

# Accidents de grossesse *et maladies parodontales*



**Phoebus**

**N. Madianos**

*Professeur,  
Département  
de Parodontologie,  
École dentaire,  
Université d'Athènes,  
Grèce*

*Président EFP 2014-2015*



**Yiorgos**

**A. Bobetsis**

*Assistant,  
Département  
de parodontologie,  
École dentaire,  
Université d'Athènes,  
Grèce*

La possibilité d'un lien entre maladie parodontale et maladies systémiques est un acquis reconnu par une majorité d'odontologistes.

Miller a le premier introduit ce concept en 1891 avec la théorie de « l'infection focale » selon laquelle les problèmes infectieux buccaux sont responsables de nombreuses affections locales et systémiques, comme les angines, les pneumonies, les endocardites et la syphilis [1]. Mais l'absence de preuves scientifiques a conduit à mettre cette théorie en sommeil. Cent ans plus tard, l'hypothèse selon laquelle la maladie parodontale pouvait être associée au développement de maladies générales est réapparue, car les chercheurs comprenaient mieux l'incidence de la biologie entre ces maladies. Il est maintenant clair que l'inflammation est le dénominateur commun à tous ces états.

## Accidents de grossesse

Les accidents de grossesse font partie des « maladies systémiques » et constituent un réel problème de santé dans le monde entier. Les plus étudiés sont les accouchements prématurés, les petits poids à la naissance (PPN), les avortements spontanés et les prééclampsies. Dans les accouchements prématurés à moins de 37 semaines en rapport avec une gestation courte, le poids des nouveau-nés est inférieur à 2,5 kg, bien que le développement du fœtus soit normal. Cependant, les petits poids à la naissance peuvent s'accompagner d'un défaut de développement du fœtus. Dans des cas plus sévères de croissance endométriale et de développement perturbés du fœtus, ce dernier peut ne pas être viable, conduisant à un avortement spontané. Enfin, dans une pré-éclampsie, une augmentation de la tension artérielle maternelle, avec une forte protéinurie, est observée.

## Études épidémiologiques

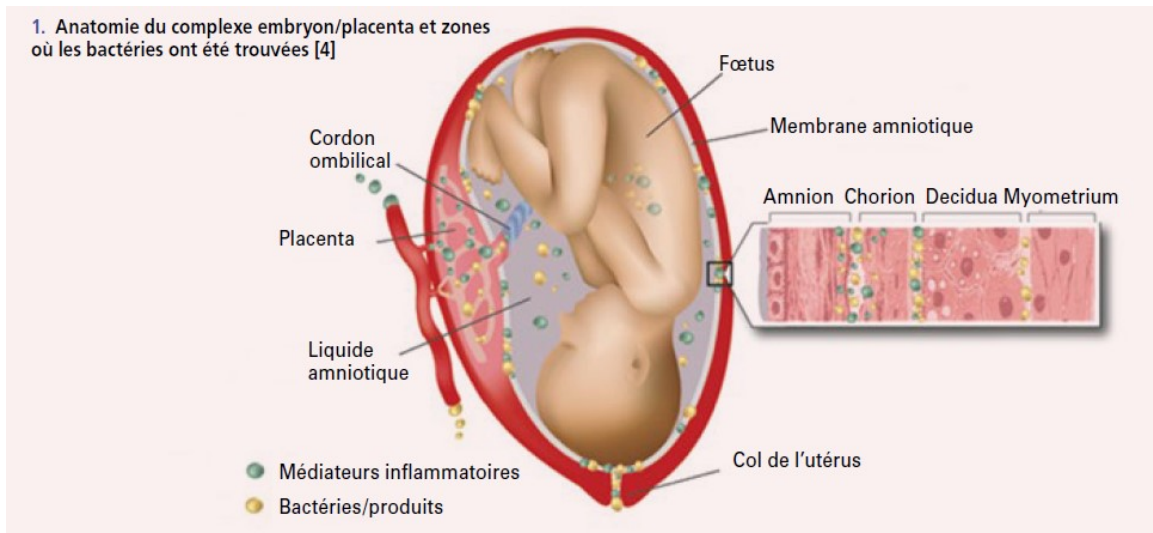
Plusieurs études épidémiologiques ont recherché l'association possible des maladies parodontales et des accidents de grossesse. Les résultats ne sont pas probants, mais la majorité des études démontre une association positive dont l'ampleur varie considérablement selon la complication examinée et les différentes études. Cet écart a été attribué à des inconséquences méthodologiques entre les études : grande variabilité entre les populations (différences ethniques, facteurs socio-économiques, taille de l'échantillon), recrutement et évaluation (différentes définitions de la maladie parodontale), tout comme les différences d'enregistrement et de traitement (prise en compte de facteurs, confusion dans l'analyse statistique, etc.). Une récente méta-analyse conduite dans le cadre de la mise en place des procédures lors de la réunion commune de l'*American Academy of Periodontology* et de la Fédération Européenne de Parodontologie a mis l'accent sur ces problèmes et a tenté de donner des conclusions sur l'association entre la maladie parodontale et les complications de grossesse. Selon ce rapport :

- la parodontite maternelle est associée de façon significative, bien que faiblement, aux accouchements prématurés et aux PPN ;
- la maladie parodontale est un facteur indépendant qui augmente le risque de prééclampsie [28].

## Mécanismes biologiques

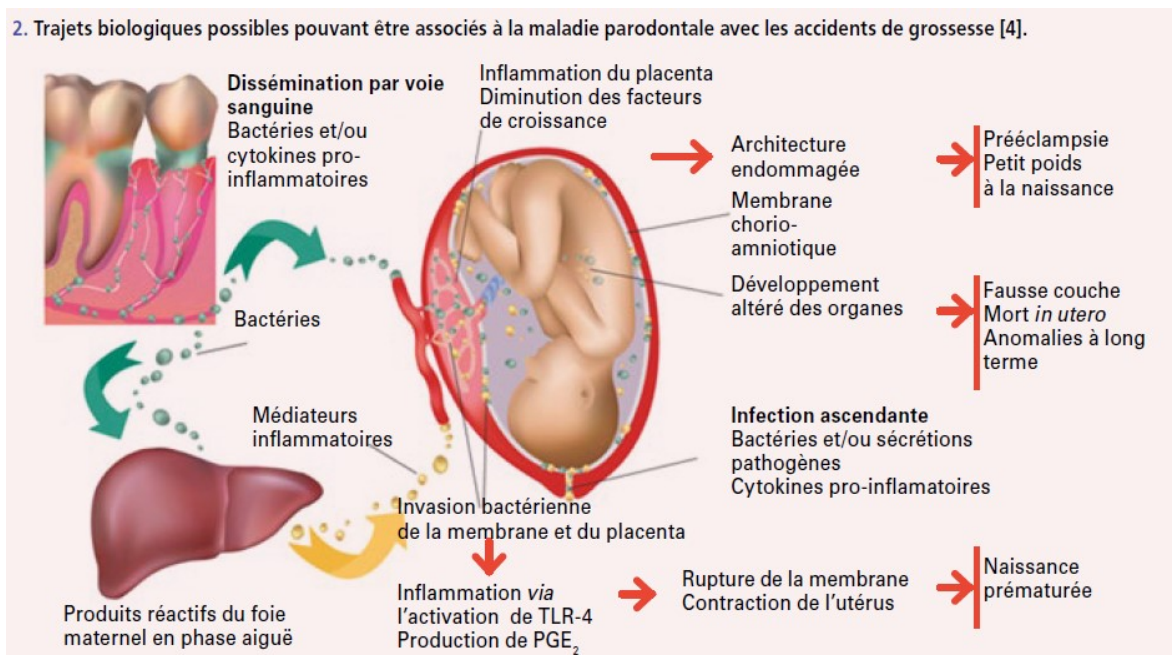
Depuis que des études épidémiologiques ont démontré une association de la maladie parodontale et des complications de grossesse, les chercheurs se sont penchés sur l'étude des mécanismes biologiques potentiels liés à ces états inflammatoires.

Pour mieux comprendre ces mécanismes, il faut rappeler d'abord quelques concepts de base de la physiologie de la grossesse. Après la conception, l'embryon croît dans le liquide amniotique entouré du sac amniotique.



Toutes les substances nutritives et les déchets sont échangés *via* un organe très vascularisé, le placenta, qui est relié à l'embryon par le cordon ombilical (fig. 1). Avec la croissance du fœtus, une forte demande en nutriments et en espace est imposée à la femme enceinte. Une réponse inflammatoire est donc déclenchée physiologiquement dans le but de mettre fin à la grossesse. Des produits inflammatoires comme l'interleukine 1 (IL-1), les facteurs alpha de nécrose des tumeurs (TNF- $\alpha$ ) et la prostaglandine E2 (PGE2) sont libérés graduellement et, lorsqu'ils dépassent un certain seuil, ils provoquent la rupture des membranes amniotiques et la contraction des muscles de l'utérus, induisant le processus de naissance. Il est donc évident que le rôle de l'inflammation est essentiel même lorsque l'accouchement est normal.

La maladie parodontale est une maladie infectieuse qui touche plus de 23 % des femmes âgées de 30 à 54 ans. Le manque d'hygiène buccale conduit à l'accumulation de bactéries parodontales et à la formation de plaque dentaire. Les bactéries et leurs sécrétions pathogènes, comme les lipopolysaccharides (LPS), peuvent pénétrer dans le flux sanguin, provoquant une bactériémie passagère, et se disséminer dans différentes parties du corps. Se basant sur ces connaissances, deux phénomènes biologiques possibles reliant la maladie parodontale et les complications de grossesse ont été proposés (fig. 2) [4] :



- un trajet indirect, par lequel les microbes parodontaux et/ou leurs produits libérés pénètrent dans le flux sanguin et atteignent le foie où ils activent les hépatocytes qui produisent les marqueurs de l'inflammation générale comme la protéine C réactive (PCR), le fibrinogène, etc. Ces produits pénètrent à leur tour dans le flux sanguin et atteignent le fœtus/placenta, aggravant les processus inflammatoires préexistants, augmentant le risque de complications de grossesse ;
- un trajet direct, par lequel les microbes parodontaux et/ou leurs produits libérés pénètrent dans le flux sanguin et atteignent le fœtus/placenta. Là, ils provoquent un foyer ectopique d'infection qui aggrave les processus infectieux préexistants, augmentant les risques de complications de grossesse.

Pour ce qui est du trajet indirect, lors que plusieurs complications de grossesse sont associées à des forts taux de PCR, et que c'est le cas des femmes enceintes souffrant de parodontites modérées ou avancées, très peu d'études concernent sur l'association des complications de grossesse avec les taux de PCR chez les femmes souffrant de parodontites [5]. Aucun résultat ne porte encore sur le rôle clé du trajet indirect sur les complications de grossesse.

En revanche, le trajet direct a fait l'objet d'études intensives et les résultats scientifiques ont conduit à des conclusions très fiables. La meilleure indication soutenant le trajet direct vient de l'étude de deux cas de complications de grossesse. Dans le premier, les chercheurs ont pu isoler et cultiver le même type de micro-organisme *Bergeyella* de la plaque dentaire sous-gingivale et du liquide amniotique d'une femme dont l'accouchement est prématuré, alors que ces bactéries n'ont pas été détectées dans le col de l'utérus [7]. Dans le deuxième cas, la bactérie *Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*) a été identifiée comme la cause de la mort du fœtus. De plus, les chercheurs ont isolé et cultivé ces bactéries de la plaque sous-gingivale de la mère et des poumons et de l'estomac du fœtus. Pourtant, aucun *F. nucleatum* n'a été détecté dans le col de l'utérus ni dans l'anus de la mère [8]. Le fait que ces deux bactéries aient été cultivées indique qu'elles étaient vivantes et très nombreuses. Leur présence dans le liquide amniotique suggère que les micro-organismes non seulement atteignent le placenta, mais également peuvent passer dans l'embryon, formant des foyers ectopiques d'infection. De plus, la présence de ces micro-organismes dans le tractus uro-génital de la mère indique une propagation hématogène à partir des tissus parodontaux (complexes rouge et orange). Enfin, en utilisant le même échantillon de patients, il a été trouvé que les enfants prématurés présentent une réponse inflammatoire intense, mesurée par des taux élevés de PCR, Il-1b, Il-6, TNF-a, PGE2 et 8-isoprostane dans le sérum du cordon ombilical. Selon les conclusions de ces études, les mères souffrant de parodontites ne peuvent pas produire des quantités suffisantes d'anticorps IgG maternels contre les bactéries parodontales pour contrôler l'infection parodontale. Cela pourrait peut-être conduire à une dissémination des bactéries qui atteignent l'ensemble fœtus/placenta. Elles peuvent générer des foyers infectieux ectopiques, à l'origine du développement de la réponse inflammatoire à partir du fœtus.

Enfin, de nombreuses études ont identifié l'ADN de diverses bactéries parodontales dans le liquide amniotique et les membranes, le placenta et même dans les tissus embryonnaires des grossesses à complications [12].

Une preuve incontestable de l'existence du trajet direct a également découlé de diverses expérimentations animales dans lesquelles des femelles enceintes ont été infectées par des pathogènes parodontaux sur des sites à distance de l'ensemble fœtus-placenta. Une infection maternelle avec les bactéries parodontales *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) ou *Campylobacter rectus* (*C. rectus*) ou leurs produits pathogènes (LPS) augmentait les risques

de résorptions (représentant des avortements spontanés chez l'humain), tératogénèse et retard de croissance pour le fœtus. Des chercheurs utilisant les techniques PCR (*polymerase chain reaction*) ont identifié l'ADN des bactéries parodontales dans le foie et l'utérus de mères enceintes infectées et dans les placentas d'embryons sous-développés. Il y aurait donc une propagation homogène de bactéries parodontales dans divers organes de la mère et du placenta.

La présence de *P. gingivalis* et de *C. rectus* dans le placenta est accompagnée d'une réaction inflammatoire intense, comme le montre l'augmentation de l'expression des gènes impliqués dans les réponses immunes de type Th1 (soit eg Il-2 et IFN- $\alpha$ ) et l'accumulation de polynucléaires neutrophiles dans cet organe. Il est possible que chez l'homme, des réponses inflammatoires semblables dans l'ensemble fœtus-placenta puissent augmenter les risques d'accouchements prématurés.

À part les changements d'expression des gènes associés à l'inflammation, l'infection du placenta par des pathogènes parodontaux diminue l'expression des gènes associés aux développements du placenta et du fœtus, comme le facteur de croissance du placenta (Fcp) qui est le principal facteur de croissance placentaire angiogénique [21]. Les changements histologiques de structure du placenta des embryons de petits poids sont présents. La diminution de la taille de la couche labyrinthique est la variation la plus significative. Le labyrinthe étant la région du placenta où se font les échanges des nutriments entre la mère et le fœtus, sa rupture peut modifier les nutriments vers le fœtus et conduire à l'insuffisance pondérale. De plus, le placenta étant très vascularisé, des modifications de sa structure peuvent également provoquer des changements dans le flux sanguin normal et contribuer au développement de prééclampsie.

Enfin, l'ADN des bactéries parodontales a également été trouvé dans le cerveau du fœtus, conduisant à l'apoptose ou à une myélinisation imparfaite des neurones. Il est donc probable que les pathogènes parodontaux atteignent les tissus du fœtus par la circulation sanguine et établissent des sites d'infection ectopiques. Selon la sévérité des dommages des tissus/organes, l'embryon peut mourir, conduisant à une fausse couche où il peut survivre, mais avec le risque important de développer ultérieurement diverses maladies, problèmes neurologiques, respiratoires, cardio-vasculaires et métaboliques voire des difficultés d'apprentissage [20].

### Points essentiels

1. Les études épidémiologiques démontrent que la maladie parodontale est associée à des complications liées à la grossesse. En effet, cette association est particulièrement marquée en ce qui concerne la prééclampsie.
2. Le "chemin direct" de cause à effet semble plausible au vu des résultats d'études menées sur le plan biologique.
2. Les études d'intervention démontrent que le traitement parodontal non chirurgical réalisé pendant le 2<sup>e</sup> trimestre de la grossesse ne réduit pas le risque de complications.



## Études d'interventions

Sachant que les études épidémiologiques démontrent une association de la maladie parodontale et des accidents de grossesse et que les études mécanistes soutiennent la possibilité de cette association, il est possible que le traitement d'une maladie parodontale pendant une grossesse diminue les risques de complications de celle-ci. Mais les études d'interventions les plus étendues et les plus fiables après un traitement parodontal non chirurgical pendant le deuxième trimestre de la grossesse ne montrent aucune diminution de complications de la grossesse [29].

Ces résultats ne remettent évidemment pas en cause les valeurs des études mécanistes et épidémiologiques. Il est possible que les pathogènes parodontaux aient déjà provoqué une infection dans l'ensemble foetoplacentaire

dès le début de la grossesse et en traitant les tissus parodontaux pendant le deuxième trimestre de la grossesse, il pourrait être trop tard pour toucher les pathogènes parodontaux dans cet ensemble. Par ailleurs, à ce moment, les dommages qui ont affecté l'ensemble foetus/placenta peuvent ne pas être réversibles, et le traitement sera sans effet sur l'issue de la grossesse. Il est par conséquent raisonnable de suggérer que la mise en oeuvre d'un traitement parodontal avant la conception peut être très utile pour prévenir les complications d'accouchement.

### *Correspondance*

*ybobetsi@dent.uoa.gr*

*Les auteurs ne déclarent aucun lien d'intérêt.*

1. Miller WD. The human mouth as a focus of infection. *Dental Cosmos* 1891 ; 33 :689-713.
2. Bobetsis YA, Barros SP, Offenbacher S. Exploring the relationship between periodontal disease and pregnancy complications. *JADA* 2006 ; 137 (10 supplement) : 7S-13S.
3. Jarjoura K, Devine PC, Perez-Delboy A, Herrera-Abreu M, D'Alton M, Papananou PN. Markers of periodontal infection and preterm birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2005 ; 192 : 513-519.
4. Madianos PN, Bobetsis YA, Offenbacher S. Association of periodontal disease and adverse pregnancy outcomes. Biological mechanisms. *J Clin Periodontol* 2013 ; 40(suppl 14) : S170-S180.
5. Paraskevas S, Huizinga JD, Loos BG. A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol* 2008 ; 35 : 277-290.
6. Horton AL, Boggess KA, Moss KL, Jared HL, Beck J, Offenbacher S. Periodontal disease early in pregnancy is associated with maternal systemic inflammation among African American women. *Journal of Periodontology* 2008 ; 79 : 1127-1132.
7. Han YW, Ikegami A, Bissada NF, Herbst M, Redline RW, Ashmead GG. Transmission of an uncultivated *Bergeyella* strain from the oral cavity to amniotic fluid in a case of preterm birth. *Journal of Clinical Microbiology* 2006 ; 44 : 1475-1483.
8. Han YW, Fardini Y, Chen C, Iacampo KG, Peraino VA, Shamonki JM, Redline RW. Term stillbirth caused by oral *Fusobacterium nucleatum*. *Obstetrics and Gynecology* 2010 ; 115 : 442-445.
9. Madianos PN, Lieff S, Murtha AP, Boggess KA, Auten RL Jr, Beck JD, Offenbacher S. Maternal Periodontitis and Prematurity : Part 2 – Maternal Infection and Fetal Exposure. *Ann Periodontol* 2001 ; 30 : 26-31.
10. Boggess KA, Moss K, Madianos P, Murtha AP, Beck J, Offenbacher S. Fetal immune response to oral pathogens and risk of preterm birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2005 ; 193 : 1121-1126.
11. Leon R, Silva N, Ovalle A, Chaparro A, Ahumada A, Gajardo M, Martinez M, Gamonal J. Detection of *Porphyromonas gingivalis* in the amniotic fluid in pregnant women with a diagnosis of threatened premature labor. *Journal of Periodontology* 2007 ; 78 : 1249-1255.
12. Barak S, Oettinger-Barak O, Machtei EE, Sprecher H, Ohel G. Evidence of periopathogenic microorganisms in placentas of women with preeclampsia. *Journal of Periodontology* 2007 ; 78 : 670-676.
13. Katz J, Chegini N, Shiverick KT, Lamont RJ. Localization of *P. gingivalis* in preterm delivery placenta. *Journal of Dental Research* 2009 ; 88 : 575-578.

14. Collins JG, Smith MA, Arnold RR, Offenbacher S. Effects of *Escherichia coli* and *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide on pregnancy outcome in the golden hamster. *Infect Immun*. 1994 ; 62 : 4652-4655.
15. Genco CA, Cutler CW, Kapczynski D, Maloney K, Arnold RR. A novel mouse model to study the virulence of and host response to *Porphyromonas (Bacteroides) gingivalis*. *Infect Immun* 1991 ; 59 : 1255-1263.
16. Collins JG, Windley HW 3rd, Arnold RR, Offenbacher S. Effects of a *Porphyromonas gingivalis* infection on inflammatory mediator response and pregnancy outcome in hamsters. *Infect Immun* 1994 ; 62 : 4356-4361.
17. Lin D, Smith MA, Champagne C, Elter J, Beck J, Offenbacher S. *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* 2003 ; 71 : 5156-5162.
18. Yeo A, Smith MA, Lin D, Riché EL, Moore A, Elter J, Offenbacher S. *Campylobacter rectus* mediates growth restriction in pregnant mice. *J Periodontol* 2005 ; 76 : 551-557.
19. Lin D, Smith MA, Elter J, Champagne C, Downey CL, Beck J, Offenbacher S. *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* 2003 ; 71 : 5163-8516.
20. Offenbacher S, Riché EL, Barros SP, Bobetsis YA, Lin D, Beck JD. Effects of maternal *Campylobacter rectus* infection on murine placenta, fetal and neonatal survival, and brain development. *J Periodontol* 2005 ; 76 (11 Suppl) : 2133-2143.
21. Bobetsis YA, Barros SP, Lin DM, Arce RM, Offenbacher S. Altered gene expression in murine placentas in an infection-induced intrauterine growth restriction model : A microarray analysis. *Journal of Reproductive Immunology* 2010 ; 85 (2) : 140-148.
22. Constanica M, Hemberger M, Hughes J, Dean W, Ferguson-Smith A, Fundele R et al. Placental-specific IGF-II is a major modulator of placental and fetal growth. *Nature* 2002 ; 417 : 945-948.
23. Bobetsis YA, Barros SP, Lin DM, Weidman JR, Dolinoy DC, Jirtle RL, Boggess KA, Beck JD, Offenbacher S. Bacterial infection promotes DNA hypermethylation. *J Dent Res*.2007 ; 86 (2) : 169-174.
24. McCormick MC. The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity. *N Engl J Med* 1985 ; 312 (2) : 82-90.
25. Jared H, Bouges KA, Mois K, Bosse C, Autan R, Bec J, Offenbacher S. Fetal exposure to oral pathogens and subsequent risk for neonatal intensive care admission. *Journal of Periodontology* 2009 ; 80 : 878-883.
26. Vartanian T, Li Y, Zhao M, Stefansson K. Interferon- $\gamma$ -induced oligodendrocyte cell death: implications for the pathogenesis of multiple sclerosis. *Mol Med* 1995 ; 1 : 732-743.
27. Crammer W. Effects of TNF- $\alpha$  on immature and mature oligodendrocytes and their progenitors in vitro. *Brain Res* 2000 ; 864 : 213-219.
28. Sanz M, Kornman K, and on behalf of working group 3 of the joint EFP/AAP workshop. Periodontitis and adverse pregnancy outcomes: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Clin Periodontol* 2013 ; 40 (Suppl. 14) : S164-S169.
29. Michalowicz BS, Gustafsson A, Thumbigere-Math V, Buhlin K. The effects of periodontal treatment on pregnancy outcomes. *J Clin Periodontol* 2013 ; 40 (Suppl. 14) : S195-S208.