Si oui, spécifiez, le(s)quel(s) :

\_\_\_\_\_

c) des stimulants contenant de la caféine : Oui  Non

Si oui, spécifiez le(s)quel(s) :

\_\_\_\_\_

d) contre le rhumatisme ou l'arthrite : Oui  Non

Si oui, spécifiez le(s)quel(s) :

\_\_\_\_\_

## VII. Habitudes d'hygiène dentaire

1. À quand remonte votre dernier nettoyage dentaire?
  - Moins de deux semaines
  - Deux semaines à 6 mois
  - 6 à 12 mois
  - 12 à 24 mois
  - Plus de 2 ans
  - Je ne sais pas
  
2. À quelle fréquence brossez-vous habituellement vos dents?
  - Deux fois ou plus par jour
  - Une fois par jour
  - Quelques fois par semaine
  - Une fois par semaine
  - Moins d'une fois par semaine
  - Jamais
  - Pas de réponse
  
3. À quelle fréquence utilisez-vous la soie dentaire?
  - Deux fois ou plus par jour
  - Une fois par jour
  - Quelques fois par semaine
  - Une fois par semaine
  - Moins d'une fois par semaine
  - Jamais
  - Pas de réponse
  
4. À quelle fréquence utilisez-vous un rince bouche? (*Listerine, Cepacol, Colgate...*)
  - Deux fois ou plus par jour
  - Une fois par jour
  - Quelques fois par semaine
  - Une fois par semaine

- Moins d'une fois par semaine
- Jamais
- Pas de réponse

Spécifiez la marque de rince-bouche : \_\_\_\_\_

**Annexe III:**  
**Hygiène dentaire post-partum**

# LA PARODONTITE CHRONIQUE ET L'ACCOUCHEMENT PRÉMATURÉ

## Modifications des habitudes de l'hygiène dentaire

5. Depuis votre admission à l'étude, avez-vous consulté un dentiste au cours de votre grossesse? **Oui**  **Non**

Si oui, spécifiez la raison : \_\_\_\_\_

6. À quelle fréquence brossez-vous habituellement vos dents?
- Deux fois ou plus par jour
  - Une fois par jour
  - Quelques fois par semaine
  - Une fois par semaine
  - Moins d'une fois par semaine
  - Jamais

7. A quelle fréquence utilisez-vous la soie dentaire?
- Deux fois ou plus par jour
  - Une fois par jour
  - Quelques fois par semaine
  - Une fois par semaine
  - Moins d'une fois par semaine
  - Jamais

4. A quelle fréquence utilisez-vous un rince bouche?
- Deux fois ou plus par jour
  - Une fois par jour
  - Quelques fois par semaine
  - Une fois par semaine
  - Moins d'une fois par semaine



Jamais

Pas de réponse

Spécifiez la marque de rince-bouche : \_\_\_\_\_

**Annexe IV:**  
**Questionnaire postpartum**

# **LA PARODONTITE ET L'ACCOUCHEMENT PRÉMATURÉ**

## **Questionnaire postpartum**

## Dossier de la mère

---

### A. Antécédents gynéco-obstétricaux

1. Gravida

2. Para

3. Aborta

Nombre d'avortements spontanés

Nombre d'interruptions volontaires de grossesse (I.V.G.)

4. Mortinaissances

5. Poids de naissance et sexe pour les 4 dernières grossesses ayant atteint 20 semaines ou plus en commençant par la grossesse précédente (grossesse actuelle non comprise)

	Date d'accouchement (jjmmaa)	Durée de la grossesse (semaines et jours sur 7)	Poids du bébé (en grammes)	Sexe M:masculin F :féminin
1ère				
2è				
3è				
4è				

### B. Evolution de la grossesse actuelle

1. Anémie pendant la grossesse oui  non

2. Retard de croissance intra-utérin oui  non

3. Incompétence du col oui  non

4. Infections vaginales au cours de la grossesse:

- gardnerella oui  non

- listeria oui  non

- staphylocoque oui  non

- streptocoque oui  non

- autres oui  non  spécifiez \_\_\_\_\_

5. Depuis le début de la grossesse avez-vous présenté une des complications suivantes :

- hypertension artérielle                      Oui  Non
- protéinurie                                      Oui  Non
- diabète                                            Oui  Non
- retard de croissance intra-utérin        Oui  Non
- autres                                            Oui  Non

(spécifiez) \_\_\_\_\_

6. Maladie(s) transmise(s) sexuellement au cours de la grossesse

- condylome                                      oui  non
- chlamydia                                      oui  non
- ureaplasma                                    oui  non
- trichomonas                                  oui  non
- herpès génital                                oui  non
- gonorrhée                                      oui  non
- sida                                              oui  non
- salpingite                                      oui  non
- autres                                            oui  non  spécifiez \_\_\_\_\_

### **C. Suivi prénatal**

1. Date de la première visite prénatale (jjmmaa) \_\_/\_\_/\_\_
2. Première estimation du poids foetal (à l'échographie) \_\_\_\_\_ grammes (jjmmaa) \_\_/\_\_/\_\_
3. Diagnostic d'une malformation congénitale le bébé?                      oui  non

Si oui, précisez le(s) diagnostic(s) \_\_\_\_\_

4. Prise de poids pendant la grossesse à intervalle d'un mois

	Date (jjmmaa)	Poids (en kg)
Avant la grossesse		
18 ou 20 semaines		
À l'accouchement		

### **D. Prise en charge pré / intra et post partum**

1. Date de l'accouchement (jjmmaa) \_\_/\_\_/\_\_
2. Tocolytiques administrés en intra partum                                      oui  non
3. Antibiotiques administrés/précrits (depuis 6 mois)                              oui  non

Si oui, spécifiez le Type \_\_\_\_\_

l'indication \_\_\_\_\_

4. Antibiotiques administrés/prescrits (depuis 1 mois) oui  non

Si oui, spécifiez le

Type \_\_\_\_\_

l'indication \_\_\_\_\_

5. Antibiotiques administrés/prescrits (depuis 1 semaine) oui  non

Si oui, spécifiez le

Type \_\_\_\_\_

l'indication \_\_\_\_\_

6. Antibiotiques administrés en intrapartum oui  non

Si oui, spécifiez le

Type \_\_\_\_\_

l'indication \_\_\_\_\_

7. Corticothérapie systémique prescrite: oui  non

Si oui, spécifier le type \_\_\_\_\_

Date de la première dose (jjmmaa) \_/ \_/ \_

Dose d'entretien oui  non

Si oui, spécifiez la dose  
d'entretien \_\_\_\_\_

7. Lieu d'accouchement : \_\_\_\_\_

8. La mère a-t-elle souffert de l'une ou l'autre des complications suivantes?

Fièvre intrapartum oui  non

Fièvre post partum oui  non

Chorioamniotite oui  non

Endométrite oui  non

Hémorragie intrapartum oui  non

Hémorragie post-partum (dans les 24 heures) oui  non

8. Un examen histopathologique du placenta et annexes a-t-il été fait? oui  non

Si oui quelles anomalies observées (annexer une copie du rapport du pathologiste)

a) Placenta \_\_\_\_\_

b) Cordon \_\_\_\_\_

c) Autre \_\_\_\_\_

9. Une hémoculture a-t-elle été pratiquée chez la mère? oui  non

Si oui spécifier les résultats \_\_\_\_\_

**Dossier du nouveau-né**

---

Pavillon

Numéro de dossier

1. Poids du bébé (en grammes)  g

2. Sexe : Masculin  Féminin

3. Statut du bébé à la sortie

a) Vivant

b) Mortinaissance

c) Décès néonatal (0-28 jours)  date du décès néonatal (jjmmaa) \_\_/\_\_/\_\_

4. Complications observées à la naissance :

a. Septicémie

b. Anomalie congénitale