

UNIVERSITÉ DE NANTES
UNITÉ DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE

Année 2020

N° 3672

RELATIONS ENTRE LE STRESS CHRONIQUE ET LA MALADIE PARODONTALE

THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE
DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

présentée
et soutenue publiquement par

CHAKOR Lynda

le vendredi 6 novembre 2020 devant le jury ci-dessous :

Président : Monsieur le Professeur Assem SOUEIDAN
Assesseur : Madame le Docteur Bénédicte ENKEL
Assesseur : Madame Frédérique ROBIN

Directrice de thèse : Madame le Docteur Emmanuelle Renard

**Par délibération, en date du 6 décembre 1972, le Conseil de la
Faculté de Chirurgie Dentaire a arrêté que les opinions émises
dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être
considérées comme propres à leurs auteurs et qu'il n'entend leur
donner aucune approbation, ni improbation.**

Remerciements

À Monsieur le Professeur Assem SOUEIDAN,

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaires

Docteur de l'Université de Nantes

Habilité à Diriger les Recherches, PEDR

Chef du Département de Parodontologie

Référent de l'Unité d'Investigation Clinique Odontologie

- NANTES -

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse,

Pour la qualité de votre enseignement clinique dont j'ai pu profiter pendant mon cursus universitaire,

Pour votre implication au sein de la Faculté,

Veillez trouver ici le témoignage de mes sentiments respectueux et de ma profonde considération.

À Madame le Docteur Emmanuelle RENARD,

Maître de Conférence des Universités – Praticien Hospitalier des Centres de Soins
d'Enseignement et de Recherche Dentaires
Docteur de l'Université de Nantes
Ancien Interne des Hôpitaux de Nantes
Département de Sciences Biologiques

- NANTES -

Pour m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse,

Pour tout l'intérêt que vous y avez porté depuis le début, votre disponibilité et votre patience,

Pour la qualité de votre enseignement clinique, vos précieux conseils et votre bienveillance,

Veillez trouver l'expression de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

À Madame le Docteur Bénédicte ENKEL,

Maître de Conférence des Universités – Praticien Hospitalier des Centres de Soins
d'Enseignement et de Recherche Dentaires

Docteur de l'Université de Nantes

Ancien Interne des Hôpitaux de Nantes

Département d'Odontologie Conservatrice - Endodontie

- NANTES -

Pour m'avoir fait l'honneur de siéger au sein de ce jury de thèse,

Pour la qualité de votre enseignement clinique, votre bienveillance envers les étudiants,

Veillez trouver ici l'expression de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

À Madame Frédérique ROBIN,

Maître de Conférence HDR Psychologie Cognitive
Membre titulaire du Laboratoire de Psychologie des Pays de la Loire
Habilitation à diriger des Recherches

- NANTES -

Pour m'avoir fait l'honneur de siéger au sein de ce jury de thèse,

Pour tout l'intérêt que vous avez porté à ce travail,

Veillez trouver ici l'expression de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

Table des matières :

Remerciements	5
Table des abréviations	12
Introduction	13
1. Les maladies parodontales	14
1.1. Généralités	14
1.2. Gingivite et parodontite	14
1.3. Mise au point sur la classification des maladies parodontales	15
1.4. Les maladies parodontales nécrosantes aiguës	16
1.5. Indices cliniques parodontaux.....	16
1.6. L'analyse cellulaire et moléculaire de la maladie parodontale	17
1.7. La bascule d'un parodonte sain vers un état pathologique	18
1.7.1. Initiation de la phase inflammatoire	18
1.7.2. Médiateurs inflammatoires.....	20
1.7.2.1. Les métalloprotéinases matricielles (MMPs).....	20
1.7.2.2. Les cytokines.....	20
1.8.3. La réponse adaptative dans l'inflammation parodontale.....	21
2. Stress chronique et parodontite	23
2.1. Définitions	23
2.2. Le Syndrome Général d'Adaptation (SGA)	25
2.2.1. Phase d'alarme	25
2.2.2. Phase de résistance.....	25
2.2.3. Phase d'épuisement	26
2.3. La mesure du stress par auto-évaluation	27
2.3.1. Perceived Stress Scale (PSS)	27
2.3.2. State-Trait Anxiety Inventory (STAI).....	28
2.4. La stratégie d'adaptation au stress chronique.....	28
2.4.1. Définition.....	28
2.4.2. Relations avec la parodontite.....	29
2.5. L'axe hormonal du stress chronique.....	31
2.5.1. Le cortisol	32
2.5.1.1. Généralités.....	32
2.5.1.2. Cortisol, stress et parodontite	33
2.5.2. La déhydroépiandrostérone (DHEA)	36
2.5.3. Les catécholamines	37
2.5.3.1. Généralités.....	37
2.5.3.2. Catécholamines, stress et parodontite.....	38

2.6.	<i>Le stress oxydatif</i>	39
2.6.1.	Généralités	39
2.6.2.	Effets du stress oxydatif sur le parodonte.....	40
2.7.	<i>Relations entre le stress chronique, le microbiote oral et intestinal</i>	43
2.8.	<i>Le concept de charge allostatique (CA)</i>	46
2.8.1.	Définition.....	46
2.8.2.	Relation avec les maladies parodontales	47
2.9.	<i>Le « Periodontal Emotional Stress Syndrome » (PESS)</i>	48
2.9.1.	Définition.....	48
2.9.2.	Modification de l'hygiène bucco-dentaire	49
2.9.3.	Modification du régime alimentaire	50
2.9.4.	Modification de la consommation tabagique	50
2.9.5.	Les para-fonctions	51
2.10.	<i>Le stress chronique, un facteur à la fois pro-inflammatoire et immunosuppresseur dans la parodontite</i>	52
2.11.	<i>Conséquences du stress chronique sur les tissus parodontaux</i>	55
2.11.1.	Effets sur les tissus mous gingivaux.....	55
2.11.2.	Effets sur le remodelage osseux alvéolaire	56
2.12.	<i>Conséquences du stress chronique sur la cicatrisation parodontale</i>	57
3.	Synthèse des relations entre le stress chronique et la parodontite	59
4.	Discussion	60
4.1.	<i>Le recueil de biomarqueurs liés au stress chronique : un intérêt pour le diagnostic clinique parodontal ?</i>	60
4.2.	<i>Discussion par rapport aux études cliniques</i>	60
5.	Prise en charge clinique du patient stressé chronique	61
5.1.	<i>Thérapies « relaxantes » adjuvantes aux soins parodontaux</i>	61
5.1.1.	Les bénéfices du yoga	62
5.1.2.	La méditation de pleine conscience	62
5.1.3.	L'hypnose	63
	Conclusion	65
	Bibliographie	66
	Table des figures	79

Table des abréviations

ACTH	AdrenoCorticoTrophic Hormone
ADN	Acide DésoxyriboNucléique
Ag	Antigène
APC	Antigen-Presenting Cell (cellule présentatrice de l'antigène)
BOP	Bleeding Of Probing (Saignement au sondage)
CA	Charge Allostatique
CAL	Clinical Attachment Loss (perte d'attache clinique)
CRH	Corticotropin-Releasing Hormone
DAMPs	Damaged-Associated Molecular Patterns (motifs moléculaires associés aux dégâts)
DHEA	Déhydroépiandrostérone
GCF	Gingival Crevicular Fluid (fluide gingival)
GI	Gingival Index (indice gingival)
GUNA	Gingivite Ulcéro-Nécrotique Aiguë
HBD	Hygiène Bucco-Dentaire
HPA	Axe Hypothalamo-Pituitaire Adrénalien
Ig	Immunoglobuline
IL	Interleukine
LAD	Ligament Alvéolo-Dentaire
LPS	Lipopolysaccharide
MMP	Matrix MétalloProtéinase (métalloprotéinase matricielle)
NK	Natural Killer (cellule tueuse naturelle)
OPG	Ostéoprotégérine
PA	Parodontite Agressive
PAMPs	Pathogens-Associated Molecular Patterns (motifs moléculaires associés aux pathogènes)
PC	Parodontite Chronique
PI	Plaque Index (indice de plaque)
PPD	Probing Pocket Depth (profondeur de poche au sondage)
PRR	Pattern Recognition Receptor (motif moléculaire de reconnaissance)
PSS	Perceived Stress Scale (échelle de stress perçu)
PUNA	Parodontite Ulcéro-Nécrotique Aiguë
ROS	Reactive Oxygen Species (espèces réactives de l'oxygène)
SGA	Syndrome Général d'Adaptation
SNA	Système Nerveux Autonome
TNF	Tumor Necrosis Factor (facteur de nécrose tumorale)

Introduction

L'implication des facteurs psychologiques dans l'apparition puis la progression des maladies parodontales est un vaste domaine de recherche qui suscite depuis longtemps l'intérêt des chirurgiens-dentistes. Selon une récente notice d'information de l'OMS datant de 2019, 264 millions de personnes souffrent de dépression dans le monde, ce qui en fait l'une des principales causes d'incapacité au travail, et nombre d'entre elles présentent également des symptômes d'anxiété. On estime que la dépression et les troubles de l'anxiété coûtent à l'économie mondiale 1000 milliards de Dollars par an en perte de productivité (1). Ces deux pathologies sont des entités qui font partie d'un phénomène plus large : le stress chronique.

Certains auteurs s'accordent même à qualifier le stress chronique comme étant la « maladie du siècle ». Il touche toutes les classes sociales et sévit principalement dans le monde du travail. Même s'il est aujourd'hui admis que le stress a des conséquences sur notre santé globale, c'est un phénomène complexe, difficile à définir de manière universelle, faisant intervenir de nombreux mécanismes psychologiques, biologiques et cellulaires.

La maladie parodontale (gingivite, parodontite) est une maladie d'origine infectieuse, qui touche les tissus de soutien des dents. Depuis de nombreuses années, la majorité des auteurs se sont accordés à classer le stress comme étant un des facteurs de risque de la parodontite (2-4) par la réduction des fonctions du système immunitaire et en facilitant l'inflammation chronique (5), faisant du stress un réel enjeu de santé publique. La médecine parodontale tend à s'orienter vers une médecine personnalisée et pluridisciplinaire. Elle doit être incluse dans la prise en charge globale de la santé des patients, afin d'améliorer la prévention et les traitements. Le dépistage du stress pourrait présenter un intérêt majeur afin d'optimiser les thérapeutiques parodontales.

L'objectif de ce travail sera de tenter de comprendre quelles sont les relations entre le stress chronique et la maladie parodontale - ainsi que les mécanismes physiopathologiques impliqués, en nous appuyant sur une recherche bibliographique.

1. Les maladies parodontales

1.1. Généralités

La parodontite est la sixième maladie la plus fréquente dans le monde, la plus courante des affections osseuses et la première cause de pertes dentaires chez l'adulte, conduisant à des conséquences économiques et médicales importantes. La parodontite peut être définie comme une maladie ostéolytique inflammatoire chronique, initiée par une dysbiose du microbiote parodontal (le biofilm supra et/ou sous-gingival), qui aboutit à la destruction progressive des tissus de soutien supportant les dents. La réponse de l'hôte au biofilm peut conduire à l'apparition d'une réaction inflammatoire importante chez des individus à risque, qui peut devenir chronique sans retour à un état sain (6). Cette dernière peut envahir la gencive, se poursuivre vers le ligament parodontal et atteindre le tissu osseux alvéolaire qui soutient la dent en profondeur.

De nombreux facteurs de risque favorables à cette maladie existent : la réponse immunitaire de l'hôte mais aussi des éléments environnementaux tels que le tabac, l'alimentation, le stress, l'inflammation, les maladies systémiques et les conditions socio-économiques du patient. Ces facteurs de risques associés à la dysbiose constituent les déterminants de la santé parodontale selon **Lang & Bartold** en 2018 (7). Le principe du traitement parodontal consiste à diminuer la charge bactérienne par l'élimination du tartre supra et sous-gingival, en réalisant un détartrage puis un débridement radiculaire. On peut y ajouter si nécessaire une phase chirurgicale d'assainissement et de régénération.

1.2. Gingivite et parodontite

La gingivite est une inflammation des tissus superficiels du parodonte (épithélium et tissu conjonctif gingival) sans perte d'attache, c'est à dire sans lésion des fibres du ligament gingival et alvéolo-dentaire (LAD), ni du tissu osseux qui entoure la dent (procès alvéolaire). Cette affection est réversible, les tissus sont régénérés après élimination de l'agent causal. Le diagnostic de gingivite est établi en présence de signes cliniques tels qu'une rougeur, une hypertrophie gingivale, une douleur ou encore un saignement.

On parle de parodontite lorsqu'il y a une perte d'attache clinique (c'est à dire une atteinte du ligament gingival, du LAD et du procès alvéolaire), se traduisant par la présence de poches parodontales persistantes après un détartrage supra-gingival et la mise en place de mesures d'hygiène bucco-dentaires appropriées. Cliniquement, la parodontite se manifeste par un saignement gingival spontané ou provoqué, traduisant ainsi l'inflammation sous-jacente.

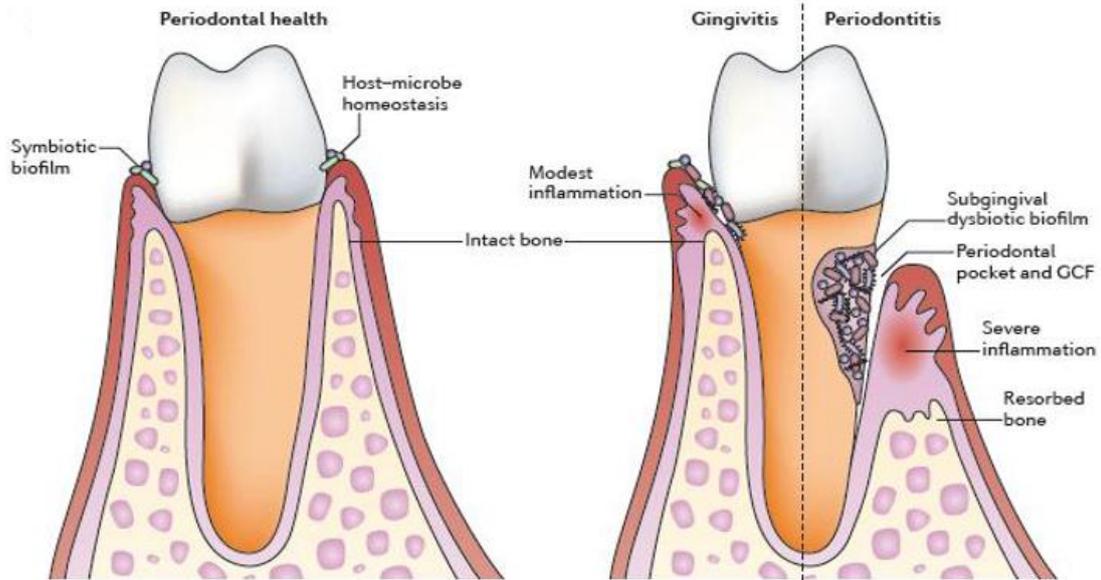


Figure 1. Différences cliniques entre le parodonte sain (à gauche) et la maladie parodontale (à droite : gingivite et parodontite)

1.3. Mise au point sur la classification des maladies parodontales

Depuis le mois de juin 2018, une nouvelle classification des maladies parodontales a vu le jour, afin de prendre en compte les avancées des connaissances concernant les maladies parodontales. En effet, jusqu'alors, c'était la classification d'**Armitage** parue en 1999 qui prévalait (8). Cette dernière classait la parodontite en deux entités que sont les parodontites chroniques et agressives, avec trois stades de sévérités : légère, modérée et sévère.

Dans la nouvelle classification, cette distinction a été remplacée par le terme unique de parodontite avec des subdivisions en stades et en grades selon des critères cliniques précis. Dans le but d'être en accord avec la nouvelle classification, nous avons regroupé sous les termes « parodontites » les notions de parodontites chroniques et agressives, que nous avons retrouvés dans la littérature antérieure à 2018. Le contenu des publications ne nous permettait pas de définir les stades et les grades de la maladie, nous nous sommes donc contentés de cette conversion. Des exceptions ont été faites concernant les études de **Botelho et al** (9), de **Cakmak et al** (10) et d'**Acquier et al** (11), car les auteurs y font clairement un comparatif entre parodontite chronique et agressive, nous avons donc conservé cette distinction car elle est indispensable à l'interprétation de leurs résultats.

1.4. Les maladies parodontales nécrosantes aiguës

Ces maladies parodontales se traduisent par une atteinte ulcéreuse et nécrotique avec présence de « décapitation » des papilles inter-dentaires. Les gencives peuvent être recouvertes d'un enduit pseudo-membraneux. Ces maladies nécrosantes sont classées en Gingivite Ulcéro Nécrotique Aigüe (GUNA) lorsque la destruction se limite à la gencive, sans perte d'attache et Parodontite Ulcéro Nécrotique Aigüe (PUNA) lorsque la nécrose s'étend au parodonte profond. Cliniquement, ces maladies sont accompagnées de douleurs intenses, d'une halitose, des saignements gingivaux. Elles peuvent parfois s'accompagner de signes de gravité comme des adénopathies cervico-faciales et de la fièvre.

Depuis de nombreuses années, les cas de GUNA et de PUNA ont permis d'évoquer le rôle du stress comme étant un facteur de risque parodontal important. En effet, les auteurs s'accordent sur l'existence d'un lien entre l'atteinte parodontale et les facteurs psychogènes tels que le stress, l'anxiété ou la dépression (12). Dans les formes de parodontopathies aiguës, tous les mécanismes sont amplifiés : un stress plus intense, associé à un affaiblissement majoré du système immunitaire, une phase inflammatoire plus forte avec une destruction plus rapide et plus grave, se traduisant par des signes cliniques exacerbés à tous les niveaux.

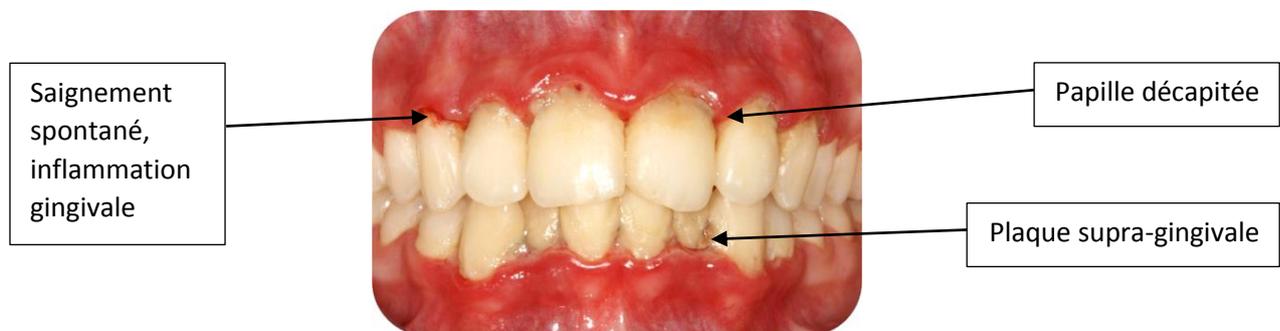


Figure 2 - Gingivite Ulcéro-Nécrotique Aiguë (13)

1.5. Indices cliniques parodontaux

En pratique quotidienne, le chirurgien-dentiste dispose d'indices cliniques qui lui permettent de poser un diagnostic de maladie parodontale, notamment en évaluant le degré d'inflammation gingivale (GI), la présence de plaque et de tartre, le niveau d'attache clinique (CAL), la profondeur de poche au sondage site par site (PPD) (14).

On retrouve principalement :

- Les indices d'hygiène comme l'indice de plaque de **O'Leary** : il s'exprime en pourcentage du nombre de sites présentant de la plaque dentaire divisé par le nombre total de sites examinés.
- La profondeur de poche (PPD) : se mesure avec une sonde parodontale, du fond de la poche jusqu'à la limite supérieure de la gencive.
- La perte d'attache (CAL) : c'est la somme de la profondeur de poche (PPD) ajoutée à la hauteur de la récession (c'est à dire la distance entre la jonction émail/cément et la limite supérieure de la gencive).
- L'indice gingival (GI) de **Löe** et **Silness** qui permet d'évaluer le degré d'inflammation de 0 (absence d'inflammation) à 3 (inflammation sévère avec rougeur, œdème, saignement).
- L'indice de saignement au sondage (BOP) : nombre de sites saignants au sondage divisé par le nombre total de sites.

1.6. L'analyse cellulaire et moléculaire de la maladie parodontale

Le fluide gingival (« GCF » dans la littérature pour « *Gingival Crevicular Fluid* ») est un liquide d'origine sérique présent au niveau du sulcus (15). Il s'infiltré à partir du tissu conjonctif gingival, traverse la paroi épithéliale sulculaire pour se déverser dans le sillon gingival.

C'est un élément changeant, dont la composition est très dépendante de l'état inflammatoire local. En l'absence d'inflammation, on parle de **transsudat** et dans le cas d'une parodontopathie, on parle **d'exsudat** inflammatoire. Sa présence est alors associée à une augmentation de la perméabilité vasculaire des tissus et sa quantité est proportionnelle au gradient d'inflammation (15).

De ce fait, il constitue une fenêtre biologique intéressante pour analyser et diagnostiquer le statut parodontal des patients. Il est facile à recueillir de manière non-invasive, notamment lorsque l'on cherche à comprendre les mécanismes inflammatoires impliqués dans la réponse tissulaire face au stress chronique. Sa composition est une combinaison complexe de molécules provenant du sang, des tissus, du biofilm sous-gingival. On y retrouve notamment des leucocytes, protéines, enzymes, produits de dégradation tissulaire, médiateurs de l'inflammation, qui sont produits localement en réponse à la présence du biofilm bactérien (16). Nous aurons l'occasion de détailler certains de ces acteurs par la suite.

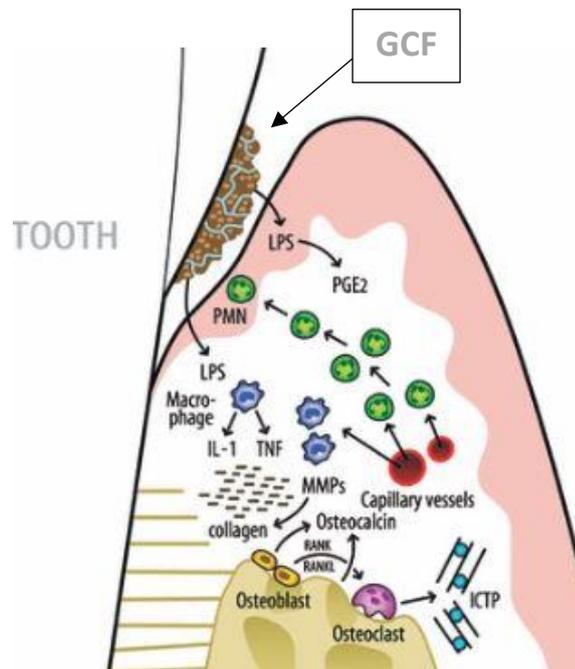


Figure 3 - Le sulcus gingival est un lieu propice à l'analyse des maladies parodontales par l'analyse du GCF (17). On y trouve de nombreuses cellules et molécules qui régulent l'homéostasie tissulaire.

1.7. La bascule d'un parodonte sain vers un état pathologique

Lorsque le parodonte est sain, il existe une symbiose entre le biofilm naturellement présent à la surface des dents et le parodonte, on parle d'homéostasie tissulaire. Les cellules immunitaires sont présentes dans les tissus, prêtes à rencontrer des pathogènes et à les éliminer. La réponse immunitaire associée à la parodontite est un phénomène complexe qui implique à la fois l'immunité innée et adaptative. La maladie parodontale est associée à une dérégulation des mécanismes de protection du parodonte qui provoque l'installation d'une inflammation chronique favorisant la destruction des tissus parodontaux (6,18).

1.7.1. *Initiation de la phase inflammatoire*

L'immunité innée est la première à se mettre en place, c'est une immunité non spécifique conduite par les cellules équipées de « *Pattern Recognition Receptor* » (PRR). Ce récepteur est situé à la surface ou dans le cytosol de la plupart des cellules de l'organisme, mais est davantage présent sur les cellules immunitaires, notamment les polymorphonucléaires, les monocytes/macrophages, les « *Natural Killer* » (NK) et les cellules dendritiques qui sont rapidement mobilisées via l'activation de leur PRR.

Ces PRR vont réagir à la présence des « *Pathogen-Associated Molecular Patterns* » (PAMPs) qui sont des éléments d'agents pathogènes (comme les bactéries, les virus ou les organismes fongiques) ou à la présence de « *Damaged-Associated Molecular Patterns* » (DAMPs) qui sont des agents agresseurs non liés à des agents pathogènes (comme le stress, une brûlure, un traumatisme), ou émis par des cellules endommagées (comme des cellules cancéreuses, ou stressées) (19).

L'activation des PRRs en fonction de l'agent PAMP ou DAMP est à l'origine de cascades de réactions intracellulaires, qui peuvent aboutir à la libération de molécules de l'inflammation (comme l'histamine, les prostaglandines, les métalloprotéinases, des cytokines, des chémokines) de façon à éliminer l'agent agresseur ou les cellules lésées en activant par exemple la phagocytose et ainsi retrouver l'état initial le plus rapidement possible.

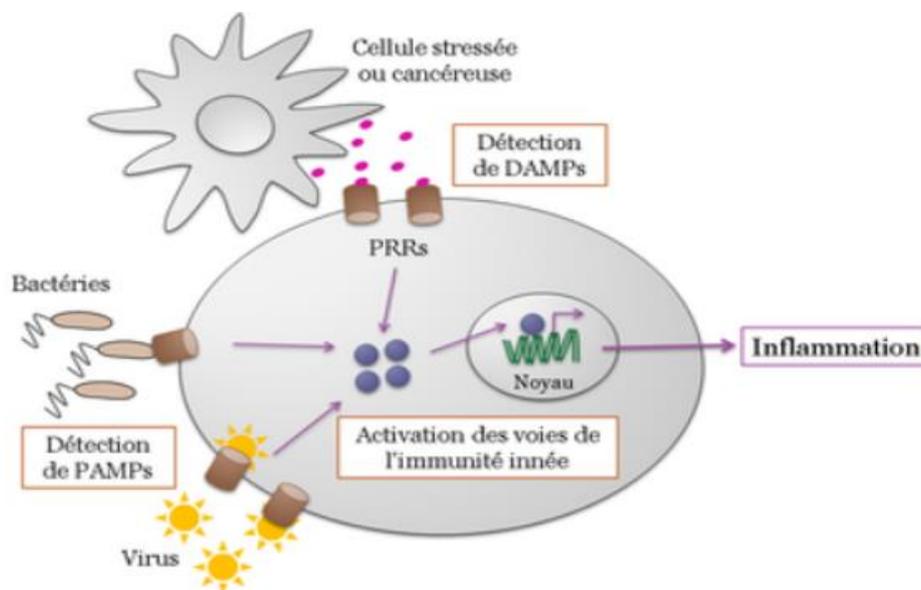


Figure 4 – A l'échelle cellulaire, le stress génère des DAMPs qui enclenchent les mécanismes de la réponse inflammatoire, de la même manière que des PAMPs bactériens ou viraux (18).

Dans le parodonte, les cellules épithéliales, les fibroblastes gingivaux et du ligament parodontal, les ostéoblastes ainsi que toutes les cellules de défense sont équipés de ces PRRs. Leur activation par la présence d'agents pathogènes ou d'agents agresseurs conduit à l'apparition d'une réaction de défense pouvant exacerber les dégradations liées à la pathogénicité bactérienne proprement dites. Cette exacerbation, si elle est entretenue par l'agent causal et non contrôlée, ne permet pas la réparation et conduit à l'apparition d'une inflammation chronique responsable de l'extension des lésions tissulaires (20,21).

1.7.2. Médiateurs inflammatoires

Dès lors que la phase inflammatoire est initiée, il se produit une cascade de réactions ayant pour but d'éliminer les bactéries et de restaurer l'homéostasie tissulaire (cf. figure 3). On sait également que ces médiateurs inflammatoires participent à l'homéostasie tissulaire et peuvent influencer le processus de cicatrisation et donc les résultats des traitements parodontaux (22). Nous détaillerons ici les métalloprotéinases matricielles (MMPs) et les cytokines.

1.7.2.1. Les métalloprotéinases matricielles (MMPs)

Les MMPs sont des enzymes de dégradation, qui participent à l'homéostasie tissulaire physiologique. Il en existe plusieurs groupes, dont les principaux sont les collagénases, gélatinases et stromélysines, qui se différencient par leurs structures et leurs fonctions (23). En cas d'inflammation, leur activité de dégradation tissulaire est augmentée afin de faciliter la migration des cellules immunitaires vers le site « attaqué ». Par exemple, en cas d'inflammation parodontale, MMP-1 (collagénase) est surexprimée.

En effet en 2012, **Mahendra & Austin** ont montré dans une étude cas-témoin que l'expression de MMP-1 est significativement corrélée avec la gravité de la destruction parodontale (24). Ainsi, plus la parodontite est sévère (plus la perte d'attache clinique est importante), plus l'expression de la MMP-1 est augmentée.

En 2016, **Jaiswal et al** (25) ont démontré une corrélation significativement positive entre le stress (mesuré par un questionnaire d'auto-évaluation), le niveau de cortisol sanguin (l'hormone du stress), certains paramètres cliniques de la parodontite (PI, BOP, PPD et CAL) et l'expression de MMP-1. Cela s'expliquerait par l'action positive du cortisol sur l'expression de ces enzymes. **Cury et al** (26) avaient également soutenu cette hypothèse en 2007, en démontrant dans une étude *in vitro* menée sur une culture de fibroblastes gingivaux humains, que le cortisol peut réguler positivement l'expression de plusieurs MMPs (MMP-1, -2, -7 et MMP-11). Une relation existe donc entre ces MMPs, le stress et la destruction parodontale.

1.7.2.2. Les cytokines

Ce sont des protéines solubles produites par les cellules de l'immunité mais aussi par des cellules stromales, en réponse à l'activation de leurs PRRs. Les cytokines forment un réseau complexe et finement régulé afin de mettre en place la réponse de l'hôte et permettre le maintien de l'homéostasie tissulaire (27).

On retrouve plusieurs familles comme les interleukines, chimiokines, interférons... Globalement, elles ont pour rôle d'initier et de réguler la réponse inflammatoire (22). La maladie parodontale est caractérisée par la sécrétion accrue de cytokines pro-inflammatoires (28–30), principalement les interleukines **IL-1 β** , **IL-6** et le « tumor-necrosis factor » **TNF- α** . Le tableau ci-dessous permet de distinguer les cytokines pro- et anti-inflammatoires.

Cytokines pro-inflammatoires	Cytokines anti-inflammatoires
IL-1 β	IL-4
TNF- α et TNF- β	IL-10
IL-6	IL-13
IL-8	TGF- β
IL-17	

En 2007, **Johannsen et al** ont observé lors d'une étude clinique (31) que chez les patients stressés et atteints de parodontite, on trouve un taux encore plus élevé de cytokine pro-inflammatoire (ici l'IL-6) dans les prélèvements de fluide gingivaux par rapport à des patients soit uniquement stressés ou soit uniquement atteints de parodontite, ce qui oriente vers un effet aggravant du stress chronique sur la maladie parodontale. Nous verrons plus en détails la relation entre le stress et les cytokines dans la suite de notre exposé et ce que cela implique au niveau du parodonte.

1.8.3. La réponse adaptative dans l'inflammation parodontale

En complément de l'immunité innée va se mettre en place l'immunité adaptative, qui est dite spécifique car elle est dirigée contre un seul antigène. Les cellules immunitaires impliquées dans cette réponse sont les lymphocytes. Il existe deux types de lymphocytes dans l'organisme, qui diffèrent par la nature de leurs récepteurs et leur fonction : ce sont les cellules B et T.

Les lymphocytes B participent à l'immunité à médiation humorale, ils sont activés par la rencontre d'un antigène spécifique. La cellule se multiplie ensuite par mitose et se différencie en plasmocyte, qui est capable de produire des anticorps circulants spécifiques de l'antigène. Le lymphocyte B mémoire est une cellule à durée de vie longue, prête à réagir rapidement en cas de nouvelle attaque avec un antigène déjà rencontré.

Les lymphocytes T participent à l'immunité à médiation cellulaire : leur activation est amorcée soit par des cellules de l'organisme infectées pour les cellules T CD8+ ou bien par la présentation d'un antigène par les Cellules Présentatrices d'Antigènes (ou APC pour

« *Antigen-Presenting Cell* » qui sont les monocytes, macrophages et cellules dendritiques) pour les cellules T CD4+.

Les cellules T CD4+, aussi appelées T helpers, vont se différencier selon le type cytokines présentes au cours de la présentation de l'antigène. Ainsi elles vont favoriser soit la réponse cellulaire (Th1) soit la réponse humorale (Th2) en fonction des molécules et des facteurs de costimulation exprimés au moment de la présentation de l'antigène par les APC.

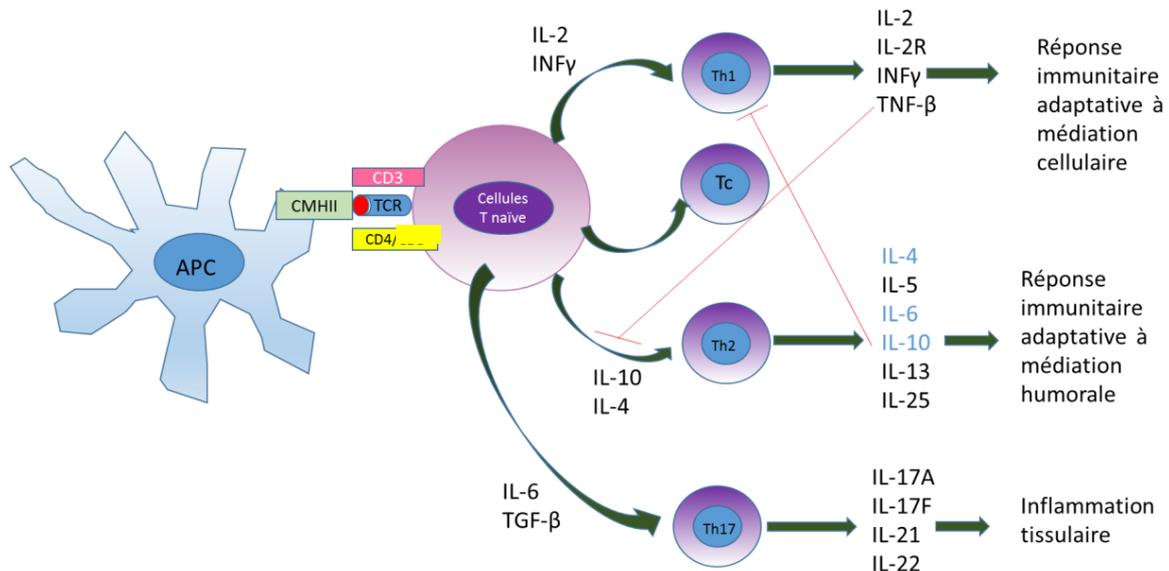


Figure 5 - Différenciation des cellules T helpers en fonction de leur activation.

La réponse Th1 inhibe la réponse Th2 et vice-versa. D'après une étude menée en 2000 sur des modèles animaux (32), **Breivik et al** ont pu démontrer que la balance Th1/Th2 est modifiée en cas de stress chronique, notamment à cause de la concentration majorée en glucocorticoïdes dans le sang. Les Th1 sont favorisés en période inflammatoire, alors que les Th2 le sont en cas de « rémission ». A noter qu'en 2003, **Houri-Haddad et al** (33) ont observé une réponse Th1 augmentée dans le sang des souris exposées à un stress chronique et à *P. Gingivalis* de manière expérimentale, sans toutefois étudier les conséquences de ce déséquilibre au niveau du parodonte.

Pour résumer, nous pouvons dire que la bascule d'un parodonte sain vers un état pathologique dépend de la présence des bactéries parodontopathogènes (du biofilm), des mécanismes immunitaires qui constituent la réponse de l'hôte, des médiateurs de l'inflammation qui jouent un rôle clé dans la destruction parodontale, via les métabolismes de la gencive et de l'os alvéolaire.

Nous pouvons ajouter à cela les facteurs génétiques, ainsi que d'autres facteurs de risque comme le stress, le tabac, le diabète qui viennent aggraver ces processus (cf figure 6 ci-dessous). Les mécanismes immunitaires, que nous venons de décrire, jouent un rôle essentiel pour permettre le maintien de la santé parodontale. La présence de stress chronique peut perturber cette réponse immunitaire, c'est ce que nous allons décrire dans les prochains chapitres.

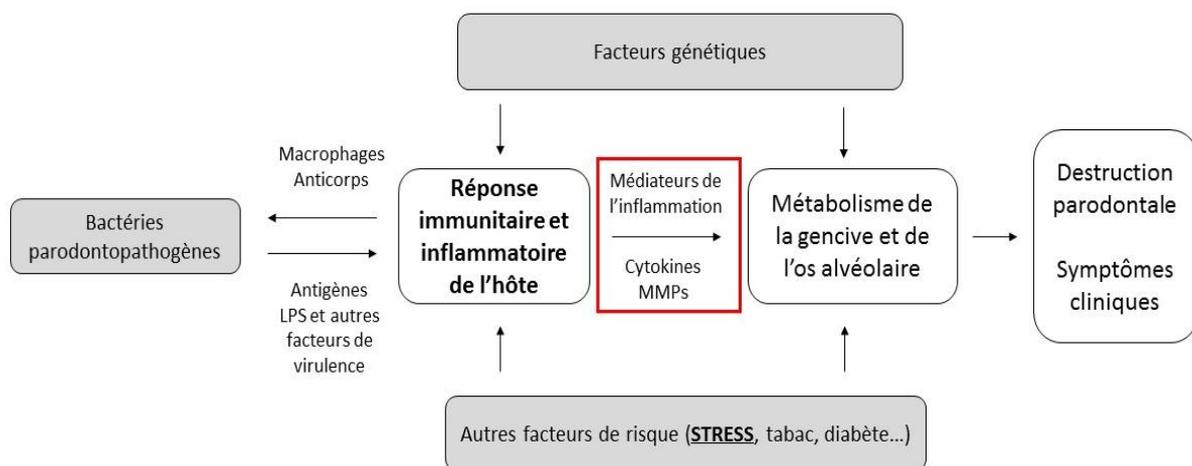


Figure 6 – Synthèse des mécanismes immunitaires et inflammatoires conduisant à la destruction parodontale.

Nous aurons l'occasion de voir que de nombreuses études ont démontré les conséquences néfastes du stress chronique sur le parodonte via les effets de différents acteurs du stress sur les cellules immunitaires, par exemple via l'action des catécholamines et des glucocorticoïdes sur les lymphocytes. Maintenant que nous avons vu la pathogenèse de la parodontite, nous allons aborder le concept de stress chronique.

2. Stress chronique et parodontite

2.1. Définitions

Le mot « stress » vient du latin « *stringere* » qui signifie « serrer », traduisant la réponse du corps face à un danger réel ou supposé. Cette réponse crée une tension corporelle et psychique. Il s'agit d'un phénomène physiologique de défense qui nous permet d'appréhender toutes les situations nouvelles qui se présentent, afin que l'organisme puisse réagir rapidement et s'adapter en enclenchant une multitude de mécanismes.

D'après une définition de 2002 proposée par le **Dr Jean-Michel Thurin**, psychanalyste, le facteur de stress se résume à toute situation qui active les voies du stress, quelles que soient sa nature, son intensité et sa durée (34). Ce facteur peut être d'origine interne (biologique) ou externe (environnemental).

Dans la littérature, la définition la plus utilisée est celle fournie en 1925 par l'endocrinologue **Hans Selye**. Il décrit le stress comme étant « la réponse non spécifique que donne le corps à toute demande qui lui est faite » ; ou bien « l'ensemble des moyens physiologiques et psychologiques mis en œuvre par une personne pour s'adapter à un événement donné ou à l'environnement » (35). Il a été le premier à introduire un concept important : **la capacité d'adaptation** que nous aborderons par la suite.

L'état de stress apparaît comme une rupture de l'état d'équilibre de l'organisme, initiée par la confrontation de ce dernier à des facteurs de stress, que nous pouvons classer en deux catégories :

- Les facteurs de stress physiques : cela peut être une variation de la température corporelle, la fatigue, l'exposition à des agents toxiques environnementaux (à divers polluants par exemple), les divers traumatismes physiques (chocs).
- Les facteurs de stress psychologiques et sociaux : tout événement de la vie susceptible de compromettre la santé psychique (chômage, divorce, deuil, précarité...).

Il convient de bien différencier le stress aigu du stress chronique, à noter qu'actuellement il n'existe pas de consensus pour distinguer ces deux notions par un seuil précis. Si l'on reprend les travaux du **Dr J-M Thurin** cité précédemment (34), le stress aigu (qui dure quelques minutes, une heure) est bénéfique pour la santé puisqu'il permet la réaction de l'organisme face à ce facteur. Le début et la fin de cet événement peuvent être clairement définis. A la fin, on a une récupération *ad integrum*, sans dommages au niveau de l'organisme.

A l'inverse, le stress chronique peut se traduire par un épuisement de l'organisme qui survient après une exposition persistante, répétée au facteur de stress. Il a un coût énergétique bien plus important que le stress aigu, ce qui peut conduire à des dysfonctionnements biologiques et immunitaires (36).

D'une certaine manière, le corps « s'épuise » en puisant dans ses réserves afin de compenser l'énergie perdue, ce qui favoriserait l'apparition de pathologies chroniques diverses. Dans ce travail nous avons choisi de nous intéresser tout particulièrement aux effets du stress **chronique** sur la santé parodontale.

2.2. Le Syndrome Général d'Adaptation (SGA)

C'est en 1956 que **Hans Selye** précise ses recherches sur le stress chronique et décrit le SGA qui est « l'ensemble des modifications qui permettent à un organisme de supporter les conséquences d'un traumatisme naturel ou opératoire » (35).

Il décrit trois phases successives à ce processus qui sont détaillées ci-après. La compréhension de ce syndrome nécessite d'aborder l'axe hormonal du stress chronique (cf figure 7 ci-contre).

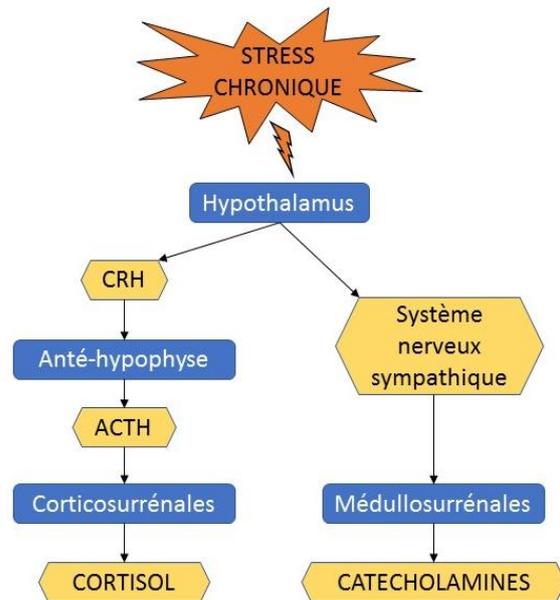


Figure 7 - Schématisation de l'axe hormonal du stress chronique.

2.2.1. Phase d'alarme

Pour s'adapter à un facteur de stress, une cascade de mécanismes physiologiques se met en place. Le cerveau passe en mode « réflexe » et via le système nerveux **sympathique** va enclencher un état de vigilance, avec notamment la sécrétion des catécholamines (adrénaline et noradrénaline) par les glandes médullosurrénales. Cela se traduit par une augmentation des rythmes respiratoires et cardiaques, accompagnée parfois d'autres manifestations physiologiques diverses (troubles digestifs, hypersudation...).

2.2.2. Phase de résistance

Lorsque la phase d'alarme est insuffisante pour permettre un retour « à la normale » de l'organisme, la phase de résistance lui permet de déployer des défenses physiologiques supplémentaires afin de se protéger, ce qui requiert un coût énergétique très important. C'est ici que l'hormone du stress - le **cortisol** va intervenir, via l'axe hormonal initié au niveau de l'hypothalamus. Le système nerveux **parasympathique** calme le rythme cardiaque ainsi que l'activité respiratoire. On a une diminution de la tension artérielle, tandis que le cortisol régule le métabolisme avec pour objectif un retour à la normale. D'après les travaux du **Dr J-M Thurin de 2002** (34), ces deux premières phases peuvent correspondre au stress dit « aigu ».

2.2.3. Phase d'épuisement

Elle se met en place si l'organisme ne parvient pas à faire face au facteur de stress ; les défenses s'affaiblissent et les ressources biologiques diminuent. Le cortisol « sature » le système endocrinien et il n'y a plus de contrôle de la réaction de stress, car les récepteurs du système nerveux deviennent insensibilisés aux glucocorticoïdes qui sont en excès dans la circulation sanguine (37). S'en suivent diverses conséquences pathologiques qui peuvent toucher les systèmes cardiovasculaire, digestif, musculaire, cérébral et provoquer un état de fatigue intense qui traduit une usure globale physiologique. Cette phase traduit ce qu'il se passe en situation de stress chronique.

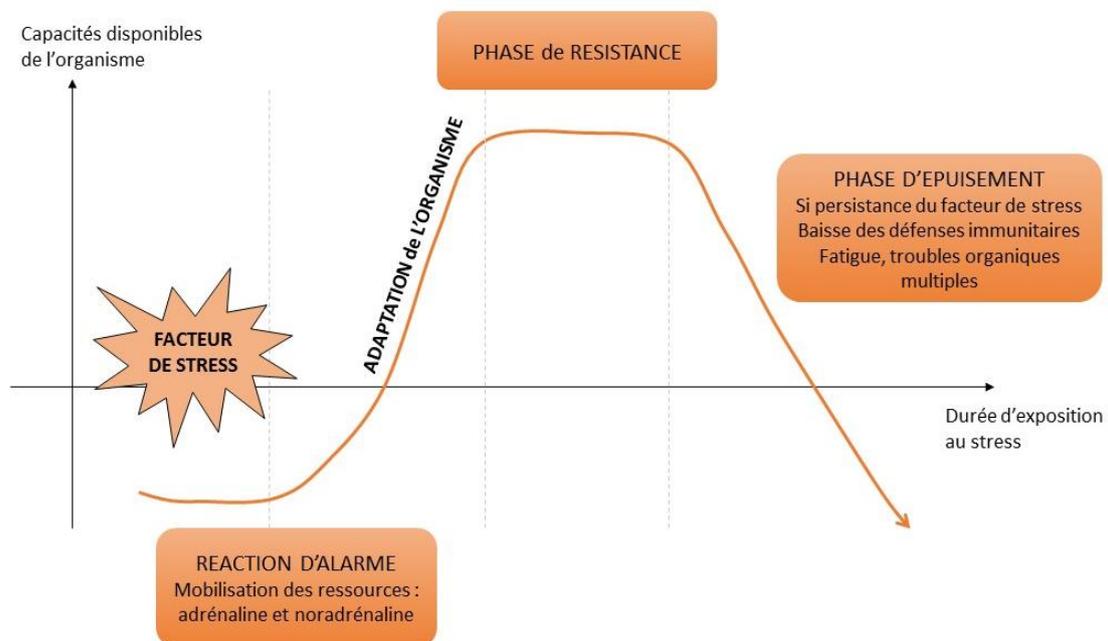


Figure 8 – Modélisation des trois phases du SGA d'après les travaux de **Hans Selye** (35). Sur cette figure nous avons schématisé l'évolution des capacités disponibles de l'organisme (= énergie/ressources) en fonction de la durée d'exposition au stress.

Si les phases d'épuisement deviennent récurrentes, voici quelques exemples de symptômes qui peuvent permettre de dépister un patient stressé chronique :

- Anxiété, dépression, troubles de l'humeur, du sommeil, de la concentration
- Troubles cardiovasculaires et/ou respiratoires (asthme)
- Troubles gastriques (ulcères, constipation)
- Surpoids, diabète
- Douleurs chroniques, fatigue généralisée
- Alopécie

2.3. La mesure du stress par auto-évaluation

Dans la recherche clinique s'intéressant aux effets du stress chronique sur la santé parodontale, nous avons constaté l'utilisation fréquente de questionnaires d'auto-évaluation. Il en existe beaucoup, ce qui rend difficile la comparaison des études entre elles. De plus, ces questionnaires restent subjectifs, évaluent l'état du patient seulement à un moment donné. Pour illustrer cette mesure du stress, nous allons détailler l'échelle de stress perçu ou « *Perceived Stress Scale* » (PSS) qui est majoritairement utilisée dans la recherche clinique et nous aborderons brièvement le « *State-Trait Anxiety Inventory* » (STAI).

2.3.1. *Perceived Stress Scale (PSS)*

Cette échelle permet de savoir si un individu ressent des difficultés (ou non) face à certaines situations de la vie courante (38). Elle contient 10 items auxquels il faut répondre le plus spontanément possible. Initialement, elle a été proposée par **Cohen & Williamson** en 1988 (39,40). Nous l'avons traduite ci-dessous (41).

Items : au cours du dernier mois, combien de fois...	Jamais	Presque jamais	Parfois	Assez souvent	Souvent
Avez-vous été dérangé(e) par un évènement inattendu ?	1	2	3	4	5
Vous a-t-il semblé difficile de contrôler les choses importantes de votre vie ?					
Vous êtes-vous senti(e) nerveux(se) ou stressé(e) ?					
Vous êtes-vous senti(e) confiant(e) à prendre en main vos problèmes personnels ?	5	4	3	2	1
Avez-vous senti que les choses allaient comme vous le vouliez ?	1	2	3	4	5
Avez-vous pensé que vous ne pouviez pas assumer toutes les choses que vous deviez faire ?					
Avez-vous été capable de maîtriser votre énervement ?					
Avez-vous senti que vous dominiez la situation ?	5	4	3	2	1
Vous êtes-vous senti(e) irrité(e) parce que des évènements échappaient à votre contrôle ?	1	2	3	4	5
Avez-vous trouvé que les difficultés s'accumulaient à un tel point que vous ne pouviez les contrôler ?					

Figure 9 - "Perceived Stress Scale" d'après **Cohen & Williamson** (41)

Afin de calculer le score de stress perçu, il suffit d'additionner les chiffres des 10 items :

- Un score <21 désigne un patient apte à gérer le stress perçu.
- Un 21 < score < 26 désigne un profil de patient en difficulté minime, mais qui possède les ressources émotionnelles pour faire face au stress.
- Un score >27 désigne un patient « submergé » par le stress chronique.

2.3.2. *State-Trait Anxiety Inventory (STAI)*

Cette mesure de l'anxiété dans deux dimensions (l'état ou « state » et les traits ou « trait ») a été proposée par **Spielberg et al** en 1983 (42). Cet inventaire contient au total 40 questions. L'anxiété regroupe les sentiments de malaise, d'inquiétude, de stress et de tension ressentis par un individu. A noter qu'il existe de nombreuses variations de cet inventaire qui ont été proposées depuis (STAIC, STAS, STAXI...).

En 2003, **Vettore** (2) a mené une étude cas-témoins sur 79 patients, portant sur la relation entre l'anxiété (d'après le STAI), le stress chronique (évalué d'après le « *Stress Symptom Inventory* » SSI et le « *Social Readjustment Rating Scale* » SRRS) et certains paramètres cliniques parodontaux, à savoir PI, GI, PPD, BOP et CAL. Voici la répartition des groupes de patients :

- Groupe témoin : moins de 4 sites avec PPD < 4 mm.
- Groupe test 1 : au moins 4 sites avec $4 \text{ mm} \leq \text{PPD} \leq 6 \text{ mm}$.
- Groupe test 2 : au moins 4 sites avec PPD > 6 mm.

Les résultats ont démontré une légère corrélation significative entre un score d'anxiété élevé et une perte d'attache clinique modérée = 4-6mm ainsi qu'une PPD modérée = 4-6mm. On peut noter que l'auteur n'a pas communiqué sur la recherche d'une association entre le stress chronique (STAI, SRRS) et les paramètres parodontaux.

2.4. La stratégie d'adaptation au stress chronique

2.4.1. *Définition*

Dans la littérature, on parle des « *stress coping patterns* ». Il s'agit de la manière dont les individus font face aux événements stressants qui se présentent à eux, en adoptant différents comportements. En effet, que ce soit de manière consciente ou inconsciente, nous adaptons cette stratégie afin de réduire l'intensité du stress, ou de le supprimer complètement.

Certains auteurs ont émis l'hypothèse qu'une stratégie d'adaptation (SA) inadaptée au stress pourrait causer ou aggraver certaines pathologies dont la parodontite, par rapport à des patients qui supporteraient mieux le stress. Il existe de multiples stratégies, par exemple un individu peut décider d'affronter le problème (SA active, centrée sur le problème), essayer de réguler ses propres émotions (SA centrée sur l'émotion, par la consommation d'alcool ou de drogue, par la distraction).

2.4.2. Relations avec la parodontite

Certains auteurs sont allés plus loin que l'utilisation de la PSS ou le STAI afin de mesurer le stress chronique, en utilisant des questionnaires plus complets qui tiennent compte de ces mécanismes d'adaptation. Depuis plus de 30 ans, de nombreux auteurs (43–48) ont démontré l'influence des facteurs psychologiques et psycho-sociaux sur la parodontite. Ces facteurs peuvent être le stress professionnel, l'insatisfaction au travail et le chômage, une situation familiale défavorable ou tout événement négatif de la vie. Ainsi, ils ont proposé l'idée que le mode d'adaptation au stress était particulièrement important et qu'il pouvait moduler négativement ou positivement l'évolution de la parodontite.

Dans, une étude rétrospective cas-témoin datée de 2002, **Wimmer et al** (43) ont observé les modes d'adaptation au stress chronique développés par 89 patients atteints de parodontite, afin de déterminer si ces mêmes patients présentent des modes spécifiques d'adaptation, qui seraient différents de ceux des 63 patients contrôles sains. On peut relever que les seuls critères d'exclusion étaient la « présence d'une pathologie systémique grave » ou une « pathologie métabolique pouvant induire une immunodépression ».

Ils ont mesuré certains paramètres cliniques parodontaux (PPD, CAL et BOP, la présence de plaque dentaire). Afin d'évaluer les données sur l'adaptation au stress, les patients ont remplis un questionnaire : « *The Stress Coping Questionnaire* » composé de 114 questions qui permettent de déterminer leur stratégie d'adaptation au stress. Le niveau d'attache clinique a permis de classer les patients en 2 groupes tests selon la sévérité de la parodontite :

- Groupe 1 parodontite légère avec une CAL=1-2mm ou modérée avec une CAL=3-4mm.
- Groupe 2 à parodontite sévère avec une CAL ≥ 5mm.

La stratégie d'adaptation au stress peut être jugée comme « passive » et donc négative, par exemple lorsque le patient adopte un comportement de fuite, une tendance à l'isolement, présente un déni de culpabilité ou bien gère son stress par la consommation de médicaments ou de drogues. A l'inverse, une SA positive est représentée par un comportement « actif », lorsque le patient a tendance à positiver, à accepter les difficultés pour mieux y faire face.

Ce questionnaire paraît relativement complet par rapport à l'échelle PSS, puisqu'il fournit une analyse de l'adaptation au stress dans plusieurs dimensions. En effet, il permet de recenser tous les événements stressants que le patient vit (dettes financières, deuil, stress professionnel, difficultés personnelles diverses). Globalement, il permet d'apprécier les mesures qu'un individu met en place face au stress (elles peuvent dans certains cas le réduire, ou au contraire l'aggraver).

Les résultats révèlent tout d'abord que les patients atteints de parodontite (qu'elle soit légère, modérée ou sévère) ont significativement plus tendance à adopter une stratégie d'adaptation au stress négative que les patients sains. Les patients sains auraient significativement plus tendance à manifester une SA active et positive.

De plus, une stratégie d'adaptation négative est significativement associée avec une perte d'attache clinique plus sévère. Pour conclure et au-delà du fait que le stress chronique est un facteur de risque de la parodontite, cette étude nous montre que l'attitude globale du patient stressé chronique envers sa pathologie pourrait jouer sur sa coopération et sur l'issue des traitements. En pratique clinique, dépister le profil des patients et les rendre « actifs » de leur pathologie pourrait apporter des bénéfices cliniques.

En 1999, **Genco** (49) a mené une étude transversale sur 1426 patients qui visait également à étudier la relation entre la SA au stress et la parodontite. Il a démontré un risque 2,24 fois plus élevé de perte d'attache (CAL) et de perte osseuse alvéolaire 1.91 fois plus élevée chez les patients ayant des contraintes financières, une SA négative, par rapport à ceux n'ayant pas ces difficultés dans la vie courante. Entre autres, les patients stressés chroniques rapportant des difficultés financières présentaient un risque majoré de 1,7 fois concernant la perte d'attache clinique et la perte osseuse alvéolaire. De plus, les patients ayant des difficultés financières mais qui sont dans une SA active n'avaient pas une parodontite plus grave que ceux qui ne rapportent pas de difficultés financières, ce qui suggère que les effets du stress sur la parodontite peuvent être modérés et ajustés par rapport au mode d'adaptation au stress que le patient met en place.

En 2005, **Wimmer** (50) est allé plus loin en étudiant l'influence de la SA au stress sur le résultat du traitement parodontal non chirurgical et sur l'évolution de la parodontite. Son étude prospective sur 2 ans a regroupé 80 patients atteints de parodontite auxquels on a fait remplir le même type de questionnaire que dans l'étude précédente. Les résultats ont montré que les patients ayant une SA négative avaient une perte d'attache clinique significativement plus sévère (au début de l'étude et à 2 ans de maintenance) que les patients « actifs » de leur traitement. Là aussi, l'étude montre qu'une stratégie d'adaptation « passive » est liée à une maladie parodontale plus sévère, avec une réponse diminuée au traitement non chirurgical. A l'inverse, les patients avec un mode d'adaptation plus actif (qui auraient en fait une

meilleure compliance au traitement) ont une parodontite plus modérée, avec un meilleur résultat au traitement. En conclusion, l'auteur propose l'idée qu'un comportement inadapté au stress, en particulier s'il est associé à des facteurs de risque tels qu'une hygiène de vie défavorable (notamment le tabagisme), doit nécessairement être dépistée au début de la prise en charge parodontale.

Dans la littérature, deux modèles conceptuels hypothétiques permettant d'illustrer l'influence du stress chronique sur les maladies parodontales sont discutés (49,51). Dans le premier modèle dit « **psycho-neuro-immunologique** », l'exposition au stress chronique (parfois accompagnée d'une stratégie d'adaptation inadéquate) a des conséquences néfastes sur le système immunitaire, aggrave l'inflammation et donc la parodontite. Ces altérations déclenchées mentalement sont une expression des réactions individuelles et éventuellement héréditaires à des situations de stress qui sont de qualité, d'intensité et de durée différentes. Elles peuvent conduire à des réponses immunologiques et ainsi affecter le parodonte de différentes manières. Le second modèle, centré sur les modifications du comportement en situation de stress chronique, est celui du « **periodontal emotional stress syndrome** » que nous aborderons à la fin de notre exposé.

2.5. L'axe hormonal du stress chronique

La réponse de l'organisme face au stress chronique correspond à l'activation d'un grand centre neuroendocrine qui est l'axe **Hypothalamo-pituitaire Adrénalien** ou HPA (cf figure 7). L'étude des relations entre les fonctions cognitives et corporelles débute au niveau du cerveau. En effet, c'est ici que les pensées (et donc le stress) sont initiées, par une activité chimique et électrique neuronale. La fonction de cet axe est de coordonner les réponses physiologiques faces à des stimuli externes dont le stress (52).

L'hypothalamus est le centre de régulation de nombreuses fonctions végétatives telles que la reproduction, le sommeil et la croissance. Il est relié aux structures nerveuses centrales et périphériques, ainsi qu'au système limbique impliqué dans les réponses dites « émotionnelles » et « archaïques » au stress. Au niveau du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus est secrétée l'hormone corticotropine **CRH** (« *Corticotropin-Releasing Hormone* »), qui va agir sur l'anté-hypophyse.

En réponse, cette dernière secrète l'hormone corticotrope **ACTH** (« *AdrenoCorticoTrophic Hormone* ») qui va agir sur le cortex surrénalien, entraînant ainsi la synthèse de l'hormone du stress : le **cortisol**, qui est nécessaire pour initier la réponse de l'organisme face au stress chronique. En situation de stress, il a été démontré que les taux plasmatiques de CRH et d'ACTH peuvent augmenter de 2 à 5 fois (53).

2.5.1. Le cortisol

2.5.1.1. Généralités

Le cortisol est une hormone glucocorticoïde synthétisée par le cortex surrénalien, à partir du cholestérol (54). En parallèle, la médulla synthétise les catécholamines. En situation normale (sans contexte de stress chronique), il a une activité anti-inflammatoire et immunosuppressive. On sait que le cortisol joue un rôle important dans la régulation de l'activité de l'axe HPA via une boucle de rétroaction négative sur l'hypothalamus et l'anté-hypophyse, inhibant finalement la sécrétion de CRH et d'ACTH et donc sa propre synthèse.

D'après la littérature, il faut environ 10 minutes pour qu'une réponse au stress initiée dans l'hypothalamus entraîne une augmentation détectable du taux de cortisol périphérique (55). Lorsqu'il est présent en grande quantité dans le sang, le cortisol induit une augmentation de la glycémie (par le biais de la néoglucogenèse), influence le métabolisme des graisses et des protéines, pour permettre la libération des lipides et des protéines vers les tissus musculaires afin de leur fournir de l'énergie et de réagir efficacement face au stress (56).

Le cortisol permet également la régulation du rythme circadien. Vers 8h-9h du matin, on parle de pic d'acrophase, sa concentration dans le sang étant maximale ; puis elle décroît tout au long de la journée, l'heure du prélèvement est donc capitale. A noter que la concentration du cortisol peut varier par de très nombreux facteurs dont la prise de glucocorticoïdes, de contraceptifs oraux (œstrogènes), ou la pratique d'une activité sportive.

Lorsque l'organisme est soumis à un niveau « raisonnable » de stress, le cortisol se lie au récepteur des cellules immunitaires et agit comme un anti-inflammatoire. Cependant, il a été démontré qu'une élévation à long terme du cortisol circulant due au stress chronique peut entraîner une résistance du récepteur qui bloque sa liaison au cortisol (57), ce qui majore l'inflammation chronique et le risque de pathologies diverses, dont la parodontite (37,58).

En période de stress chronique, ce n'est donc pas le taux élevé de cortisol qui aurait des conséquences, mais plutôt la façon dont les tissus et les cellules cibles réagissent à ce taux élevé (cf. figure 10 ci-après). Sans une régulation suffisante par les glucocorticoïdes, la durée et/ou l'intensité de la réponse inflammatoire augmente, ce qui favorise l'émergence de pathologies inflammatoires chroniques comme la parodontite (10). Par exemple, les récepteurs aux glucocorticoïdes sont présents à la surface des cellules présentatrices d'antigène (APC) que nous avons abordé précédemment. De plus, une altération de la liaison du cortisol à son récepteur peut perturber le mécanisme de rétroaction négative par lequel le cortisol inhibe normalement la libération de CRH ce qui aggrave l'inflammation au niveau du parodonte.

Le taux de cortisol peut être analysé par différentes manières, mais le recueil du cortisol salivaire est pertinent pour étudier l'axe du stress chronique car il existe une forte corrélation entre les niveaux de cortisol salivaire et de cortisol non lié dans le sang qui est la partie biologiquement active dans l'organisme (54,59). Il est d'ailleurs utilisé pour diagnostiquer certaines pathologies comme le syndrome de Cushing, car il a une meilleure fiabilité par rapport à la mesure du cortisol urinaire.

Dans la littérature, certains auteurs estiment que le taux de cortisol capillaire serait plus représentatif de l'exposition au stress chronique (59), mais à notre connaissance aucune étude n'a utilisé cette méthode de mesure pour étudier la relation entre le stress chronique et la parodontite.

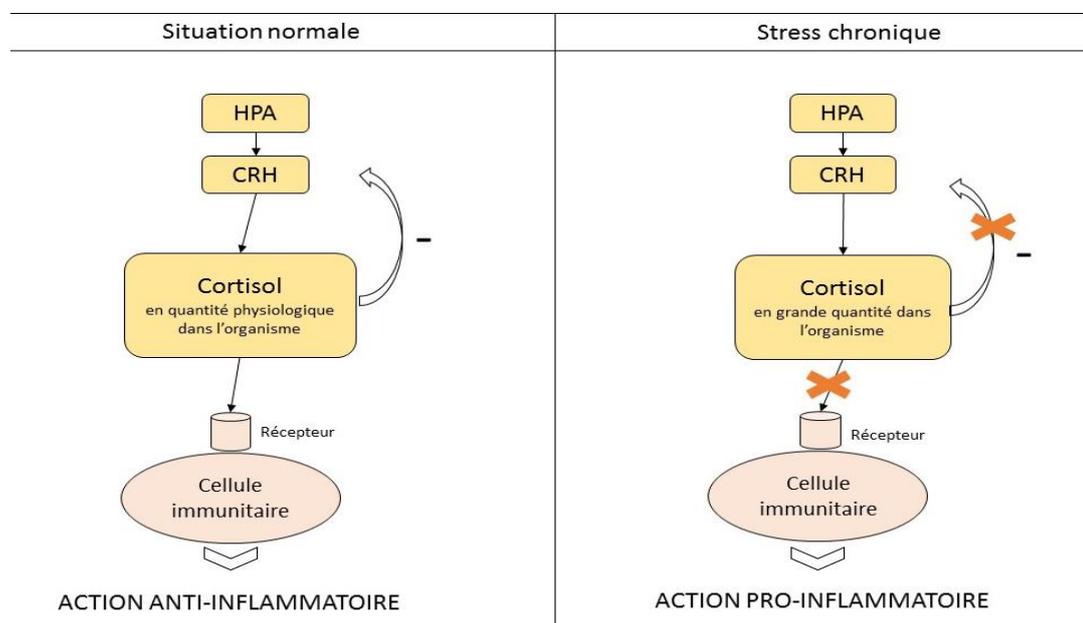


Figure 10 - La résistance du récepteur au cortisol en situation de stress chronique favorise l'inflammation.

2.5.1.2. Cortisol, stress et parodontite

A l'échelle cellulaire, l'impact négatif du cortisol au niveau du parodonte peut notamment s'expliquer par son action immunosuppressive (60) : il inhibe à la fois l'immunité innée (en bloquant les cellules NK, les macrophages) et l'immunité adaptative (en bloquant l'activité des lymphocytes T et les immunoglobulines) avec pour conséquence une dérégulation globale des défenses de l'hôte (9). Nous aurons l'occasion de détailler ces mécanismes immunitaires par la suite.

En 1998, **Hucklebridge et al** (61) ont pu observer une corrélation significative entre l'augmentation du taux de cortisol et une diminution de la quantité d'IgA salivaires chez les patients exposés au stress chronique. On sait que les IgA constituent la première ligne de défense contre les bactéries, les virus et sont présentes en grande quantité dans la salive. On constate que dans le cas d'un stress aigu on a une augmentation du taux d'IgA, mais que ce taux décroît ensuite assez rapidement si la période de stress est prolongée. Chez les patients stressés atteints de parodontite, on sait que le taux de cortisol salivaire est plus élevé que chez les patients uniquement atteints de parodontite ou seulement stressés (4,62,63).

Obulareddy et al (62) ont pu démontrer cela en 2018 lors d'une étude transversale qui a étudié le taux de cortisol salivaire chez des patients sains et chez des patients atteints de parodontite. Ici, le stress a été mesuré en utilisant l'échelle DASS-21 (« *Depression, Anxiety and Stress Scale* » qui se compose de 21 items). Voici les caractéristiques des groupes de patients :

	Stress	Parodontite
Groupe 1	-	-
Groupe 2	-	+
Groupe 3	+	-
Groupe 4	+	+

Le tableau ci-dessous contient les résultats obtenus concernant les paramètres cliniques, le stress et le taux de cortisol salivaire en fonction des groupes. Nous pouvons constater qu'il y a une augmentation progressive du taux moyen de cortisol salivaire du groupe 1 au groupe 4, cela montre que les patients stressés et atteints de parodontite ont un niveau significativement plus élevé de cortisol salivaire que les patients seulement stressés ou seulement atteints de parodontite.

Category	PI	BOP	PD	CAL	Stress	Cortisol
Group 1	0.50±0.28	0.41±0.29	1.75±0.18	0	9.13±3.07	15.01±2.62
Group 2	1.45±0.55	1.90±0.52	4.07±1.01	4.46±0.60	10.86±2.39	31.92±6.80
Group 3	1.08±0.23	1.44±0.26	2.03±0.25	0	36±3.51	34.47±13.47
Group 4	2.57±0.31	2.76±0.22	4.84±0.74	5.41±0.79	33.47±5.63	60.13±6.68

PI: Plaque index; BOP: Bleeding on probing; PD: Probing depth; CAL: Clinical attachment level

Figure 11 - Evaluation du taux de cortisol salivaire en fonction du stress et de la présence de parodontite chronique d'après une étude d'**Obulareddy et al** (62)

Une méta-analyse de 2018 incluant 573 patients a pu préciser cette affirmation, en démontrant que le taux de cortisol salivaire est plus élevé en cas de parodontite agressive (PA) qu'en cas de parodontite chronique (PC), ou d'absence de maladie parodontale (9). Les auteurs ont publié les résultats suivants :

- Les patients atteints de PA ont en moyenne un taux de cortisol 53% plus élevé que les patients sains.
- Les patients atteints de PA ont en moyenne un taux de cortisol 42% plus élevé que les patients atteints de PC.

Le taux de cortisol semble donc influencer sur l'apparition de la maladie et sa gravité, comme l'ont démontré **Refulio et al** en 2013 (64). Selon leurs résultats, les patients atteints de PC sévère ont un taux de cortisol salivaire significativement supérieur à ceux souffrants d'une parodontite plus modérée, qui à leur tour ont un taux supérieur à ceux ayant une PC légère. Une association fortement significative entre le taux de cortisol salivaire et la présence d'une PC a également été démontrée.

L'hypercortisolémie salivaire est significativement corrélée à certains paramètres cliniques de la maladie parodontale et notamment la perte d'attache clinique, la profondeur de poche et le saignement au sondage (4,64), à une aggravation de l'inflammation gingivale et à la perte de dents associée à la parodontite dans l'étude menée en 2014 par **Mesa et al** (65).

En 2011 **Mannem et Chava** (66) avaient déjà démontré une relation significative entre cette hypercortisolémie, la PC et le stress professionnel ou les difficultés financières rapportées par les patients. En 2011 également, une étude de **Rai et al** (67) menée sur 100 patients s'est intéressée à la relation entre des marqueurs du stress (dont le cortisol) et les paramètres parodontaux suivants : PI, GI, PPD et CAL. Le stress a été évalué par le questionnaire « *Derogate's Stress Profile* » qui comprend 77 items afin de mesurer plusieurs dimensions du stress (notamment les habitudes de vie, le stress professionnel...).

Leurs résultats affirment que le taux de cortisol salivaire est significativement associé à la perte dentaire, à l'indice de plaque et à l'inflammation gingivale. Un haut niveau de stress est significativement corrélé à des signes cliniques aggravés, à savoir une CAL de 5 à 8mm et une PPD de 5 à 8mm. De plus, une association significative a été démontrée entre le taux de cortisol et le score de ce questionnaire. La conception transversale de cette étude ne permet pas d'établir une relation de cause à effet, il est possible que l'inflammation parodontale affecte les réponses immunitaires et le niveau de cortisol plutôt que l'inverse, ou que la perte de dents entraîne un état dépressif.

Si l'on admet que le cortisol salivaire se suffit à lui-même pour représenter le stress chronique, sa mesure semble être une méthode plus puissante que les questionnaires d'auto-évaluation, puisqu'il permet d'avoir des mesures standardisées et de comparer plus facilement les études entre elles.

En revanche, cette mesure a aussi ses limites, compte tenu notamment du rythme circadien, et des variations du taux de cortisol par d'autres facteurs comme nous l'avons vu précédemment (pratique d'une activité sportive, traitements médicamenteux...) qui peuvent constituer un biais qu'il faut bien identifier et intégrer aux critères d'exclusion si cette mesure est choisie pour étudier les effets du stress dans une étude clinique.

2.5.2. La déhydroépiandrosterone (DHEA)

La DHEA est, comme le cortisol, une hormone glucocorticoïde produite par les corticosurrénales à partir du cholestérol. Elle participe également à la modulation de la réponse au stress. De la même manière, sa sécrétion est régulée par l'ACTH (68). Comme pour le cortisol, des études ont pu démontrer que la présence de cette hormone est significativement corrélée à la sévérité de la destruction parodontale (10,63).

En 2016, une étude transversale menée par **Cakmak et al** (10) sur un groupe de 92 patients avait pour objectif d'analyser leur niveau de stress, les niveaux de cortisol et de DHEA dans le fluide gingival (GCF) et la salive chez des patients atteints de PA localisée, généralisée et de PC généralisée, comparés à des patients exempts de pathologie parodontale.

Les résultats (cf figure 12 ci-après) ont montré que les patients souffrants de PA présentent des taux significativement plus élevés de cortisol et de DHEA dans les prélèvements de fluide gingival par rapport aux patients souffrants de PC et aux patients sains. Ces mêmes patients sont significativement plus stressés que les autres groupes selon le « *Beck Depression Inventory* » et le « *State-Trait Anxiety Inventory* ». On peut aussi noter que les patients sains ont significativement un taux plus faible de cortisol et de DHEA dans les prélèvements salivaires et de GCF. Une revue systématique publiée en 2020 a confirmé ces mêmes résultats (63).

Table 4. GCF and saliva cortisol/DHEA levels and SFR of the study groups

Hormone levels	C group (n: 31)	GCP group (n: 34)	GAP group (n: 27)	p-Values
GCF cortisol (pg/ml)				
Median	97.0 ^a	259 ^b	742^c	< 0.001
Min–Max	25–224	13–1162	124–1585	
Saliva cortisol (pg/ml)				
Median	2559 ^a	3501 ^b	3576 ^b	0.002
Min–Max	832–6752	582–8649	1277–15,293	
GCF DHEA (pg/ml)				
Median	56.6 ^a	121.7 ^b	466^c	< 0.001
Min–Max	20.5–84.4	56.7–186	324–686	
Saliva DHEA (pg/ml)				
Median	249.6 ^a	360 ^b	755^c	< 0.001
Min–Max	122–654	92–1322	305–1303	
SFR (ml/min.)	0.42	0.46	0.44	0.356
	0.28–0.46	0.26–0.56	0.26–0.52	

DHEA, dehydroepiandrosterone; GAP, generalized aggressive periodontitis; GCF, gingival crevicular fluid; GCP, generalized chronic periodontitis; SFR, salivary flow rate. Different superscript letters within rows differ significantly. $p < 0.05$: significant difference.

Figure 12 - Evaluation des taux de cortisol et de DHEA dans la salive et le fluide gingival d'après une étude de **Cakmak et al** (10).

2.5.3. Les catécholamines

2.5.3.1. Généralités

La réponse au stress aigu et chronique implique les catécholamines, qui jouent à la fois les rôles d'hormones et de neurotransmetteurs (69). On retrouve **l'adrénaline** (épinéphrine), la **noradrénaline** (norépinéphrine) et la dopamine.

Elles sont synthétisées par les glandes médullo-surrénales, via l'activation du système nerveux autonome (SNA) en réponse à une stimulation émotionnelle forte détectée par l'hypothalamus (un stress, une douleur intense, une hypotension...) pour permettre par exemple une augmentation de la fréquence cardiaque afin de préparer le corps à l'effort en fournissant de l'énergie. De nombreuses cellules possèdent des récepteurs adrénergiques, notamment les cellules immunitaires (monocyte/macrophage, neutrophiles, LT, cellule NK, cellule dendritique).

Nous savons qu'en situation de stress ou d'une infection, les niveaux sanguins de catécholamines sont augmentés (70). Dans une méta-analyse de 2008, **Goldstein et Kopin** ont pu observer que la concentration en adrénaline peut être doublée voire même multipliée par 10 dans certaines situations stressantes (71).

2.5.3.2. Catécholamines, stress et parodontite

D'une manière générale, les catécholamines modulent de nombreux mécanismes immunitaires. En situation de stress chronique, elles inhibent la prolifération lymphocytaire, l'activité de certaines cellules immunitaires (cf figure 13 -après), ainsi que la prolifération des anticorps et l'activité cytolytique des macrophages (65,72), ce qui induit une immunosuppression pouvant favoriser des maladies infectieuses comme la parodontite.

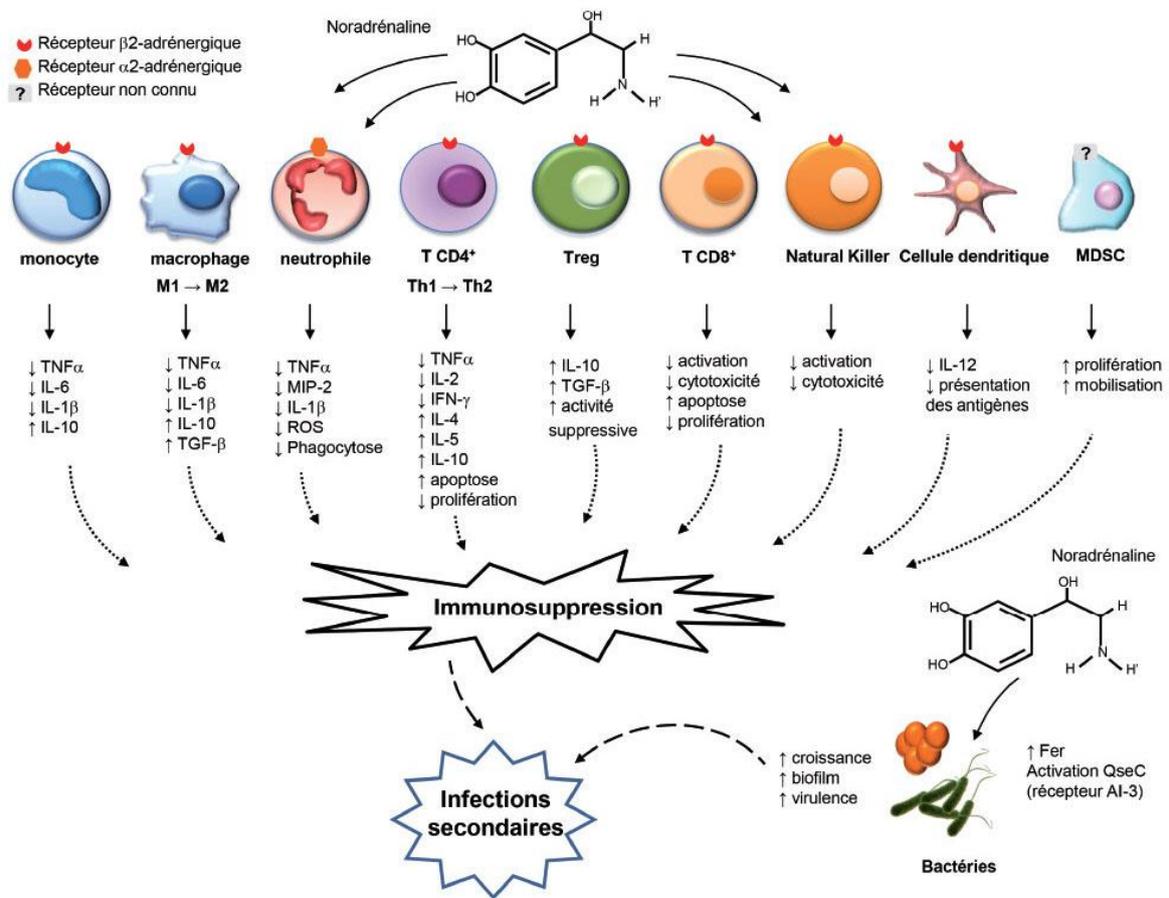


Figure 13 - Effets de la noradrénaline sur les cellules immunitaires (73).

Mesa et al (65) ont pu constater, dans une étude cas-témoins publiée en 2014, que les taux urinaires d'adrénaline et de noradrénaline sont significativement plus hauts chez les patients souffrant de parodontite, en comparaison à des patients sains. De plus, les résultats démontrent que des taux élevés de catécholamines dans les urines (supérieurs à la valeur médiane de concentration) seraient significativement associés avec un risque 3,4 fois plus élevé (pour l'adrénaline) et 2,6 fois plus élevé (pour la noradrénaline) de développer une parodontite.

En 2014, **Graziano et al** (70) ont pu démontrer *in vitro* que les catécholamines favorisent l'expression de gènes liés à l'activité hémolytique de *Porphyromonas Gingivalis* (PG). Elles favorisent également le stress oxydatif et l'expression de ses facteurs de virulences, responsables de la pathogénicité de la bactérie. Cette étude a révélé une surexpression significative des gènes impliqués dans la captation du fer et de l'hème, de la protéolyse et de l'hémolyse, qui est un phénomène généralement utile à la croissance bactérienne. Les auteurs n'ont pas relevé d'impact des catécholamines sur la croissance de PG malgré la présence d'hémine dans le milieu de culture (70,74,75) ni sur sa sensibilité au métronidazole.

Par ailleurs, une autre étude *in vitro* parue en 2013 a pu démontrer que de fortes concentrations en cortisol et noradrénaline favorisent la croissance de *Tannerella Forsythia* et de *Fusobacterium Nucleatum* (75) qui sont toutes deux des bactéries parodontopathogènes.

Les actions des catécholamines et du cortisol sont favorables à l'immunosuppression, à la croissance bactérienne et, comme nous allons maintenant le voir, au stress oxydatif. Tous ces éléments expliquent, d'un point de vue moléculaire, pourquoi le stress chronique favorise l'apparition et l'aggravation de la maladie parodontale.

2.6. Le stress oxydatif

2.6.1. Généralités

A une échelle intra-cellulaire, le stress chronique se traduit par le phénomène de stress oxydatif. Initialement, la production de radicaux libres n'est pas une pathologie, mais bien un mécanisme biologique indispensable au bon fonctionnement de l'organisme. Ce sont des sous-produits de la respiration mitochondriale qui alimentent divers processus métaboliques de base, notamment la signalisation cellulaire.

Le stress oxydatif est défini comme un déséquilibre entre la production excessive de radicaux libres qui sont des ROS (« *Reactive Oxygene Species* »), associé ou non à une carence relative en défenses antioxydantes.

Dans la littérature, ce phénomène est accusé d'être à relié notamment au vieillissement accéléré et à la mort cellulaire, au phénomène de carcinogenèse et à certaines pathologies chroniques comme la parodontite (11,76,77). Le stress oxydatif a pour conséquence des dommages moléculaires, pouvant conduire à une inhibition de la fonction des protéines, une attaque par fragmentation de l'ADN... Il existe des molécules antioxydantes qui permettent de neutraliser les ROS, certaines sont enzymatiques (comme la SOD SuperOxyde Dismutase), ou non enzymatiques (les vitamines C, E, les caroténoïdes, les polyphénols...).

Les radicaux libres sont favorisés par :

- Des facteurs endogènes : ils sont produits par divers organites cellulaires comme les mitochondries lors de phénomènes inflammatoires, ou du vieillissement physiologique des cellules.
- Des facteurs exogènes : le stress, le tabac, les radiations ionisantes, les UV, certains produits toxiques...

Le stress chronique est associé à une majoration des dommages oxydatifs et à une diminution de la fonction mitochondriale (55,78,79). A l'inverse, dans un modèle de culture cellulaire, on a pu démontrer qu'un stress aigu (représenté par une brève administration de cortisol à haute dose) entraîne une amélioration de cette fonction mitochondriale (79).

2.6.2. Effets du stress oxydatif sur le parodonte

Le stress oxydatif est un facteur d'inflammation, de mutagenèse et globalement de destruction des tissus. Il favorise la libération de cytokines pro-inflammatoires qui jouent un rôle clé dans la destruction des tissus parodontaux (80).

Comme nous l'avons vu précédemment, le stress chronique entraîne une résistance du récepteur au cortisol qui, en plus de majorer l'inflammation, facilite également le stress oxydatif par la production de radicaux libres, la mort cellulaire et la dégénérescence des tissus (57). Il semblerait que les déséquilibres entre les espèces ROS et les antioxydants jouent un rôle important dans l'apparition des pathologies buccales et inflammatoires (81–83).

Selon une étude de **Chapple et al** de 2007, la production de ces ROS serait en partie responsable de la destruction des tissus parodontaux (84). Il a été démontré que certains ROS (notamment le superoxyde et le peroxyde d'hydrogène) favorisent la différenciation des ostéoclastes ainsi que leur action ostéo-résorbante (82). Il a également été démontré *in vitro* que les ROS sont capables de fragmenter le collagène de type I, d'altérer les fonctions des fibroblastes (adhésion, prolifération) ce qui favorise la destruction des tissus de soutien des dents.

Une étude cas-témoin menée en 2017 sur 110 patients a révélé que ceux atteints de parodontite ont une capacité antioxydante réduite par rapport à des patients sains (85) mais la différence n'était pas significative. En revanche, les auteurs ont pu démontrer que les patients atteints de parodontite avaient un taux salivaire significativement plus élevé d'un biomarqueur du stress oxydatif (le malondialdéhyde). Ces résultats ont été confirmés par une autre étude cas-témoins menée par **Trivedi, Nand et al** en 2015 (86).

D'après les travaux de **Chapple et al** de 2007, il semblerait que dans les cas de PA, les polynucléaires neutrophiles soient hyperactifs (82,84), ils libèrent ainsi une quantité accrue de ROS et de médiateurs inflammatoires, ce qui pourrait expliquer l'exacerbation des signes cliniques comparativement à la PC. Etant donné que les neutrophiles sont les cellules inflammatoires prédominantes dans le tissu conjonctif et dans l'épithélium gingival, de nombreuses études se sont intéressées à celles-ci.

Cette hyperactivité pourrait être due à la présence de certains facteurs circulants (comme les DAMPs et les PAMPs que nous avons vu précédemment) ou à des prédispositions génétiques (87). De plus, certaines cytokines liées au stress chronique (comme le TNF- α et l'IL-8) peuvent amorcer la production de ROS par les neutrophiles (84).

Une étude cas-témoins de 2017 menée par **Acquier et al** sur 80 patients (11), basée sur l'ancienne classification des maladies parodontales, a pu étudier l'implication des ROS sur l'apparition de la PA, de la PC ainsi que sur des paramètres cliniques parodontaux.

Pour cela, ils ont mesuré 3 paramètres qui sont des témoins du stress oxydatif :

- La production des **ROS** est exprimée en unités RLU pour « *Relative Light Units* ». L'acide thiobarbiturique produit des ROS qui réagissent avec le luminol en produisant une chimioluminescence.
- Les défenses antioxydantes non enzymatiques (**TRAP** pour « *Total Radical-trapping Antioxidant Potential* »).
- Les substances réactives de l'acide thiobarbiturique (**TBARs** pour « *ThioBarbituric Acid-Reactive substances* »), qui est un témoin de la peroxydation lipidique.

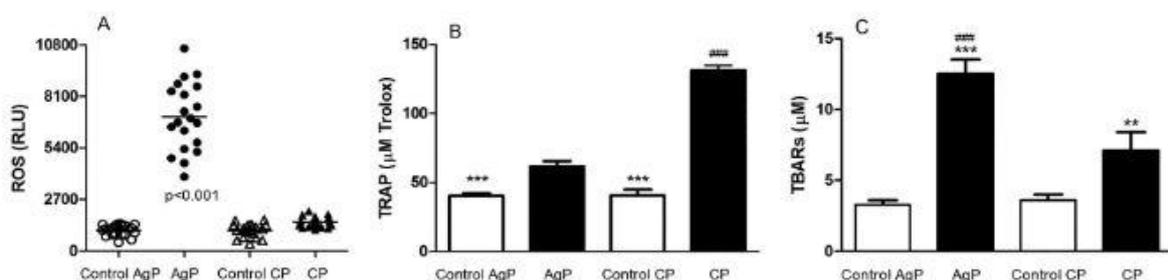


Figure 1 (A) Generation of ROS expressed as RLU, in saliva from patients with aggressive (AgP) and chronic periodontal (CP) disease and their matched controls. (B) TRAP expressed as μM Trolox in saliva from patients with aggressive (AgP) and chronic (CP) periodontal disease and their matched controls. ***Significantly different from controls ($P < 0.001$); ###significantly different from AgP ($P < 0.001$). (C) Lipid peroxidation measured as TBARs (μM) in saliva from patients with aggressive (AgP) and chronic (CP) periodontal disease and their matched controls. ***Significantly different from controls ($P < 0.001$); **significantly different from controls ($P < 0.01$); ###significantly different from CP ($P < 0.001$).

Figure 14 – Résultats concernant la mesure des paramètres du stress oxydatif dans les 2 groupes de parodontites. D'après **Acquier et al** (11)

Concernant les résultats (figure 14) :

- On trouve une différence significative dans la mesure des ROS entre PA et son contrôle, entre PC et son contrôle. Les ROS sont significativement plus élevés chez les patients PA.
- Les différences de la TRAP sont significatives entre les groupes et leurs contrôles respectifs. Les patients PC ont une TRAP significativement plus élevée que les patients PA.
- La peroxydation lipidique mesurée par les TBARs est significativement plus haute chez PA en comparaison à son groupe contrôle et aux patients PC.

Pour résumer :

- ✓ Dans le cas d'une PA : on a un taux élevé de ROS, une capacité antioxydante très réduite favorisant une destruction tissulaire sévère et rapide.
- ✓ Dans le cas d'une PC : on a une quantité plus faible de ROS (par rapport à PA), une capacité antioxydante légèrement plus efficace, se traduisant par des signes cliniques moins intenses de destruction tissulaire.
- ✓ Concernant les relations entre le stress oxydatif et les paramètres cliniques étudiés :
 - ✓ Une forte corrélation positive existe entre la quantité de ROS, les TBARs, la CAL et la PPD uniquement dans les cas de PA.
 - ✓ Dans les cas de PC, une corrélation relativement faible a été trouvée entre les ROS, la CAL et la PPD. Aucune association significative n'a été observée entre les TBARs et les paramètres cliniques étudiés.

Table 2 Values of η^2 (effect size) obtained by multivariate analysis between the values of ROS and TBARs in saliva, with CAL and PPD in aggressive (AgP) and chronic (CP) periodontitis groups

Dependent variables	Independent variables			
	ROS (RLU)		TBARs (μ M)	
	AgP	CP	AgP	CP
CAL (mm)	0.49 ($P < 0.0001$)	0.17 ($P = 0.008$)	0.21 ($P = 0.004$)	0.01 ($P = 0.54$)
PPD (mm)	0.52 ($P < 0.0001$)	0.32 ($P < 0.0001$)	0.11 ($P = 0.039$)	0.07 ($P = 0.087$)

Figure 15 - Résultats concernant les relations entre les paramètres du stress oxydatif et les paramètres cliniques d'après **Acquier et al** (11). Seule l'association entre les TBARs et les paramètres cliniques dans le groupe CP est non significative.

Sur la base des études disponibles, il nous paraît difficile de savoir si le stress oxydatif est la cause ou bien le résultat d'une inflammation parodontale ; c'est-à-dire si l'état de stress oxydatif a précédé le développement de la parodontite ou vice-versa. Néanmoins on peut dire que le stress chronique et le stress oxydatif partagent des mécanismes communs qui sont impliqués dans le processus de destruction des tissus parodontaux à l'origine de la maladie.

2.7. Relations entre le stress chronique, le microbiote oral et intestinal

Le **microbiote** oral fait référence aux micro-organismes trouvés dans la cavité buccale, elle abrite le deuxième microbiote le plus important et le plus diversifié après l'intestin (plus de 700 espèces de bactéries). Il est essentiel au maintien de la santé bucco-dentaire et systémique. L'écologie microbienne y est complexe et les niches sont nombreuses (sillon gingival, langue, joue, palais dur et mou, plancher buccal, dans la salive, à la surface des dents...).

Le **microbiome** est défini comme étant le génome collectif des micro-organismes, il se compose du microbiome **central** (commun à tous les individus) et d'un microbiome **variable** qui est propre à chaque individu, unique, en fonction du mode de vie de chacun (88). Les déséquilibres du microbiome (ou **dysbiose**) pourraient être responsables de nombreuses pathologies orales. L'exposition au stress chronique apparaît comme un facteur déclenchant de cette dysbiose. En effet, les micro-organismes qui constituent le microbiote seraient capables de détecter des signaux associés à des modifications de leur environnement, comme la présence de certaines hormones du stress. Cela leur permet de reconnaître les changements internes à l'organisme, de modifier leur profil génique d'expression, pour s'adapter aux exigences de l'environnement qui évolue constamment.

Ceci a été affirmé par **Marsh & Devine** dans une revue de la littérature parue en 2011 (89). D'après ces auteurs, les modifications environnementales peuvent perturber l'homéostasie microbienne et ainsi entraîner un réarrangement de la composition et de l'activité du microbiote oral, ce qui pourrait prédisposer le patient au risque de développer ou d'entretenir une maladie parodontale. Ces modifications peuvent être dues à des variations de la température, du potentiel d'oxydoréduction (et donc au stress oxydatif), du pH, à la présence de certains nutriments dans la salive et le GCF (acides aminés, protéines...), la génétique et l'origine ethnique, le mode de vie, la santé, l'âge et la qualité des défenses de l'hôte.

Pour observer s'il existe une influence du stress chronique sur le microbiote oral, des études *in vitro* ont été réalisées. La première datant de 2002 a été menée par **Socransky et al** (90), a eu pour objectif de déterminer la réponse de 43 souches bactériennes reconstituées sous la forme de complexes bactériens, en présence d'adrénaline et de noradrénaline.

Le milieu de culture a été conçu pour imiter au mieux l'environnement d'une poche parodontale. Ils ont pu observer des effets de croissance positifs concernant certaines espèces du groupe *Actinomyces*, *Eikenella corrodens* et une espèce de *Campylobacter* en présence des catécholamines. On peut en déduire que l'augmentation des catécholamines en période de stress chronique pourra causer ou aggraver la parodontite, via tous ces changements qui se produisent au niveau du microbiote.

Une nouvelle étude *in vitro* datant de 2018, réalisée par **Duran-Pinedo et al** (91) a aussi démontré que le microbiote oral répond directement à la présence d'hormones neuroendocrines de stress, telles que le cortisol ou l'adrénaline. Ils ont mené l'expérience sur des échantillons de plaque dentaire soumis à une concentration élevée de cortisol, similaire à celle retrouvée dans la salive des patients atteints de parodontite (10,67). Après une exposition *in vitro* au cortisol de 2 heures, les membres du groupe *Fusobacteria*, se sont montrés significativement plus « actifs » en présence du cortisol (ils ont observé une augmentation de leur activité transcriptionnelle). Cette « suractivité » des bactéries se traduit par une augmentation du phénomène de protéolyse, du métabolisme du fer et de l'assemblage du flagelle.

Ces résultats sont intéressants mais insuffisants pour conclure qu'il en est de même *in vivo*. Ce groupe de bactéries est impliqué dans de nombreuses pathologies, y compris les maladies parodontales, l'accouchement prématuré, des maladies inflammatoires (notamment le cancer colorectal, et la polyarthrite rhumatoïde). De plus, nous avons pu voir précédemment que les catécholamines favorisent l'activité hémolytique de PG (65). Le stress chronique présente donc une autre possibilité d'influencer négativement le parodonte via son interaction avec le microbiote oral.

Concernant le microbiote intestinal, de plus en plus d'études indiquent l'existence d'une communication bidirectionnelle entre le système neuroendocrinien et son homéostasie microbienne. Dans des conditions physiologiques, les bactéries intestinales assurent la digestion des aliments, renforcent le système immunitaire et empêchent le passage des agents pathogènes dans la circulation systémique (92,93).

Cependant, si une dysbiose apparaît, des agents nocifs tels que les toxines bactériennes et les métabolites peuvent endommager la paroi épithéliale intestinale, favoriser l'inflammation et ensuite causer de multiples pathologies (94), parmi lesquels la dépression, la fatigue chronique ou la polyarthrite rhumatoïde. L'hypercortisolémie liée au stress chronique entraîne également une modification de la composition du microbiote intestinal et peut ainsi favoriser la dépression (95) (cf. figure 16 ci-après).

L'implication du microbiote intestinal est de plus en plus décrite pour expliquer les effets néfastes du stress chronique sur la santé, comme l'ont montré **Cruz-Pereira et al** en 2019 (96) puis en 2020 (97). Il existe une communication entre le cerveau et l'intestin, c'est-à-dire que l'activité cérébrale agit sur le microbiote et vice versa le microbiote intestinal agit sur l'humeur de l'hôte.

Par ailleurs les interactions entre le microbiote oral et le microbiote intestinal sont possibles, comme l'ont montré Nakajima **et al** en 2015 (92). Ils ont observé que, chez la souris, l'administration orale de *P. Gingivalis* induit une dysbiose du microbiote intestinal, capable d'affecter l'intégrité de la barrière intestinale et déclencher une inflammation systémique.

De même, **Olsen & Yamazaki** en 2019 ont publié une revue systématique qui rassemble des preuves récentes de cette communication entre le microbiote oral et intestinal (98). Ces études montrent bien qu'un lien peut exister entre les deux microbiotes.

Ces publications nous amènent à nous questionner sur un éventuel rôle du microbiote oral sur l'état émotionnel du patient par l'intermédiaire de son action sur le microbiote intestinal. D'autres études sont nécessaires pour répondre à ces questions et en comprendre les mécanismes.

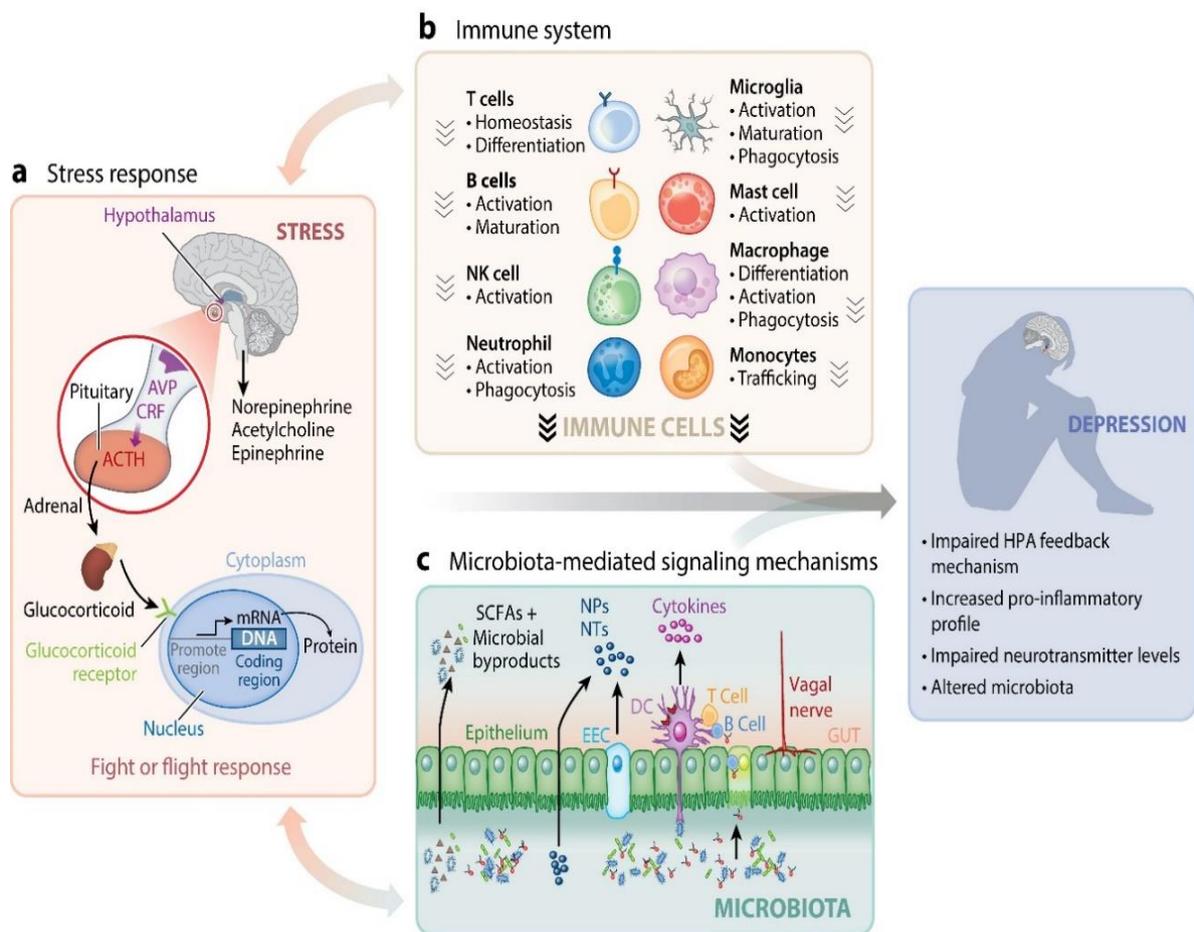


Figure 16 - Illustration des liens entre le stress chronique, la dépression, le système immunitaire et le microbiote intestinal d'après les travaux de **Cruz-Pereira et al** (97).

2.8. Le concept de charge allostatique (CA)

2.8.1. Définition

La charge allostatique (CA), ou « *allostatic load* », est un concept qui représente l'usure chronique des différents systèmes biologiques de l'organisme exposés à un stress chronique (52). Ce terme est tiré du mot « allostase », qui représente « l'adaptation physiologique de l'organisme pour rétablir une homéostasie interne » lors de l'exposition à un facteur de stress. Il peut s'agir par exemple de maintenir la température corporelle, la tension artérielle, le pH...

Cette adaptation fait intervenir le système nerveux, l'axe HPA, les systèmes cardiovasculaires, métaboliques et immunitaires. Afin d'évaluer l'intensité de cette CA, on mesure différents biomarqueurs hormonaux comme les taux de cortisol, d'adrénaline, ou des biomarqueurs de l'inflammation comme les taux d'IL-6 ou de TNF- α . Le stress chronique est responsable de la bascule d'un état d'allostase vers un état de charge allostatique pathologique.

L'étude de **MacArthur et al** parue en 2001 (99) a permis de démontrer les liens entre le degré de survenue de nombreuses maladies chroniques (obésité, maladies cardiovasculaires...) et l'intensité de la charge en stress subie par l'organisme. Cet état peut survenir par :

- L'exposition à un stress répété.
- Une mauvaise adaptation des systèmes physiologiques.
- Une incapacité du corps à revenir à un état d'homéostasie.

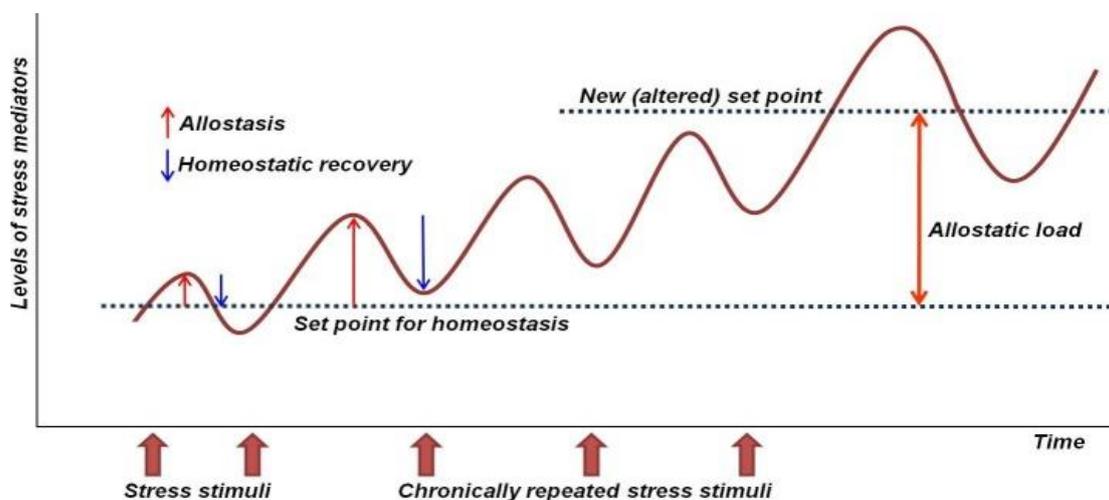


Figure 17 - Schématisation du concept de charge allostatique (59).

D'après **MacArthur et al** (36,99), cet état de CA est associé à une augmentation des risques sur la santé globale. En effet, les patients soumis à une CA élevée seraient plus susceptibles de développer certaines pathologies, notamment cardiovasculaires comme la cardiopathie ischémique (100) et les maladies parodontales.

En situation de stress chronique, les variations hormonales (du cortisol, des catécholamines et de la DHEA) peuvent provoquer de l'hypertension artérielle, modifier le taux de cholestérol sanguin, la glycémie, ainsi que de nombreux autres paramètres biologiques (101) comme nous l'avons vu précédemment.

2.8.2. Relation avec les maladies parodontales

Notre recherche bibliographique qui visait à étudier la relation entre la charge allostatique (CA) et les pathologies parodontales n'a fourni que peu de références. Bien que la CA reflète les expositions cumulées au stress sur plusieurs années et soit un concept intéressant, la plupart des études sont de nature transversale, ce qui ne permet pas d'étudier des phénomènes chroniques comme le stress dans la parodontite.

Borrel & Crawford (101) ont étudié la relation entre la charge allostatique et la prévalence de la parodontite à partir d'une étude menée en 2011 sur plus de 17 000 patients américains. Ici, la CA a été mesurée par une combinaison de 10 biomarqueurs (dont la pression artérielle, l'IMC, le taux de triglycérides, le cholestérol...). Ces biomarqueurs sont les témoins des lésions tissulaires et organiques causées par la CA.

Ils ont conclu que les adultes avec un score de charge allostatique élevée $>3/10$ (et donc une dérégulation importante globale des systèmes biologiques) sont 2,38 fois plus susceptibles d'avoir une parodontite significativement, que les patients ayant une charge plus faible. Cela s'explique par le fait que des patients soumis à un stress chronique (généralement associé à une situation socio-économique fragile) ont plus de difficultés à maintenir une homéostasie interne stable (101).

En 2008, **Sabbah et al** (100) ont cherché à savoir si la charge allostatique avait un lien avec la cardiopathie ischémique et la parodontite, à partir de données provenant d'une enquête de santé menée aux Etats-Unis de 1988 à 1994. Ils ont sélectionné une association de 7 biomarqueurs qui ne contenait pas la mesure du cortisol (ils ont analysé la pression artérielle, le taux de protéine C-réactive qui est un marqueur de l'inflammation, de fibrinogène, la glycémie...).

D'après leurs résultats, les 7 marqueurs sont significativement associés à un risque plus important de développer une cardiopathie ischémique et de développer une parodontite. Cela se traduit par une augmentation des saignements gingivaux, une plus grande perte d'attache associée à une profondeur de poche plus importante.

La charge allostatique pourrait être perçue comme un marqueur fiable du risque parodontal lié au stress chronique, puisqu'elle repose sur une association de mesures biologiques. On peut remarquer que selon les études, ces associations ne sont pas les mêmes ce qui ne permet pas de comparer les études entre elles. De nombreuses pathologies chroniques (notamment cardiovasculaires) sont corrélées au statut socio-économique du patient. En effet, on peut observer l'existence de gradients sociaux qui s'appliquent à la santé globale ainsi qu'à la santé parodontale.

Comme l'ont souligné **Sabbah et al** (100), on peut émettre l'hypothèse que l'exposition au stress chronique peut parfois être associée à une situation socio-économique difficile, qui rend l'organisme plus susceptible à certaines pathologies infectieuses. Le fait de quantifier le niveau de charge allostatique peut donc permettre de dépister un patient à risque parodontal.

2.9. Le « *Periodontal Emotional Stress Syndrome* » (PESS)

2.9.1. *Définition*

Dans nos recherches bibliographiques, nous avons pu constater que de nombreux auteurs citent le « *Periodontal emotional stress syndrome* » comme étant un élément explicatif des relations entre le stress chronique et la parodontite. En effet, ces relations peuvent s'expliquer par une approche **comportementale**. Il a été démontré que le stress agit sur la genèse et le développement de la parodontite par le biais d'une modification des comportements, des habitudes de vie et d'hygiène.

C'est en 1976 que **Thomas J. De Marco** introduit pour la première fois le concept du PESS (102). Ses travaux ont permis d'évaluer les effets du stress psychologique et professionnel chez des militaires au Vietnam, suggérant le possible lien avec la parodontite. Il propose l'idée que le stress chronique peut affecter les tissus parodontaux via l'installation de comportements incompatibles avec une bonne santé bucco-dentaire.

Ce mécanisme complète ainsi des mécanismes biologiques (notamment endocriniens, inflammatoires et immunologiques) que nous décrirons par la suite. Nous avons pu constater que les références bibliographiques qui traitent de ce syndrome sont peu nombreuses.

2.9.2. Modification de l'hygiène bucco-dentaire

Dans la littérature, de nombreux auteurs s'accordent pour affirmer que la santé mentale du patient a des conséquences sur son hygiène bucco-dentaire (60). Ceci s'expliquerait par le fait que les troubles psychologiques peuvent amener les patients à négliger leur hygiène, favorisant ainsi l'accumulation de plaque et donc le processus cariogène ou les maladies parodontales.

En 2001 puis 2005, **Deinzer et al** (103,104) ont évalué l'impact du stress sur la quantité de plaque dentaire et la prévalence de la gingivite chez des étudiants en médecine qui allaient passer un examen (groupe 1) et des étudiants qui n'en passaient pas (groupe contrôle). Les résultats ont révélé que les patients soumis à un stress (l'examen) avaient significativement plus de plaque dentaire et étaient significativement plus exposés à la gingivite. Les auteurs ont également rapporté que la modification des habitudes d'hygiène ne porte pas sur une réduction du nombre de brossages, mais plutôt sur une diminution de l'efficacité avec une réduction du temps consacré à ce dernier.

L'augmentation de la quantité de plaque en période de stress a été confirmée plus tard dans une autre étude menée par **Johannsen et al** en 2010 (105). On peut souligner que dans l'étude citée précédemment (103), la période de stress est évaluée sur environ 4 semaines : on parle de « stress » au sens large du terme sans déterminer s'il s'agit d'un stress jugé comme étant aigu ou chronique.

Dans la seconde étude (104), un taux de plaque significativement plus élevé a été observé chez les étudiants stressés et ils présentaient plus de saignements gingivaux par rapport aux étudiants du groupe contrôle. La période d'étude a été prolongée à 8 semaines. On peut relever que ces deux études ont été menées sur de faibles échantillons. A notre connaissance, aucune étude sur ce thème n'a été menée plus récemment.

On sait que le stress aigu entraîne une diminution transitoire du flux salivaire, ce qui favorise la formation de plaque dentaire et de tartre (3,51). On sait également que la salive a un rôle antibactérien, lubrifiant et un pouvoir tampon qui est nécessaire pour maintenir un pH compatible avec la santé parodontale (11).

En situation de stress chronique, on observe une modification de la composition de la salive, une diminution du nombre d'immunoglobulines salivaires, un affaiblissement de son pouvoir tampon (106). Simultanément il se produit une baisse du pH, favorisant la prolifération des bactéries anaérobies ainsi que leur adhérence aux tissus. Au-delà des conséquences néfastes sur les tissus parodontaux, le processus cariogène pourra lui aussi être facilité. Dans le cadre d'un stress associé à un syndrome dépressif, la prise d'anxiolytiques et d'antidépresseurs pourra exacerber l'hyposalivation ou la xérostomie (107). Les études n'ont pas identifié de relation entre le stress perçu et une diminution du flux salivaire (108), même si le stress, l'anxiété et la xérostomie semblent être liés (109,110).

Une étude de 2018 menée par **Bulthuis, Brand et Jan Jager** (107) a permis de juger de l'existence de cette relation en incluant 177 patients. 63 patients ont été exclus car ils prenaient des médicaments psychotropes ou avaient subi une radiothérapie faciale. Le stress chronique a lui été mesuré par l'échelle PSS. Parmi les résultats, les patients qui rapportaient un haut niveau de stress avaient un débit salivaire significativement plus faible que les patients rapportant un niveau de stress plus faible.

De plus, **Veerabhadrapa et al** ont pu démontrer en 2016 que la xérostomie touche beaucoup plus souvent les sujets souffrants d'anxiété en proportion par rapport à des patients témoins, et ont pu démontrer une association positive entre le stress et la xérostomie (110). Ces études restent peu puissantes puisque la mesure salivaire n'est effectuée que ponctuellement, sans suivi dans le temps. De plus, la présence de diabète n'a pas constitué un facteur d'exclusion alors que l'on sait que les patients diabétiques souffrent souvent d'une hyposialie.

2.9.3. Modification du régime alimentaire

La santé mentale influencerait également sur le choix et la qualité des repas (60). En effet, le stress favoriserait la consommation d'aliments mous et/ou riches en glucides, induisant une accumulation majorée de plaque dentaire et une activité masticatoire plus faible que des patients non stressés soumis à une alimentation équilibrée. Les études rapportent également que les patients soumis à un stress chronique consommeraient plus d'alcool, qui est un facteur pro-inflammatoire néfaste pour la santé générale et pour le parodonte (56). De plus, la consommation d'aliments riches en graisses induite par le stress augmenterait la production de **cortisol** (111).

2.9.4. Modification de la consommation tabagique

Le stress chronique, en favorisant les comportements à risque comme la consommation excessive d'alcool, augmenterait également la consommation tabagique (60). On connaît depuis longtemps les effets néfastes du tabac sur le parodonte.

En 2014, **Mahmoud Abu Taa** (112) a pu établir que la fréquence des maladies parodontales est 7 à 8 fois plus grande chez les fumeurs que chez les non-fumeurs. La gravité de la maladie en termes de paramètres cliniques (profondeur de poche, perte d'attache) est augmentée. Il a également pu démontrer que les fumeurs réagissent moins bien aux traitements parodontaux (qu'ils soient non chirurgicaux ou chirurgicaux).

En 2005, **Johannsen** a mené une étude clinique sur 170 patients dont le but était d'étudier l'influence de l'anxiété sur l'inflammation gingivale et la maladie parodontale chez les fumeurs et les non-fumeurs (113). Les résultats ont conclu que les sujets anxieux présentent une inflammation gingivale significativement plus élevée que les sujets non anxieux. De plus, les fumeurs anxieux et atteints de parodontite avaient significativement plus de sites avec des poches $\geq 5\text{mm}$, par rapport aux fumeurs non anxieux atteints de parodontite.

Cela suggère, que sur un terrain tabagique, le stress chronique apparait comme un facteur de gravité supplémentaire et donc augmenterait la susceptibilité à la maladie parodontale. Néanmoins, la puissance de cette étude peut être largement contestée : en effet, la mesure de l'anxiété n'a été évaluée que par une seule question très subjective, à savoir : « vous sentez-vous anxieux dans votre vie de tous les jours ? ». De plus, aucune mesure biologique du stress n'a été menée.

La problématique reste de savoir si l'association entre le stress et l'inflammation gingivale est due à une altération du système immunitaire et/ou à une tendance à négliger l'hygiène bucco-dentaire. Nous avons pu constater que dans cette même étude (113), la quantité de plaque dentaire (donc l'hygiène) ne diffère pas entre les sujets stressés et non stressés. Ces résultats sont donc en contradiction avec les études de **Deinzer** que nous avons vu précédemment (103,104). Cela suggère que la déficiencia immunitaire est le principal facteur qui pourrait expliquer l'association entre le stress et les maladies parodontales.

2.9.5. Les para-fonctions

Chez des profils de patients stressés chroniques, les para-fonctions seraient plus nombreuses (60) : elles se manifestent par des morsures de la langue et des joues, l'interposition d'objets, une pression importante de la langue sur les dents... En revanche, nous avons remarqué que très peu d'études se sont intéressées à ce sujet.

La para-fonction la plus répandue est le bruxisme diurne et/ou nocturne. Il se définit par des « mouvements masticatoires volontaires ou involontaires, répétitifs, dents serrées, sans finalité fonctionnelle et qui sont associés à une position anormale des dents et à un inconfort musculaire des articulations temporo-mandibulaires ». Bien souvent, les patients n'ont pas conscience de ces mouvements.

Il est admis que le bruxisme ne peut pas constituer à lui seul un facteur étiologique des maladies parodontales, en revanche il constitue un facteur aggravant sur des cas de parodontite avancée, lorsque le parodonte est déjà réduit. **Max Perlitsh** (114) a pu établir en 2019 que le bruxisme n'a que peu ou pas d'influence sur la santé parodontale au stade précoce du développement de la maladie.

Dans une étude de 2004, **Manfredini et al** (115) ont étudié la possible association entre le bruxisme et les facteurs psychiques. Ils ont pu mettre en évidence des différences significatives chez les patients bruxeurs qui présenteraient significativement plus de symptômes dépressifs, maniaques, de sensibilité au stress et de profils anxieux, par rapport au groupe témoin. Ils ont conclu que ces caractéristiques psychiques peuvent favoriser le bruxisme.

2.10. Le stress chronique, un facteur à la fois pro-inflammatoire et immunosuppresseur dans la parodontite

Les maladies inflammatoires chroniques telles que la parodontite impliquent des interactions complexes entre l'hôte et les pathogènes, qui sont régulées par des processus de nature endocrine et immunitaire (116).

Comme nous l'avons vu précédemment, le stress chronique augmente les concentrations des glucocorticoïdes et les catécholamines. En effet, la littérature démontre que c'est principalement par l'activation de ces hormones que le stress a des effets néfastes sur les fonctions immunitaires (116). En parallèle de cela, ce sont les médiateurs inflammatoires qui favorisent les lésions parodontales (37).

En 2014, dans le but de mieux comprendre l'équilibre entre les cytokines pro- et anti-inflammatoires durant le stress chronique, **Tian et al** (117) ont proposé de diviser le processus de stress en 3 stades chronologiques (cf figure 17 ci-après).

Au stade précoce (stade i), le stress régule à la baisse les cytokines pro-inflammatoires tout en régulant à la hausse les cytokines anti-inflammatoires. Ensuite, un stress soutenu (stade ii) entraîne une fatigue de l'HPA (a), comme nous l'avons vu dans le modèle du SGA de **Hans Selye**. Les récepteurs des cellules immunitaires sont insensibles au cortisol (b) et il n'y a plus de rétrocontrôle du cortisol sur l'axe HPA (d) (37,58). En conséquence, les voies liées à l'inflammation sont activées. Cette résistance aux glucocorticoïdes causée par le stress chronique a été mise en évidence chez l'Homme et chez l'animal (56,58,118,119). En fonction de la durée d'exposition au stress (aigu ou chronique), l'organisme serait donc capable d'affiner sa sensibilité aux signaux hormonaux. Nous pouvons donc dire que la production de cytokines pro- et anti-inflammatoires est orientée dans un sens ou dans l'autre, selon la pathologie, son stade d'évolution et selon la durée d'exposition au stress. Enfin, si ce stress perdure (stade iii), la réponse pro-inflammatoire et la parodontite sont favorisées.

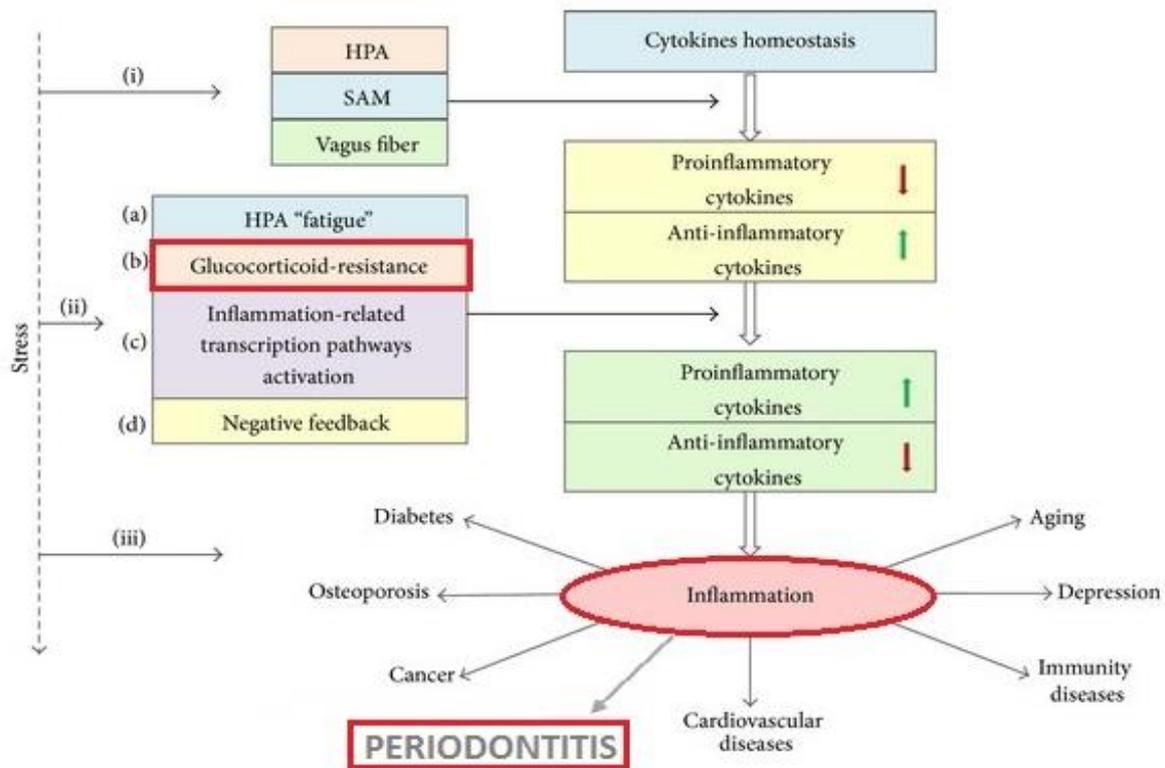


Figure 18 - L'action des cytokines aux différents stades du stress chronique (i, ii, iii) d'après **Tian et al** (117). Sur le long terme, on obtient un état pro-inflammatoire qui favorise la parodontite.

Ce phénomène a été démontré par **Miller, Cohen & Ritchey** (58) qui en 2002 ont mené une étude sur 50 patients. La moitié étaient des parents d'enfants atteints de cancer (groupe stressé chronique) et l'autre moitié des parents d'enfants non malades (groupe non stressé). Ils ont constaté que chez les parents soumis à un stress chronique, la capacité du cortisol à inhiber *in vitro* la production d'IL-6 (cytokine pro-inflammatoire) a significativement diminué par rapport aux patients considérés comme moins stressés. Ici, le stress a été mesuré à l'aide de l'échelle PSS que nous avons vu précédemment. On peut noter qu'aucun changement significatif n'a été observé concernant la capacité d'inhibition de l'IL-1 β , du TNF- α entre les deux groupes.

Certaines publications affirment que le stress chronique supprime l'immunité innée et adaptative (116,119). Cette immunosuppression serait responsable de l'incidence accrue de maladies infectieuses et néoplasiques chez les patients stressés chroniques.

En 2004, **Segerstrom & Miller** (119) ont mené une méta-analyse visant à étudier les relations entre le stress et le système immunitaire, basée sur plus de 300 articles. Seulement 30 études ont étudié le stress chronique et ont donc été retenues, entre 1988 et 2001 (la plupart étudiait plutôt le stress aigu). On peut noter que les études sélectionnées sont peu puissantes et sont souvent menées sur des modèles animaux.

D'après leurs constats, tous les lymphocytes ont des récepteurs aux hormones surrénaliennes (catécholamines et cortisol), ce qui régule leur distribution et leur fonction. Les auteurs rapportent également qu'il existe des preuves scientifiques de l'immunosuppression liée au stress chez les animaux (72,120) mais pas de preuves établies par des études puissantes chez l'Homme.

Les mécanismes génétiques jouent sans doute un rôle important dans cette régulation (121). En effet, certains auteurs ont pu démontrer que le stress psychologique augmente de manière significative l'IL-1 β (28) et l'IL-6 (122), ce qui empêche la résolution de l'inflammation. On a pu également démontrer que les patients atteints de parodontite ont des taux systémiques d'IL-1 β , d'IL-6 et de TNF- α plus élevés que les patient sains (123).

En 2003, **Giannopoulou et al** ont pu démontrer, dans une étude clinique menée sur 80 patients, que l'augmentation des taux d'IL-1 β , d'IL-6 et d'IL-8 dans le GCF est positivement corrélée au niveau de stress et à la destruction parodontale mesurée avec une moyenne de profondeur de poche >4mm (124). Tout cela démontre un lien entre le stress chronique, la réponse inflammatoire et la parodontite.

Une étude cas-témoins publiée en 2013 a été menée sur 75 patients sains, atteints de PA ou chronique, afin d'étudier l'association entre le stress chronique et les réponses inflammatoires (125). Ils ont mesuré les paramètres PI, CAL, PPD, BOP et ont fait des prélèvements de GCF. Le stress a lui été mesuré par un questionnaire d'auto-évaluation de 40 items.

Concernant les résultats, CAL et PPD étaient significativement corrélés au taux d'IL-1 β . De plus, dans le groupe de PA et de PC, le stress était significativement corrélé au taux d'IL-1 β . Le taux d'IL-1 β dans les cas de PA est presque 2 fois plus élevé que dans les cas de PC. **Deinzer** avait obtenu des résultats similaires en 2000 dans une étude que nous avons décrite page 40 (126).

Une étude menée sur des rats en 2014 (127) a permis de comparer 3 groupes : un groupe témoin, un groupe avec une parodontite induite expérimentalement, un groupe parodontite associé à une exposition au stress chronique.

Ils ont pu démontrer que ce 3^{ème} groupe présentait une perte osseuse alvéolaire significativement plus élevée et une expression accrue des catécholamines dans les cellules du ligament parodontal par rapport aux deux autres groupes. De plus, ils ont observé une augmentation significative des IL-1 β , IL-6 et IL-8 dans un milieu expérimental avec présence de LPS bactérien pour simuler ce qu'il se passe cliniquement au niveau parodontal.

Ces résultats suggèrent que dans une situation de stress chronique, le LPS peut stimuler l'environnement inflammatoire par la libération d'IL-1 β , d'IL-6 et IL-8 par des voies de signalisation adrénérgiques. En clair, le stress chronique accélère la progression de la parodontite en stimulant le système nerveux sympathique. Cela entraîne la libération des catécholamines, qui sont capables de se lier à la surface des cellules parodontales et provoquant la libération massive de facteurs pro-inflammatoires. Des résultats similaires avaient été obtenus par **Peruzzo** dans une étude également menée sur des rats en 2008 (128).

2.11. Conséquences du stress chronique sur les tissus parodontaux

2.11.1. *Effets sur les tissus mous gingivaux*

Comme nous l'avons vu précédemment, le stress chronique peut être l'élément déclencheur d'une gingivite qui se diagnostique par une inflammation limitée aux tissus mous, qui peut parfois prendre la forme d'une GUNA (129). On sait que dans le contexte inflammatoire du stress chronique, l'IL-1 β et le TNF- α sont des inducteurs de la dégradation du tissu conjonctif notamment via la sécrétion accrue des MMPs (29). Très peu d'études ont étudié les effets du stress sur les tissus mous chez l'Homme.

En situation de stress et par l'action prolongée du système nerveux autonome (SNA), on a une modification du tonus des muscles lisses et donc des vaisseaux sanguins via l'action des catécholamines (127). Ces dernières affectent l'angiogenèse, la synthèse du collagène ainsi que le mécanisme d'épithélialisation et donc la cicatrisation parodontale (3).

On observe une vasoconstriction majorée, un ralentissement de la microcirculation, une diminution de l'apport en oxygène et en éléments nutritifs au niveau des tissus parodontaux (127), favorables à l'apparition de plaques de nécroses comme observé dans les GUNA.

Le fait que la parodontite progresse en partie via les voies adrénérgiques a été démontré à la fois chez l'animal mais aussi *in vitro* sur des fibroblastes humains issus de ligaments parodontaux après extraction de dents saines pour des raisons orthodontiques par **Lu, Wang et al** en 2014 (127). Ils ont constaté que les catécholamines réduisent l'activité des fibroblastes et provoquent la libération massive de facteurs pro-inflammatoires (IL-1 β , IL-6 et IL-8).

2.11.2. Effets sur le remodelage osseux alvéolaire

Dans la parodontite, nous savons que le remodelage osseux s'opère grâce à deux types de cellules souches mésenchymateuses (MSC pour « *Mesenchymal Stem Cells* ») qui sont les ostéoblastes pour la synthèse et les ostéoclastes pour la destruction osseuse (130).

Lorsqu'ils sont stimulés par des facteurs pro-inflammatoires, les ostéoblastes produisent le ligand RANK-L qui se fixe au récepteur RANK des pré-ostéoclastes et initie leur différenciation et donc la résorption osseuse. L'ostéoprotégérine (OPG) est une protéine de la famille des TNF synthétisée par les ostéoblastes, elle est capable de séquestrer le RANK-L et donc d'inhiber la résorption osseuse.

On mesure les taux sériques du rapport **RANK-L/OPG** pour évaluer le remodelage osseux :

- Ratio fort : fusion des pré-ostéoclastes en ostéoclastes multinucléés → résorption.
- Ratio faible : l'OPG inhibe la différenciation en ostéoclastes et donc la résorption.

Comme nous l'avons vu précédemment (cf figure 18), le stress chronique favorise l'inflammation. On sait que les cytokines **pro-inflammatoires** liées au stress (principalement le TNF- α et l'IL-1 β) favorisent l'activité des ostéoclastes et donc la résorption osseuse, en stimulant la production de RANK-L par les ostéoblastes, et/ou en diminuant la synthèse de l'OPG (131,132). On peut noter que la plupart des études à ce sujet ont été menées sur des souris. De la même façon, les glucocorticoïdes (le cortisol et la DHEA) augmentent l'expression de RANK-L et diminuent celle de l'OPG, favorisant également la résorption osseuse (117,133,134). Ceci a notamment été démontré dans des études menées sur l'animal (135,136).

Le système nerveux est un régulateur physiologique de l'homéostasie osseuse. En situation de stress chronique, les neurones du SNA sympathique, par la production d'adrénaline et de noradrénaline, vont inhiber la prolifération des ostéoblastes, stimuler l'ostéoclastogenèse et donc la résorption osseuse via une régulation à la hausse de RANK-L (134). Par exemple, des études *in vivo* ont démontré que le blocage de cette signalisation adrénergique par l'utilisation d'un bêtabloquant entraîne une augmentation de la masse osseuse (134).

Peruzzo et al (128) ont pu démontrer en 2008 que, chez le rat soumis à un stress chronique, on observe une perte osseuse significativement supérieure par rapport aux rats non stressés. On a pu relever également une augmentation significative de l'IL-1 β et du rapport RANK-L/OPG par rapport au groupe contrôle sain et au groupe parodontite seule.

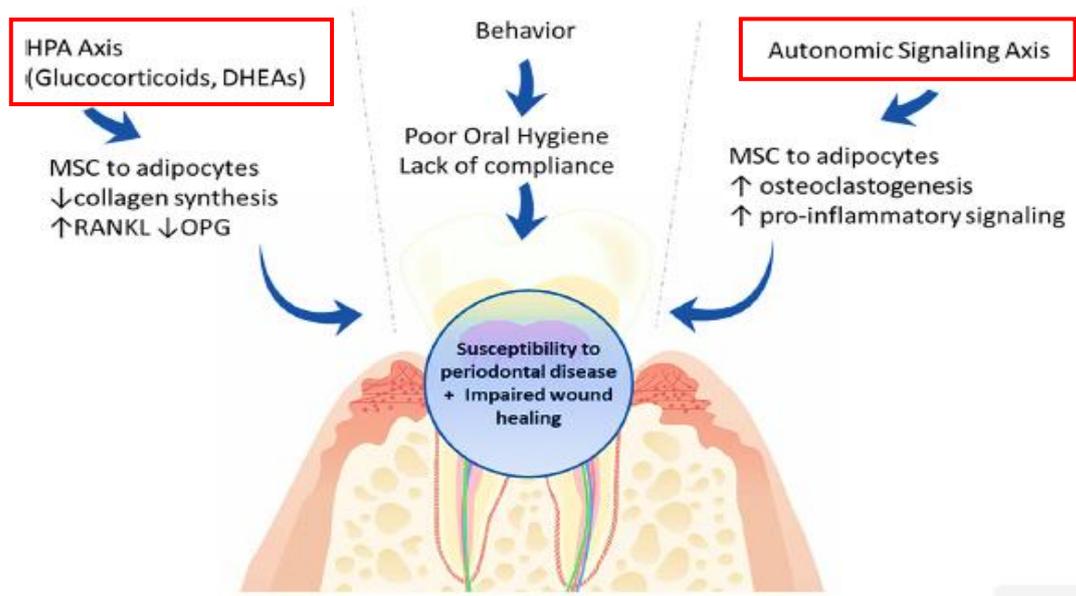


Figure 19 - Impact du stress chronique sur le remodelage osseux d'après **Decker, Askar et al** (63).

Sur ce schéma, nous pouvons voir le contrôle du remodelage osseux qui se fait par deux voies distinctes : l'axe du stress HPA d'une part (à gauche), et l'activité du SNA d'autre part (à droite). En situation de stress chronique, on a une modification du rapport RANK-L/OPG au profit de RANK-L à gauche, et à droite une augmentation de l'activité ostéoclastique. *In fine*, on a une augmentation du risque de développer ou d'aggraver la parodontite. On peut comprendre que ces processus vont affecter négativement la cicatrisation parodontale.

2.12. Conséquences du stress chronique sur la cicatrisation parodontale

Le stress chronique modifie la cicatrisation parodontale via l'altération des mécanismes immunitaires et par son impact négatif sur le tissu osseux et les tissus mous comme nous l'avons vu précédemment (3). Nous avons constaté que, pour des raisons éthiques notamment, peu d'études cliniques ont traité ce sujet chez l'Homme.

La plupart des études observationnelles, par exemple celles de **Kiecolt-Glaser et al** entre 1995 et 2005 (137–139), rapportent une cicatrisation plus lente chez les patients présentant des niveaux élevés de stress psychologique, quelle que soit la durée du stress.

En 2004, **Ebrecht et al** (140) ont mené une étude clinique sur 24 patients, dont le but était d'étudier l'association entre le niveau de stress perçu selon l'échelle PSS, la cicatrisation cutanée et le taux de cortisol. Les résultats ont montré une corrélation significativement négative entre la vitesse de guérison des plaies et les scores de l'échelle de stress perçu.

En d'autres termes, un niveau élevé de stress diminue la vitesse de cicatrisation des plaies. De plus, en conformité avec les études précédentes, les patients stressés ont significativement un taux de cortisol plus élevé que les patients non stressés. On peut supposer que la cicatrisation gingivale puisse être altérée de la même façon. Le stress chronique et la dépression ont un effet négatif sur les résultats des traitements parodontaux. En effet, ces deux troubles psychologiques partagent des points communs (141), notamment l'immunodépression et la modification des comportements (hygiène bucco-dentaire moins efficace, consommation tabagique qui augmente...).

De ce fait, **Elter et al** (141) ont examiné en 2002 si la dépression était prédictive de la proportion de sites parodontaux résiduels après traitement (PPD >5mm) et de la perte de dents entre le traitement (détartrage et surfaçage) et la maintenance à 1 an chez 697 patients. La dépression et le stress étaient significativement associés à :

- Un résultat moins favorable après traitement (c'est à dire une absence de réduction du nombre de sites avec une PPD >5mm).
- Un nombre plus important de dents perdues à cause de la parodontite pendant la période de suivi d'un an.

En 2012, **Zhao et al** (142) ont pu démontrer que chez le rat en situation de stress chronique avec une parodontite expérimentale, on a une augmentation significative du cortisol, de l'ACTH, ainsi que de l'expression de l'IL-1 β , du TNF- α par rapport aux rats non stressés et sans parodontite. De plus, les rats stressés ont montré une diminution significative de l'expression du bFGF (*basic Fibroblast Growth Factor*) qui est le facteur de croissance des fibroblastes, impliqué dans le processus de cicatrisation parodontale. L'analyse des données a indiqué que l'infiltrat inflammatoire, la perte osseuse alvéolaire et la perte d'attache étaient significativement augmentés chez les rats stressés avec parodontite expérimentale. On sait que ce facteur est synthétisé par les fibroblastes et les cellules endothéliales. Il a des effets sur la prolifération, la différenciation cellulaire et sur l'angiogenèse au niveau du parodonte. Ils ont donc conclu que le stress chronique pourrait retarder la cicatrisation de la parodontite, par une régulation négative de l'expression de ce facteur dans le ligament parodontal.

En 2013, **Bakri et al** (143), dans une étude longitudinale menée sur 40 patients, ont examiné l'association entre des marqueurs biologiques du stress d'une part et la parodontite d'une autre part. Les résultats ont révélé que les patients souffrants de stress chronique (avec un taux de cortisol salivaire élevé) et un score élevé sur l'échelle PSS obtiennent de moins bons résultats concernant les paramètres PPD et CAL après un traitement non chirurgical (comprenant une motivation à l'hygiène, un détartrage et débridement radiculaire avec une maintenance à 3 mois) que les patients moins stressés. Cela suggère que la gestion du stress chronique pourrait permettre au chirurgien-dentiste d'optimiser les résultats des traitements parodontaux.

3. Synthèse des relations entre le stress chronique et la parodontite

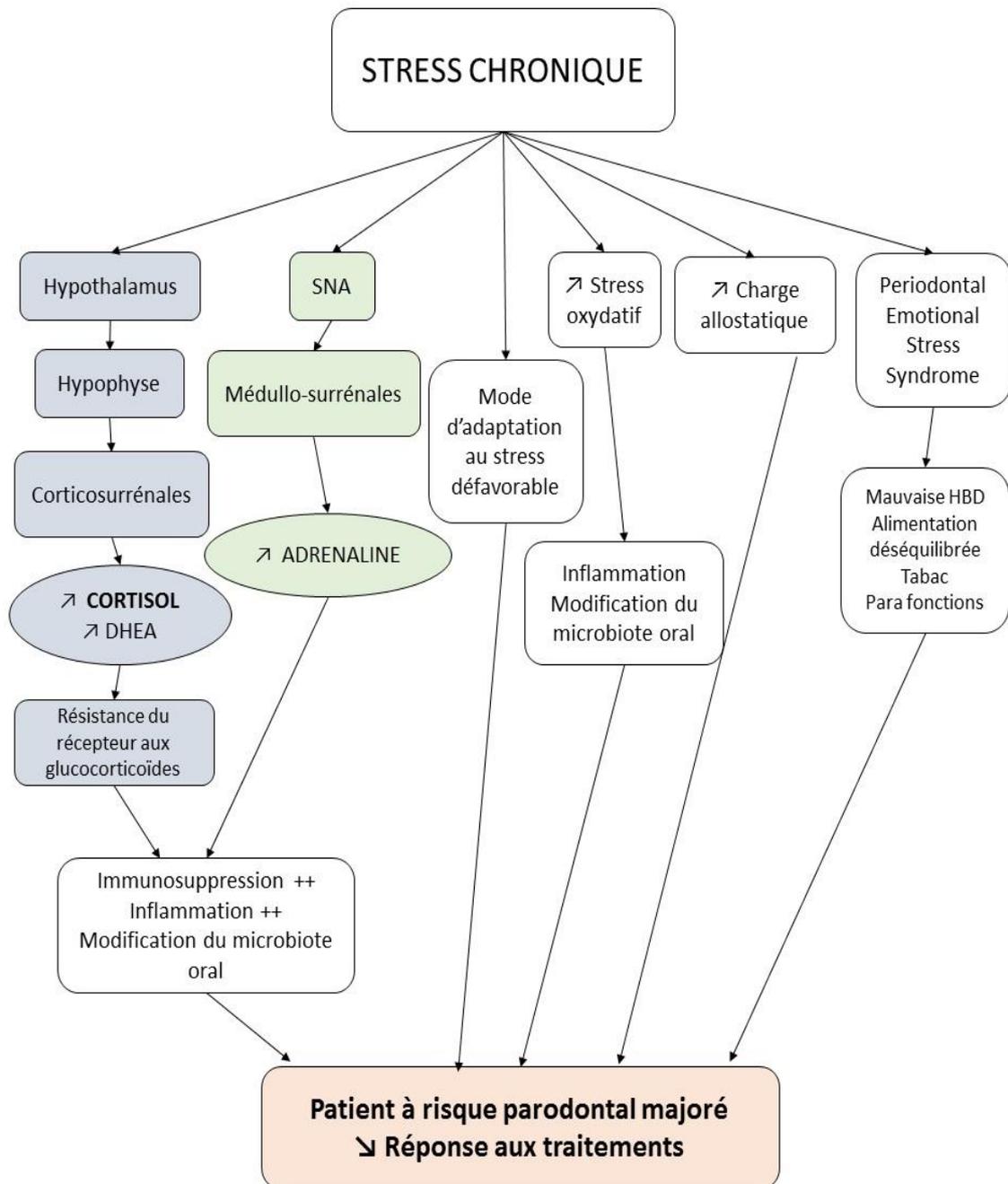


Figure 20 - Synthèse des mécanismes reliant le stress chronique aux maladies parodontales adapté et traduit d'après les travaux de **Boyapati & Wang** (3)

4. Discussion

4.1. Le recueil de biomarqueurs liés au stress chronique : un intérêt pour le diagnostic clinique parodontal ?

Le fluide gingival est un témoin de la santé générale et bucco-dentaire. En effet, on peut y recueillir de nombreux biomarqueurs liés au stress, qui influent sur la genèse et le développement des maladies parodontales, comme le cortisol, les cytokines et les MMPs par exemple (144).

Ces biomarqueurs ont été définis comme étant des « marqueurs d'altérations cellulaires, biochimiques, moléculaires ou génétiques permettant de reconnaître ou de surveiller un processus normal, anormal, ou simplement biologique » (145). Un des défis actuels en parodontologie serait de trouver un ou des biomarqueur(s) qui serai(en)t en mesure de préciser l'activité de la maladie à un moment donné, de différencier les sites actifs des sites inactifs, de prédire l'évolution de la maladie et de surveiller la réponse aux traitements.

A l'inverse du stress aigu qui lui peut se refléter par l'analyse du taux de catécholamines, trouver un biomarqueur du stress chronique s'avère très difficile compte tenu de son étiologie complexe. L'objectif serait de mettre au point un test par prélèvement au fauteuil, pour adapter au mieux la prise en charge du patient, savoir orienter si nécessaire vers un spécialiste, élaborer un plan de traitement en adéquation avec la présence de facteurs de stress, par exemple en augmentant la fréquence des maintenances.

Dans la littérature, différentes méthodes de collecte sont décrites : par l'utilisation de bandelettes ou pointes de papier, tubes capillaires, triangles de nitrocellulose... Le temps de « pose » pour le prélèvement du GCF au niveau du sulcus est également variable, il ne semble pas exister de consensus. Une revue de la littérature publiée en 2017 (131) a évoqué **l'IL-1 β et le TNF- α** comme étant des biomarqueurs « prometteurs » liés au stress chronique mais plus globalement à l'inflammation.

4.2. Discussion par rapport aux études cliniques

Globalement, les études sur l'Homme sont nombreuses, mais manquent d'une méthode standardisée pour définir le stress et le quantifier, ce qui rend leur analyse et leur comparaison complexe. Par exemple, la définition du stress aigu ou chronique reste arbitraire. La définition du stress va de l'évaluation subjective de situations perçues comme « stressantes » à des mesures physiologiques telles que le niveau de cortisol, les cytokines...

Une des principales limites est que ces paramètres sont extrêmement variables, pour un même individu et entre différents individus. De plus, la plupart sont des études transversales ou des études de cas, qui ne permettent pas de conclure à une relation de cause à effet stricte entre le stress chronique et la parodontite. Par la complexité des mécanismes-mêmes du stress et de la maladie parodontale, les auteurs restent prudents quant à l'interprétation de leurs résultats.

5. Prise en charge clinique du patient stressé chronique

La pratique de la parodontologie tend à s'orienter vers le concept de médecine personnalisée, qui propose par exemple une identification systématique des groupes de patients « à risque » de développer une parodontite.

Comme c'est déjà le cas pour les maladies cardiovasculaires et le diabète, l'état psychologique du patient devait être évalué afin de mettre en place les mesures préventives adéquates. En effet, une publication de **Wimmer et al** de 2002 (43) montre que certains traits psychologiques propres à chaque patient peuvent influencer négativement son attitude envers la maladie parodontale, ainsi que sa coopération au traitement.

Le dépistage de ces comportements, notamment à l'aide de questionnaire d'évaluation des stratégies d'adaptation au stress, pourrait améliorer l'observance du patient, en détectant les profils de patients « à risque » parodontal à cause d'une mauvaise gestion de leur stress. Une prise en charge pluridisciplinaire des patients stressés chroniques est alors envisageable (médecin, psychologue, sophrologue, thérapie de gestion du stress...). Il pourrait paraître intéressant de dépister les patients stressés chronique dès leur premier rendez-vous chez le chirurgien-dentiste, surtout lorsqu'un traitement parodontal est envisagé, par exemple en leur faisant remplir un questionnaire d'évaluation (le PSS par exemple).

5.1. Thérapies « relaxantes » adjuvantes aux soins parodontaux

Lorsque le stress chronique se manifeste par l'apparition de comportements à risque parodontaux (comme une alimentation déséquilibrée ou une addiction tabagique), la prise en charge des patients pourrait quasiment se limiter à une sensibilisation des conséquences néfastes de ces comportements afin de les modifier. Cependant, et compte tenu des preuves qui s'accumulent entre le stress chronique et la parodontite, on peut se demander si une prise en charge du stress pourrait être utile en complément du traitement parodontal.

Au cours de nos recherches, nous avons constaté que des thérapies relaxantes comme le yoga, la méditation de pleine conscience ainsi que l'hypnose pouvaient présenter un intérêt dans la gestion du stress chronique et donc de la parodontite.

5.1.1. Les bénéfices du yoga

En 2018, **Sudhanshu et al** (146) ont mené une étude contrôlée et randomisée qui avait pour objectif d'évaluer si le yoga, pratiqué en complément du traitement parodontal conventionnel, pourrait permettre d'obtenir de meilleurs résultats à ce traitement.

Ils ont recruté 80 patients atteints de parodontite et les ont assignés au hasard pour recevoir un traitement conventionnel ou bien pour recevoir ce même traitement associé à une pratique quotidienne du yoga pendant la même période de 3 mois. En complément du traitement parodontal, le yoga était pratiqué 1 heure par jour pendant 6 jours par semaine et consistait en la réalisation de postures, d'exercices de respiration, de méditation et de relaxation. Avant, pendant et après le traitement, une mesure du stress perçu a été réalisée de manière mensuelle, ainsi qu'un examen clinique parodontal (mesure de PI, PPD, CAL et BOP).

Ils ont constaté qu'après le traitement, le groupe qui a pratiqué le yoga présentait une réduction significative en ce qui concerne l'indice de plaque, la profondeur de poche, de la perte d'attache clinique, des saignements et du stress perçu par rapport à l'autre groupe. Ils ont également constaté que pour le groupe de traitement conventionnel, plus le stress était élevé, plus l'indice de plaque et la profondeur des poches étaient élevés, ce qui confirme l'existence d'une forte relation positive entre la maladie parodontale et le stress chronique.

La pratique du yoga permet de réduire le stress chronique et cette étude montre l'importance de ce contrôle dans la prise en charge des patients en parodontologie. Nous allons aborder d'autres thérapies qui semblent prometteuses et qui pourraient être bénéfiques en vue de réduire le stress chronique et d'optimiser le traitement de la parodontite.

5.1.2. La méditation de pleine conscience

D'après une définition de **Bishop et al** de 2006 (147), la méditation de pleine conscience (ou MBSR pour « *Mindfulness-Based Stress Reduction* ») fait référence à « un processus qui, via la méditation, mène à une conscience sans jugement de l'expérience du moment présent, tout en encourageant l'ouverture et l'acceptation ». Elle est largement utilisée pour réduire la morbidité psychologique associée aux maladies chroniques et pour traiter divers troubles émotionnels et comportementaux.

On pense qu'en enseignant aux patients à réagir à des situations stressantes de manière réfléchie et posée (donc en changeant leur stratégie d'adaptation au stress), ils peuvent réduire l'intensité et l'impact que les situations de stress peuvent avoir sur leur organisme.

En 2020, des auteurs ont cherché à savoir si la méditation de pleine conscience pouvait permettre de diminuer le taux de biomarqueurs liés à l'inflammation en menant un essai contrôlé et randomisé sur 55 patients âgés de plus de 60 ans qui ont été diagnostiquées avec une déficience cognitive légère (148). La pleine conscience peut cibler l'inflammation, les voies liées au stress et la neuroplasticité, réduisant ainsi le risque de développer une maladie neurodégénérative. La période de suivi a été de 9 mois, au départ les séances de méditation étaient hebdomadaires, puis se sont espacées à 6 séances par mois du 3^e mois à la fin de l'étude. Au départ les séances étaient guidées par un instructeur, puis les patients ont pu appliquer ces techniques à domicile en autonomie.

Aucune mesure parodontale n'a été effectuée, mais ils ont pu démontrer que cette pratique a permis une diminution significative de l'IL-6 et de l'IL-1 β dans le sang et la salive, uniquement à 3 mois chez les hommes ayant pratiqué la méditation, les résultats chez les femmes étaient non significatifs. De plus, le taux de protéine C-réactive (la CRP, un marqueur de l'inflammation) était significativement réduit pour les femmes et les hommes ayant pratiqué la méditation à 9 mois.

D'autres études démontrent l'intérêt de la méditation de pleine conscience sur la réduction de l'anxiété et de la dépression. Une méta-analyse de 2010 menée par **Hofmann et al** (149) a pu rassembler les données de 39 études, incluant ainsi 1140 patients. La méditation de pleine conscience a montré des effets significatifs pour réduire les symptômes d'anxiété chez les patients atteints de cancer, de douleurs chroniques. De plus, elle est efficace pour réduire les symptômes dépressifs chez ces mêmes patients.

Même si aucune étude n'a observé les effets de cette technique de relaxation sur la parodontite, les effets observés sur le taux de marqueurs de l'inflammation dans le sang et la salive, nous amènent à penser que cette technique pourrait aussi avoir des effets bénéfiques sur la parodontite. Adresser nos patients stressés vers ces méthodes de relaxation : à méditer !

5.1.3 L'hypnose

Selon la « *Society of Psychological Hypnosis* », elle est « un état de conscience impliquant une attention focalisée et une conscience périphérique réduite, caractérisée par une capacité accrue de réponse à la suggestion » (150).

L'hypnothérapie est définie comme « l'utilisation de l'hypnose dans le traitement des troubles médicaux et psychologiques », elle comprend une conversation thérapeutique utilisant un langage hypno-systémique, une attitude activatrice de ressources et orientée vers les solutions (151). L'hypnose provoque a un état de relaxation, associé à un certain nombre de changements physiologiques, tels qu'une réduction de la fréquence cardiaque, du métabolisme et de l'activité cérébrale (152).

Une méta-analyse de 2017 menée par **Chen & Liu** (153) a révélé que l'hypnose a un effet immédiat et significatif sur l'anxiété chez des patients atteints de cancer. Les auteurs ont confirmé que l'hypnose permettait de réduire l'anxiété ressentie par ces patients, en particulier chez les enfants qui souffrent de stress lié aux nombreuses procédures de soin, comme par exemple la pose d'un cathéter veineux. En plus de l'anesthésie locale, l'hypnose permet de réduire la consommation d'analgésiques post-opératoires, soulage l'inconfort général des patients et diminue l'anxiété (154).

L'hypnose a également un effet positif sur la dépression, la fatigue chronique et la somnolence chez les patients hémodialysés (155). Un certain nombre d'études a démontré l'efficacité de l'hypnose pour aider à la guérison d'infections virales comme celle au papillomavirus (156). Dans l'ensemble, la plupart des recherches cliniques explorant l'hypnose au cours de procédures médicales ont indiqué que cette thérapie non médicamenteuse facilite un grand nombre d'actes médicaux et pourrait donc être un complément efficace dans le traitement de la parodontite.

Au-delà de réduire les effets néfastes du stress sur la santé parodontale, ces thérapeutiques complémentaires peuvent améliorer la santé globale des patients atteints de pathologies chroniques où le stress constitue un facteur de risque commun majeur. Le chirurgien-dentiste peut donc occuper une place de choix dans le parcours de santé des patients, notamment lorsqu'une maladie parodontale est détectée, et pour sensibiliser aux effets néfastes du stress sur la santé des patients et leur propre santé. Une initiation voire une formation à ces techniques pourraient sans doute élargir l'arsenal thérapeutique des praticiens.

Conclusion

Le stress chronique apparait aujourd'hui comme un facteur de risque non négligeable de la maladie parodontale, il peut augmenter la gravité de la maladie et diminuer l'efficacité des traitements mis en œuvre par le chirurgien-dentiste. De nombreuses preuves s'accumulent dans la littérature pour soutenir le fait que le stress chronique est un facteur contributif à la destruction parodontale, en présence d'agents pathogènes parodontaux et chez les individus susceptibles.

La maladie parodontale étant une pathologie chronique multifactorielle, ses composantes cognitive et émotionnelle ne doivent pas être négligées et devraient être mieux prises en compte par le praticien dès la première consultation. De toute évidence, l'esprit et le corps sont liés par des messagers moléculaires, qui relient les émotions associées au stress chronique d'une part, et les mécanismes cellulaires d'autre part. Le parodonte et ses pathologies suivent aussi cette règle. Cette relation ne peut plus être ignorée, surtout lorsqu'un diagnostic de parodontite est posé et qu'un traitement est envisagé.

Une prise en charge multidisciplinaire (médecin, psychologue, sophrologue...) des patients est souhaitable afin d'identifier les sujets souffrant de stress chronique et savoir les orienter dans leur parcours de soin. L'identification de biomarqueurs de stress pourrait ajouter une autre dimension au dépistage des patients stressés chroniques. Même s'il paraît indiscutable que le stress chronique et la parodontite sont fortement liés, les mécanismes qui entrent en jeu sont complexes et demeurent toujours un sujet de recherche intéressant aujourd'hui.

Bibliographie

1. Organisation Mondiale de la Santé. La santé mentale au travail [Internet]. WHO. 2019. Available from: http://www.who.int/mental_health/in_the_workplace/fr/
2. Vettore M, Leao A, Monteiro Da Silva A, Quintanilha R, Lamarca G. The relationship of stress and anxiety with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* [Internet]. 2003 Sep; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1034/j.1600-051X.2003.10271.x>
3. Boyapati L, Wang H-L. The role of stress in periodontal disease and wound healing. *Periodontol* 2000 [Internet]. 2007;44:195–210. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-0757.2007.00211.x>
4. Peruzzo DC, Benatti BB, Ambrosano GMB, Nogueira-Filho GR, Sallum EA, Casati MZ, et al. A systematic review of stress and psychological factors as possible risk factors for periodontal disease. *J Periodontol*. 2007;78(8):1491–504.
5. Jacque C, Thurin J-M. Stress, immunité et physiologie du système nerveux. Paris : Médecine-Sciences Flammarion [Internet]. 2002 [cited 2019 Sep 19];18(11):1160–6. Available from: <https://id.erudit.org/iderudit/000475ar>
6. Hasturk H, Kantarci A. Activation and resolution of periodontal inflammation and its systemic impact. *Periodontol* 2000. 2015 Oct;69(1):255–73.
7. Lang NP, Bartold PM. Periodontal health. *J Periodontol* [Internet]. 2018 Jun [cited 2020 Feb 27]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/JPER.16-0517>
8. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol*. 1999;4(1):1–6.
9. Botelho J, Machado V, Mascarenhas P, Rua J, Alves R, Cavacas MA, et al. Stress, salivary cortisol and periodontitis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Oral Biol* [Internet]. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0003996918305375?token=8170F7ADF1C79239DA3CBD45BD7114B982C160BE27B94DCC4F6CAB55DA6D3A00A21E4DD74762145A467BA9195F3DEEC3>
10. Cakmak O, Tasdemir Z, Aral CA, Dundar S, Koca HB. Gingival crevicular fluid and saliva stress hormone levels in patients with chronic and aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol* [Internet]. 2016; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jcpe.12614>
11. Acquier AB, Pita AKDC, Busch L, Sánchez GA. Parameters of oxidative stress in saliva from patients with aggressive and chronic periodontitis. *Redox Rep* [Internet]. 2017; Available from: <https://doi.org/10.1080/13510002.2016.1198104>
12. Murayama Y. Acute necrotizing ulcerative gingivitis : risk factors involving host defense mechanisms. *Periodontol* 2000. 2000;6(31):116–24.
13. Parosphère. Gingivite et parodontite ulcéro-nécrotiques en images. [Internet]. [cited 2020 Jan 7]. Available from: <https://www.parosphere.org/maladies-parodontales/la->

parodontite-ou-le-déchaussement-des-dents/gingivite-et-parodontite-ulcéro-nécrotiques-en-images/

14. Haute Autorité de Santé. Parodontopathies : diagnostic et traitements [Internet]. 2002 [cited 2019 Sep 20]. Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/Parodontopathies_recos.pdf
15. Barros SP, Williams R, Offenbacher S, Morelli T. Gingival crevicular fluid as a source of biomarkers for periodontitis. *Periodontol 2000*. 2016;53–64.
16. Stadler AF, Angst PDM, Arce RM, Gomes SC, Oppermann R V., Susin C. Gingival crevicular fluid levels of cytokines/chemokines in chronic periodontitis: a meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2016 Sep 1;43(9):727–45.
17. Giannobile W V., Beikler T, Kinney JS, Ramseier CA, Morelli T, Wong DT. Saliva as a diagnostic tool for periodontal disease: current state and future directions. *Periodontol 2000* [Internet]. 2009 Jun [cited 2020 Apr 3]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0757.2008.00288.x>
18. Cekici A, Kantarci A, Hasturk H, Van Dyke TE. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol 2000*. 2014 Feb;64(1):57–80.
19. Roh JS, Sohn DH. Damage-associated molecular patterns in inflammatory diseases. *Immune Netw*. 2018;18(4):1–14.
20. Wang PL, Ohura K. Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide signaling in gingival fibroblasts - CD14 and toll-like receptors. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2002;13(2):132–42.
21. Nonnenmacher C, Dalpke A, Zimmermann S, Flores-de-Jacoby L, Mutters R, Heeg K. DNA from periodontopathogenic bacteria is immunostimulatory for mouse and human immune cells. *Infect Immun*. 2003 Feb;71(2):850–6.
22. Morand DN, Davideau JL, Clauss F, Jessel N, Tenenbaum H, Huck O. Cytokines during periodontal wound healing: potential application for new therapeutic approach. *Oral Dis* [Internet]. 2017 [cited 2020 Mar 5]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/odi.12469>
23. Pawar DD, Mehta DS. Effect of phase 1 periodontal therapy on gingival crevicular fluid levels of matrix metalloproteinases-3 and -13 in chronic periodontitis patients. *J Investig Clin Dent*. 2015 May;6(2):118–24.
24. Mahendra L, Austin RD, Mahendra J. Relationship between psychological stress, serum cortisol, expression of MMP-1 and chronic periodontitis in male police personnel. 2012; Available from: <https://www.ijser.org/paper/Relationship-between-Psychological-Stress-Serum-Cortisol-Expression-of-MMP-1.html>
25. Jaiswal R, Shenoy N, Thomas B. Evaluation of association between psychological stress and serum cortisol levels in patients with chronic periodontitis - Estimation of relationship between psychological stress and periodontal status. *J Indian Soc Periodontol* [Internet]. 2016;20(4):381–5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5341311/>
26. Cury PR, Araújo VC, Canavez F, Furuse C, Araújo NS. Hydrocortisone affects the

- expression of matrix metalloproteinases (MMP-1, -2, -3, -7, and -11) and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases (TIMP-1) in human gingival fibroblasts. *J Periodontol* [Internet]. 2007; Available from: <https://aap.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1902/jop.2007.060225>
27. Jaedicke KM, Preshaw PM, Taylor JJ. Salivary cytokines as biomarkers of periodontal diseases. *Periodontol* 2000. 2016;164–83.
 28. Bawankar P V, Kolte AP, Kolte RA. Evaluation of stress, serum and salivary cortisol, and interleukin-1 β levels in smokers and non-smokers with chronic periodontitis. *J Periodontol* [Internet]. 2018; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/JPER.18-0028>
 29. Preshaw PM, Taylor JJ. How has research into cytokine interactions and their role in driving immune responses impacted our understanding of periodontitis? *J Clin Periodontol*. 2011;38:60–84.
 30. Ding C, Ji X, Chen X, Xu Y, Zhong L. TNF- α gene promoter polymorphisms contribute to periodontitis susceptibility: evidence from 46 studies. *J Clin Periodontol*. 2014;41(8):748–59.
 31. Johannsen A, Rydmark I, Söder B, Åsberg M. Gingival inflammation, increased periodontal pocket depth and elevated interleukin-6 in gingival crevicular fluid of depressed women on long-term sick leave. *J Periodontal Res*. 2007 Dec;42(6):546–52.
 32. Breivik T, Sluyter F, Hof M, Cools A. Differential susceptibility to periodontitis in genetically selected Wistar rat lines that differ in their behavioral and endocrinological response to stressors. *Behav Genet*. 2000;30(2):123–30.
 33. Houry-Haddad Y, Itzchaki O, Ben-Nathan D, Shapira L. The effect of chronic emotional stress on the humoral immune response to *Porphyromonas gingivalis* in mice. *J Periodontal Res*. 2003 Apr;38(2):204–9.
 34. Jacque C, Thurin J-M. Stress, immunité et physiologie du système nerveux. *Médecine/Sciences Flammarion*. 2002;18(11):1160–6.
 35. Ruelle C. L'origine de la notion de stress : le modèle de Hans Selye et le syndrome général d'adaptation [Internet]. [cited 2019 Sep 19]. Available from: <https://www2.editions-tissot.fr/actualite/sante-securite/l-origine-de-la-notion-de-stress-le-modele-de-hans-selye-et-le-syndrome-general-d-adaptation>
 36. Juster RP, McEwen BS, Lupien SJ. Allostatic load biomarkers of chronic stress and impact on health and cognition. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010 Sep;35(1):2–16.
 37. Cohen S, Janicki-Deverts D, Doyle WJ, Miller GE, Frank E, Rabin BS, et al. Chronic stress, glucocorticoid receptor resistance, inflammation, and disease risk. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Apr;109(16):5995–9.
 38. Cohen S. Perceived stress scale [Internet]. 1994 [cited 2020 Mar 5]. Available from: <https://www.mindgarden.com>
 39. Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav*. 1983;24(4):385–96.

40. Sabbah W, Gomaa N, Gireesh A. Stress, allostatic load, and periodontal diseases. *Periodontol* 2000 [Internet]. 2018 Sep; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/prd.12238>
41. AtouSanté.com. Echelle de mesure du stress perçu : Perceived Stress Scale, PSS : un questionnaire de 10 items [Internet]. [cited 2020 Feb 11]. Available from: <https://www.atousante.com/risques-professionnels/sante-mentale/sante-mentale-echelles-mesure-outils-evaluation/echelle-mesure-stress-percu-perceived/#lien2>
42. American Psychological Association. The State-Trait Anxiety Inventory (STAI) [Internet]. 2011 [cited 2020 Oct 2]. Available from: <https://www.apa.org/pi/about/publications/caregivers/practice-settings/assessment/tools/trait-state>
43. Wimmer G, Janda M, Wieselmann-Penkner K, Jakse N, Polansky R, Pertl C. Coping with stress: its influence on periodontal disease. *J Periodontol* [Internet]. 2002 [cited 2019 Sep 27]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1902/jop.2002.73.11.1343>
44. Marcenes WS, Sheiham A. The relationship between work stress and oral health status. *Soc Sci Med*. 1992 Dec;35(12):1511–20.
45. Freeman R, Goss S. Stress measures as predictors of periodontal disease – a preliminary communication. *Community Dent Oral Epidemiol* [Internet]. 1993; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1600-0528.1993.tb00748.x>
46. Monteiro da Silva AM, Oakley DA, Newman HN, Nohl FS, Lloyd HM. Psychosocial factors and adult onset rapidly progressive periodontitis. *J Clin Periodontol*. 1996 Aug;23(8):789–94.
47. Green LW, Tryon WW, Marks B, Huryn J. Periodontal disease as a function of life events stress. *J Human Stress*. 1986;12(1):32–6.
48. Ng SKS, Leung WK. A community study on the relationship between stress, coping, affective dispositions and periodontal attachment loss. *Community Dent Oral Epidemiol* [Internet]. 2006 Aug [cited 2020 May 8]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-0528.2006.00282.x>
49. Genco RJ, Ho AW, Grossi SG, Dunford RG, Tedesco LA. Relationship of stress, distress, and inadequate coping behaviors to periodontal disease. *J Periodontol* [Internet]. 1999 Jul [cited 2020 Feb 18]; Available from: <https://aap.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1902/jop.1999.70.7.711>
50. Wimmer G, Köhldorfer G, Mischak I, Lorenzoni M, Kallus KW. Coping with stress: its influence on periodontal therapy. *J Periodontol* [Internet]. 2005 [cited 2020 Apr 22]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1902/jop.2002.73.11.1343>
51. Genco RJ, Ho AW, Kopman J, Grossi SG, Dunford RG, Tedesco LA. Models to evaluate the role of stress in periodontal disease. *Ann Periodontol* [Internet]. 1998; Available from: <https://deepblue.lib.umich.edu/bitstream/handle/2027.42/142261/aape0288.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
52. Gomaa N, Tenenbaum H, Glogauer M, Quiñonez C. The biology of social adversity

- applied to oral health. *J Dent Res*. 2019 Dec;98(13):1442–9.
53. Ranabir S, Reetu K. Stress and hormones. *Indian J Endocrinol Metab*. 2011;15(1):18.
 54. Ardila CM, Guzmán IC. Association of *Porphyromonas gingivalis* with high levels of stress-induced hormone cortisol in chronic periodontitis patients. *J Investig Clin Dent* [Internet]. 2016 Nov; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jicd.12175>
 55. Aschbacher K, O'Donovan A, Wolkowitz OM, Dhabhar FS, Su Y, Epel E. Good stress, bad stress and oxidative stress: insights from anticipatory cortisol reactivity. *Psychoneuroendocrinology*. 2013 Sep;38(9):1698–708.
 56. Bansal J, Bansal A, Shahi M, Kedige S, Narula R. Periodontal emotional stress syndrome: review of basic concepts, mechanism and management. *Open J Med Psychol*. 2014;03(03):250–61.
 57. Hannibal KE, Bishop MD. Chronic stress, cortisol dysfunction, and pain: a psychoneuroendocrine rationale for stress management in pain rehabilitation. *Phys Ther*. 2014 Dec;94(12):1816–25.
 58. Miller GE, Cohen S. Chronic psychological stress and the regulation of pro-inflammatory cytokines: a glucocorticoid-resistance model. 2002 [cited 2020 Apr 19]; Available from: https://www.researchgate.net/publication/11034492_Chronic_Psychological_Stress_and_the_Regulation_of_Pro-Inflammatory_Cytokines_A_Glucocorticoid-Resistance_Model
 59. Lee DY, Kim E, Choi MH. Technical and clinical aspects of cortisol as a biochemical marker of chronic stress. *BMB Rep*. 2015;48(4):209–16.
 60. Gunepin M, Derache F, Trousselard M, Salsou B, Risso JJ. Impact of chronic stress on periodontal health. *J Oral Med Oral Surg*. 2018 Jan;24(1):44–50.
 61. Hucklebridge F, Clow A, Evans P. The relationship between salivary secretory immunoglobulin A and cortisol: neuroendocrine response to awakening and the diurnal cycle. *Int J Psychophysiol* [Internet]. 1998 [cited 2020 Feb 25]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167876098000427?via%3Dihub>
 62. Obulareddy VT, Chava VK, Nagarakanti S. Association of stress, salivary cortisol, and chronic periodontitis: a clinico-biochemical study. *Contemp Clin Dent* [Internet]. 2018 Sep 16; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6169263/>
 63. Decker A, Askar H, Tattan M, Taichman R, Wang HL. The assessment of stress, depression, and inflammation as a collective risk factor for periodontal diseases: a systematic review. *Clin Oral Investig*. 2020;24(1):1–12.
 64. Refulio Z, Rocafuerte M, de la Rosa M, Mendoza G, Chambrone L. Association among stress, salivary cortisol levels, and chronic periodontitis. *J Periodontal Implant Sci*. 2013;43(2):96–100.
 65. Mesa F, Magán-Fernández A, Muñoz R, Papay-Ramírez L, Poyatos R, Sánchez-Fernández E, et al. Catecholamine metabolites in urine, as chronic stress biomarkers, are associated with higher risk of chronic periodontitis in adults. *J Periodontol*. 2014

Dec;85(12):1755–62.

66. Mannem S, Chava VK. The effect of stress on periodontitis: a clinicobiochemical study. *J Indian Soc Periodontol* [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3498705/>
67. Rai B, Kaur J, Anand SC, Jacobs R. Salivary stress markers, stress, and periodontitis: a pilot study. *J Periodontol* [Internet]. Available from: <https://aap.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1902/jop.2010.100319>
68. Ishisaka A, Ansai T, Soh I, Inenaga K, Awano S, Yoshida A, et al. Association of cortisol and dehydroepiandrosterone sulphate levels in serum with periodontal status in older Japanese adults. *J Clin Periodontol* [Internet]. [cited 2019 Sep 24]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-051X.2008.01309.x>
69. Goldstein DS. Stress-induced activation of the sympathetic nervous system. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1987;1(2):253–78.
70. Graziano T, Closs P, Poppi T, Franco G, Cortelli J, Groppo F, et al. Catecholamines promote the expression of virulence and oxidative stress genes in *Porphyromonas gingivalis*. *J Periodontal Res* [Internet]. 2014; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jre.12148>
71. Goldstein DS, Kopin IJ. Adrenomedullary, adrenocortical, and sympathoneural responses to stressors: a meta-analysis. *Endocr Regul.* 2008;42(1):111–9.
72. Ben-Eliyahu S, Shakhar G, Page GG, Stefanski V, Shakhar K. Suppression of NK cell activity and of resistance to metastasis by stress: a role for adrenal catecholamines and β -adrenoceptors. *Neuroimmunomodulation.* 2000;8(3):154–64.
73. Rôle potentiel de la noradrénaline dans la dysfonction immune du sepsis - Revue Médicale Suisse [Internet]. [cited 2020 Jun 4]. Available from: <https://www.revmed.ch/RMS/2017/RMS-N-569/Role-potentiel-de-la-noradrenaline-dans-la-dysfonction-immune-du-sepsis>
74. Belay T, Aviles H, Vance M, Fountain K, Sonnenfeld G. Catecholamines and in vitro growth of pathogenic bacteria: enhancement of growth varies greatly among bacterial species. *Life Sci* [Internet]. 2003 Sep; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0024320503004727>
75. Jentsch, März, Krüger. The effects of stress hormones on growth of selected periodontitis related bacteria [Internet]. 2013. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S107599641300142X?token=1778F29946980B47AE74D2F2532B20FC77E7B6C6C823298D09D9E304DDE9D241E21C8E7F1F4EDDACE35179973FCE1761>
76. Chen M, Cai W, Zhao S, Shi L, Chen Y, Li X, et al. Oxidative stress-related biomarkers in saliva and gingival crevicular fluid associated with chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2019;46(6):608–22.
77. Ambati M, Rani KR, Reddy PV, Suryaprasanna J, Dasari R, Gireddy H. Evaluation of oxidative stress in chronic periodontitis patients following systemic antioxidant supplementation: a clinical and biochemical study. *J Nat Sci Biol Med* [Internet]. 2017;

Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5320832/>

78. Salim S. Oxidative stress and psychological disorders. *Curr Neuropharmacol*. 2014;12(2):140–7.
79. Du J, Wang Y, Hunter R, Wei Y, Blumenthal R, Falke C, et al. Dynamic regulation of mitochondrial function by glucocorticoids. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2009 [cited 2020 Mar 27]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2637276/>
80. Trivedi S, Lal N. Antioxidant enzymes in periodontitis. *J Oral Biol Craniofacial Res* [Internet]. 2017; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212426816300823?via%3Dihub>
81. Chapple ILC. Reactive oxygen species and antioxidants in inflammatory diseases. *J Clin Periodontol* [Internet]. 1997 May [cited 2019 Nov 22]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1600-051X.1997.tb00760.x>
82. Chapple ILC, Matthews JB. The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *Periodontol 2000* [Internet]. 2007; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-0757.2006.00178.x>
83. Baltacıoğlu E, Yuva P, Aydın G, Alver A, Kahraman C, Karabulut E, et al. Lipid peroxidation levels and total oxidant/antioxidant status in serum and saliva from patients with chronic and aggressive periodontitis. Oxidative stress index: a new biomarker for periodontal disease? *J Periodontol* [Internet]. 2014 Oct [cited 2019 Nov 22]; Available from: <https://aap.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1902/jop.2014.130654>
84. Matthews JB, Wright HJ, Roberts A, Ling-Mountford N, Cooper PR, Chapple ILC. Neutrophil hyper-responsiveness in periodontitis. *J Dent Res*. 2007 Aug;86(8):718–22.
85. Ahmadi-Motamayel F, Goodarzi MT, Jamshidi Z, Kebriaei R. Evaluation of salivary and serum antioxidant and oxidative stress statuses in patients with chronic periodontitis: a case-control study. *Front Physiol* [Internet]. 2017 Oct; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5374205/>
86. Trivedi S, Lal N, Mahdi A, Singh B, Pandey S. Association of salivary lipid peroxidation levels, antioxidant enzymes, and chronic periodontitis. *Int J Periodontics Restor Dent* [Internet]. 2015 Mar [cited 2020 Apr 12]; Available from: http://www.quintpub.com/journals/prd/fulltext.php?article_id=15123
87. Stabholz A, Soskolne WA, Shapira L. Genetic and environmental risk factors for chronic periodontitis and aggressive periodontitis. *Periodontol 2000*. 2010 Jun;53(1):138–53.
88. Deo PN, Deshmukh R. Oral microbiome: unveiling the fundamentals. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2019 Jan;23(1):122–8.
89. Marsh PD, Devine DA. How is the development of dental biofilms influenced by the host? *J Clin Periodontol* [Internet]. 2011 Mar [cited 2020 Feb 27]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-051X.2010.01673.x>
90. Roberts A, Matthews JB, Socransky SS, Freestone PPE, Williams PH, Chapple ILC. Stress

- and the periodontal diseases: effects of catecholamines on the growth of periodontal bacteria in vitro. *Oral Microbiol Immunol* [Internet]. 2002 Oct [cited 2020 Mar 26]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1034/j.1399-302X.2002.170506.x>
91. Duran-Pinedo AE, Solbiati J, Frias-Lopez J. The effect of the stress hormone cortisol on the metatranscriptome of the oral microbiome. *npj Biofilms Microbiomes* [Internet]. 2018 Dec [cited 2020 Feb 25]; Available from: https://www.researchgate.net/publication/328366091_The_effect_of_the_stress_hormone_cortisol_on_the_metatranscriptome_of_the_oral_microbiome
 92. Nakajima M, Arimatsu K, Kato T, Matsuda Y, Minagawa T, Takahashi N, et al. Oral administration of *P. gingivalis* induces dysbiosis of gut microbiota and impaired barrier function leading to dissemination of enterobacteria to the liver. *PLoS One*. 2015 Jul 28;10(7).
 93. Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell*. 2012 Mar;148(6):1258–70.
 94. Slyepchenko A, Maes M, Jacka FN, Köhler CA, Barichello T, McIntyre RS, et al. Gut microbiota, bacterial translocation, and interactions with diet: pathophysiological links between major depressive disorder and non-communicable medical comorbidities. *Psychother Psychosom* [Internet]. 2017 Dec [cited 2020 May 19]; Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/448957>
 95. Farzi A, Fröhlich EE, Holzer P. Gut microbiota and the neuroendocrine system. *Neurotherapeutics* [Internet]. 2018 Jan [cited 2020 May 19]; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s13311-017-0600-5>
 96. Cryan JF, O’riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu K V., Bastiaanssen TFS, Boehme M, et al. The microbiota-gut-brain axis. *Physiol Rev*. 2019;99(4):1877–2013.
 97. Cruz-Pereira JS, Rea K, Nolan YM, O’Leary OF, Dinan TG, Cryan JF. Depression’s unholy trinity: dysregulated stress, immunity, and the microbiome. *Annu Rev Psychol*. 2020 Jan;71(1):49–78.
 98. Olsen I, Yamazaki K. Can oral bacteria affect the microbiome of the gut? *J Oral Microbiol* [Internet]. 2019 Jan [cited 2020 Jun 4]; Available from: https://www.researchgate.net/publication/331872032_Can_oral_bacteria_affect_the_microbiome_of_the_gut
 99. Seeman TE, McEwen BS, Rowe JW, Singer BH. Allostatic load as a marker of cumulative biological risk: MacArthur studies of successful aging. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Apr;98(8):4770–5.
 100. Sabbah W, Watt RG, Sheiham A, Tsakos G. Effects of allostatic load on the social gradient in ischaemic heart disease and periodontal disease: evidence from the third national health and nutrition examination survey. *J Epidemiol Community Health*. 2008 May;62(5):415–20.
 101. Borrell LN, Crawford ND. Social disparities in periodontitis among US adults: the effect of allostatic load. *J Epidemiol Community Health*. 2011 Feb;65(2):144–9.
 102. De Marco TJ. Periodontal emotional stress syndrome. *J Periodontol*. 1976 Feb;47(2):67–

- 8.
103. Deinzer R, Hilpert D, Bach K, Schawacht M, Herforth A. Effects of academic stress on oral hygiene - a potential link between stress and plaque-associated disease? *J Clin Periodontol* [Internet]. 2001; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1034/j.1600-051x.2001.028005459.x?sid=nlm%3Apubmed>
 104. Deinzer R, Granrath N, Spahl M, Linz S, Waschul B, Herforth A. Stress, oral health behaviour and clinical outcome. *Br J Health Psychol*. 2005 May;10(2):269–83.
 105. Johannsen A, Bjurshammar N, Gustafsson A. The influence of academic stress on gingival inflammation. *Int J Dent Hyg*. 2010;8(1):22–7.
 106. Hilgert JB, Hugo FN, Bandeira DR, Bozzetti MC. Stress, cortisol, and periodontitis in a population aged 50 years and over. *J Dent Res* [Internet]. 2006; Available from: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/154405910608500408?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed&
 107. Bulthuis MS, Jan Jager DH, Brand HS. Relationship among perceived stress, xerostomia, and salivary flow rate in patients visiting a saliva clinic. *Clin Oral Investig*. 2018 Dec;22(9):3121–7.
 108. Hugo FN, Hilgert JB, Corso S, Padilha DMP, Bozzetti MC, Bandeira DR, et al. Association of chronic stress, depression symptoms and cortisol with low saliva flow in a sample of south-Brazilians aged 50 years and older. *Gerodontology*. 2008 Mar;25(1):18–25.
 109. Bergdahl M, Bergdahl J. Low unstimulated salivary flow and subjective oral dryness: association with medication, anxiety, depression, and stress. *J Dent Res*. 2000;79(9):1652–8.
 110. SK V, PR C, S P, SY R, A K, MK C. Evaluation of xerostomia in different psychological disorders: an observational study. *J Clin diagnostic Res*. 2016;10(9):ZC24–ZC27.
 111. Fentoğlu Ö, Kirzioğlu FY, Özdem M, Koçak H, Sütçü R, Sert T. Proinflammatory cytokine levels in hyperlipidemic patients with periodontitis after periodontal treatment. *Oral Dis*. 2012 Apr;18(3):299–306.
 112. Abu-Ta'a M. The effects of smoking on periodontal disease: an evidence-based comprehensive literature review. *Open J Stomatol*. 2014;4(1):33–41.
 113. Johannsen A, Åsberg M, Söder PÖ, Söder B. Anxiety, gingival inflammation and periodontal disease in non-smokers and smokers - an epidemiological study. *J Clin Periodontol* [Internet]. 2005 May [cited 2020 Mar 5]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-051X.2005.00704.x>
 114. Perlitsh MJ. Letter to the editor: re: bruxism is unlikely to cause damage to the periodontium: findings from a systematic literature assessment. *J Periodontol*. 2016 Jan;87(1):1–2.
 115. Manfredini D, Landi N, Romagnoli M, Bosco M. Psychic and occlusal factors in bruxers. *Aust Dent J*. 2004;49(2):84–9.
 116. Warren KR, Postolache TT, Groer ME, Pinjari O, Kelly DL, Reynolds MA. Role of chronic

- stress and depression in periodontal diseases. *Periodontol* 2000 [Internet]. 2014 Feb [cited 2020 Mar 29]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/prd.12036>
117. Tian R, Hou G, Li D, Yuan T-F. A possible change process of inflammatory cytokines in the prolonged chronic stress and its ultimate implications for health. *Sci World J*. 2014;2014:1–8.
 118. Rohleder N. Acute and chronic stress induced changes in sensitivity of peripheral inflammatory pathways to the signals of multiple stress systems. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37(3):307–16.
 119. Segerstrom SC, Miller GE. Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychol Bull*. 2004 Jul;130(4):601–30.
 120. Dhabhar FS, Satoskar AR, Bluethmann H, David JR, McEwen BS. Stress-induced enhancement of skin immune function: a role for γ interferon. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000 Mar;97(6):2846–51.
 121. Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress hormones, proinflammatory and antiinflammatory cytokines, and autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2002 Jun [cited 2020 Mar 30]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1749-6632.2002.tb04229.x>
 122. Paik IH, Toh KY, Lee C, Kim JJ, Lee SJ. Psychological stress may induce increased humoral and decreased cellular immunity. *Behav Med*. 2000;26(3):139–41.
 123. Pussinen P, Paju S, Mantyla P, Sorsa T. Serum microbial- and host-derived markers of periodontal diseases: a review. *Curr Med Chem*. 2007 Sep;14(22):2402–12.
 124. Giannopoulou C, Kamma JJ, Mombelli A. Effect of inflammation, smoking and stress on gingival crevicular fluid cytokine level. *J Clin Periodontol*. 2003 Feb;30(2):145–53.
 125. Mousavijazi M, Naderan A, Ebrahimipoor M, Sadeghipoor M. Association between psychological stress and stimulation of inflammatory responses in periodontal disease. *J Dent (Tehran)* [Internet]. 2013 Jan [cited 2020 Mar 31]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3666060/>
 126. Deinzer R. After-effects of stress on crevicular interleukin-1 β . *J Clin Periodontol* [Internet]. 2000 Oct; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1034/j.1600-051x.2000.027001074.x>
 127. Lu H, Xu M, Wang F, Liu S, Gu J, Lin S. Chronic stress enhances progression of periodontitis via α 1-adrenergic signaling: a potential target for periodontal disease therapy. *Exp Mol Med* [Internet]. 2014 Jan [cited 2020 Mar 30]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4221694/>
 128. Peruzzo DC, Benatti BB, Antunes IB, Andersen ML, Sallum EA, Casati MZ, et al. Chronic stress may modulate periodontal disease: a study in rats. *J Periodontol* [Internet]. 2008 Apr [cited 2020 Mar 30]; Available from: <https://aap.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1902/jop.2008.070369>
 129. Breivik T, Thrane PS, Murison R, Gjermo P. Emotional stress effects on immunity, gingivitis and periodontitis. *Eur J Oral Sci* [Internet]. 1996 Aug [cited 2020 Jan 7]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1600->

130. Buduneli N, Biyikolu B, Sherrabeh S, Lappin DF. Saliva concentrations of RANKL and osteoprotegerin in smoker versus non-smoker chronic periodontitis patients. *J Clin Periodontol*. 2008 Oct;35(10):846–52.
131. Gomes FIF, Aragão MGB, Barbosa FCB, Bezerra MM, de Paulo Teixeira Pinto V, Chaves HV. Inflammatory cytokines interleukin-1 β and tumour necrosis factor- α - novel biomarkers for the detection of periodontal diseases: a literature review. *J Oral Maxillofac Res* [Internet]. 2016 Jun [cited 2020 Feb 18]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4970502/>
132. Nakamura I, Jimi E. Regulation of osteoclast differentiation and function by interleukin-1. *Vitam Horm*. 2006;74:357–70.
133. Weinstein RS, Jilka RL, Michael Parfitt A, Manolagas SC. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids: potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest*. 1998 Jul;102(2):274–82.
134. Ma Y, Nyman JS, Tao H, Moss HH, Yang X, Elefteriou F. β 2-Adrenergic receptor signaling in osteoblasts contributes to the catabolic effect of glucocorticoids on bone. *Endocrinology* [Internet]. 2011 Apr [cited 2020 May 22]; Available from: <https://academic.oup.com/endo/article-lookup/doi/10.1210/en.2010-0881>
135. Yao W, Cheng Z, Busse C, Pham A, Nakamura MC, Lane NE. Glucocorticoid excess in mice results in early activation of osteoclastogenesis and adipogenesis and prolonged suppression of osteogenesis: a longitudinal study of gene expression in bone tissue from glucocorticoid-treated mice. *Arthritis Rheum*. 2008 Jun;58(6):1674–86.
136. Lane NE, Yao W, Balooch M, Nalla RK, Balooch G, Habelitz S, et al. Glucocorticoid-treated mice have localized changes in trabecular bone material properties and osteocyte lacunar size that are not observed in placebo-treated or estrogen-deficient mice. *J Bone Miner Res*. 2006 Mar;21(3):466–76.
137. Kiecolt-Glaser JK, Marucha PT, Mercado AM, Malarkey WB, Glaser R. Slowing of wound healing by psychological stress. *Lancet*. 1995 Nov;346(8984):1194–6.
138. Kiecolt-Glaser JK, Loving TJ, Stowell JR, Malarkey WB, Lemeshow S, Dickinson SL, et al. Hostile marital interactions, proinflammatory cytokine production, and wound healing. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2005 Dec [cited 2020 Apr 19]; Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/209153>
139. Kiecolt-Glaser JK, Page GG, Marucha PT, MacCallum RC, Glaser R. Psychological influences on surgical recovery: perspectives from psychoneuroimmunology. *Am Psychol*. 1998;53(11):1209–18.
140. Ebrecht M, Hextall J, Kirtley LG, Taylor A, Dyson M, Weinman J. Perceived stress and cortisol levels predict speed of wound healing in healthy male adults. *Psychoneuroendocrinology*. 2004 Jul;29(6):798–809.
141. Elter JR, White BA, Gaynes BN, Bader JD. Relationship of clinical depression to periodontal treatment outcome. *J Periodontol* [Internet]. 2002 Apr [cited 2020 Mar 29]; Available from:

<https://aap.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1902/jop.2002.73.4.441>

142. Zhao YJ, Li Q, Cheng BX, Zhang M, Chen YJ. Psychological stress delays periodontitis healing in rats: the involvement of basic fibroblast growth factor. *Mediators Inflamm.* 2012;2012:732902.
143. Bakri I, Douglas CWI, Rawlinson A. The effects of stress on periodontal treatment: a longitudinal investigation using clinical and biological markers. *J Clin Periodontol* [Internet]. 2013 Oct [cited 2019 Oct 3]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/jcpe.12142>
144. Ghallab NA. Diagnostic potential and future directions of biomarkers in gingival crevicular fluid and saliva of periodontal diseases: review of the current evidence. *Arch Oral Biol* [Internet]. 2018 Oct; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003996917304053>
145. Atkinson AJ, Colburn WA, DeGruttola VG, DeMets DL, Downing GJ, Hoth DF, et al. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001 Jan;69(3):89–95.
146. Sudhanshu A, Sharma U, Vadiraja H, Rana R, Singhal R. Impact of yoga on periodontal disease and stress management. *Int J Yoga.* 2017;10(3):121.
147. Bishop SR, Lau M, Shapiro S, Carlson L, Anderson ND, Carmody J, et al. Mindfulness: a proposed operational definition. *Clin Psychol Sci Pract.* 2006 May;11(3):230–41.
148. Ng TKS, Fam J, Feng L, Cheah IKM, Tan CTY, Nur F, et al. Mindfulness improves inflammatory biomarker levels in older adults with mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *Transl Psychiatry.* 2020 Dec;10(1):21.
149. Hofmann SG, Sawyer AT, Witt AA, Oh D. The effect of mindfulness-based therapy on anxiety and depression: a meta-analytic review. *J Consult Clin Psychol.* 2010 Apr;78(2):169–83.
150. Elkins GR, Barabasz AF, Council JR, Spiegel D. Advancing research and practice: the revised APA division 30 definition of hypnosis. *Int J Clin Exp Hypn.* 2015 Jan;63(1):1–9.
151. Fisch S, Brinkhaus B, Teut M. Hypnosis in patients with perceived stress - a systematic review. *BMC Complement Altern Med.* 2017;17(1):1–12.
152. Kekecs Z, Szekely A, Varga K. Alterations in electrodermal activity and cardiac parasympathetic tone during hypnosis. *Psychophysiology.* 2016 Feb;53(2):268–77.
153. Chen L, Liu B. Relationships between stree granules, oxidative stress, and neurodegenerative diseases. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;1809592.
154. Fusco N, Bernard F, Roelants F, Watremez C, Musellec H, Laviolle B, et al. Hypnosis and communication reduce pain and anxiety in peripheral intravenous cannulation: effect of language and confusion on pain during peripheral intravenous catheterization (KTHYPE), a multicentre randomised trial. *Br J Anaesth.* 2020 Mar;124(3):292–8.
155. Untas A, Chauveau P, Dupré-Goudable C, Kolko A, Lakdja F, Cazenave N. The effects of hypnosis on anxiety, depression, fatigue, and sleepiness in people undergoing hemodialysis: a clinical report. *Int J Clin Exp Hypn.* 2013 Oct;61(4):475–83.

156. Barabasz A, Higley L, Christensen C, Barabasz M. Efficacy of hypnosis in the treatment of human papillomavirus (HPV) in women: rural and urban samples. *Int J Clin Exp Hypn.* 2010 Jan;58(1):102–21.

Table des figures

Figure 1. Différences cliniques entre le parodonte sain (à gauche) et la maladie parodontale (à droite : gingivite et parodontite) https://www.frontiersin.org/files/Articles/250879/fimmu-08-00139-HTML/image_m/fimmu-08-00139-g001.jpg	15
Figure 2 - Gingivite Ulcéro-Nécrotique Aiguë (15).....	16
Figure 3 - Le sulcus gingival est un lieu propice à l'analyse des maladies parodontales par l'analyse du GCF (19). On y trouve de nombreuses cellules et molécules qui régulent l'homéostasie tissulaire.....	18
Figure 4 – A l'échelle cellulaire, le stress génère des DAMPs qui enclenchent les mécanismes de la réponse inflammatoire, de la même manière que des PAMPs bactériens ou viraux (20).	19
Figure 5 - Différenciation des cellules T helpers en fonction de leur activation.	22
Figure 6 – Synthèse des mécanismes immunitaires et inflammatoires conduisant à la destruction parodontale.	23
Figure 7 - Schématisation de l'axe hormonal du stress chronique.....	25
Figure 8 – Modélisation des trois phases du SGA d'après les travaux de Hans Selye (37). Sur cette figure nous avons schématisé l'évolution des capacités disponibles de l'organisme (= énergie/ressources) en fonction de la durée d'exposition au stress.....	26
Figure 9 - "Perceived Stress Scale" d'après Cohen & Williamson (43).....	27
Figure 10 - La résistance du récepteur au cortisol en situation de stress chronique favorise l'inflammation.	33
Figure 11 - Evaluation du taux de cortisol salivaire en fonction du stress et de la présence de parodontite chronique d'après une étude de d'Obulareddy et al (65).....	34
Figure 12 - Evaluation des taux de cortisol et de DHEA dans la salive et le fluide gingival d'après une étude de Cakmak et al (12).....	37
Figure 13 - Effets de la noradrénaline sur les cellules immunitaires (76).....	38
Figure 14 – Résultats concernant la mesure des paramètres du stress oxydatif dans les 2 groupes de parodontites. D'après Acquier et al (13)	41
Figure 15 - Résultats concernant les relations entre les paramètres du stress oxydatif et les paramètres cliniques d'après Acquier et al (13). Seule l'association entre les TBARs et les paramètres cliniques dans le groupe CP est non significative.....	42
Figure 16 - Illustration des liens entre le stress chronique, la dépression, le système immunitaire et le microbiote intestinal d'après les travaux de Cruz-Pereira et al (101).....	45
Figure 17 - Schématisation du concept de charge allostatique (61).....	46
Figure 18 - L'action des cytokines aux différents stades du stress chronique (i, ii, iii) d'après Tian et al (121). Sur le long terme, on obtient un état pro-inflammatoire qui favorise la parodontite.	53
Figure 19 - Impact du stress chronique sur le remodelage osseux d'après Decker, Askar et al (66).	57
Figure 20 - Synthèse des mécanismes reliant le stress chronique aux maladies parodontales	59

CHAKOR (Lynda). – Relations entre le stress chronique et la maladie parodontale.
- 52 f. ; ill. ; tabl ; 156 ref. ; 30 cm (Thèse : Chir. Dent. ; Nantes ; 2020)

RÉSUMÉ :

Les parodontites font partie des maladies les plus répandues dans le monde et sont la première cause de perte dentaire dans les pays industrialisés. Ce sont des maladies inflammatoires chroniques non transmissibles associées à un déséquilibre du microbiote buccal. Ce microbiote correspond aux bactéries retrouvées dans le biofilm communément appelé plaque dentaire. Ce microbiote entraîne une inflammation au niveau de la gencive c'est la gingivite, puis si elle s'étend au parodonte profond (tissu conjonctif et osseux) elle devient la parodontite. L'inflammation est nécessaire à l'élimination des bactéries, mais si elle est excessive ou persiste après le traitement, elle peut être délétère pour les tissus. Des facteurs favorisants, comme l'état de stress émotionnel chronique du patient, participent aussi à l'évolution de la maladie et perturbent la cicatrisation après traitement, en agissant sur la réponse inflammatoire et par conséquent sur le microbiote. Les mécanismes qui entrent en jeu sont complexes et ne sont pas encore complètement connus.

Ce travail de thèse est une revue de la littérature dont le but principal est d'explorer ces mécanismes. Nous évoquerons les effets pro et anti-inflammatoires de l'axe hormonal du stress, son rôle dans l'apparition du stress oxydatif, les liens entre stress microbiote oral et intestinal, ainsi que le concept de charge allostatique en lien avec l'apparition ou l'aggravation d'une maladie parodontale. La compréhension de ces mécanismes est un départ important pour faire évoluer la prise en charge des patients atteints de parodontite en prenant plus en compte leur état psychologique.

RUBRIQUE DE CLASSEMENT : Parodontologie

MOTS CLÉS MESH :

Parodontite : Periodontitis
Stress Psychologique : Stress, Psychological
Inflammation : Inflammation
Stress oxydatif : Oxidative stress
Microbiote : Microbiota

JURY :

Président : Professeur SOUEIDAN A.
Directrice : Docteur RENARD E.
Assesseur : Docteur ENKEL B.
Assesseur : ROBIN F.

ADRESSE DE L'AUTEUR :

4 rue des lotiers – 37360 Semblançay
Lynda.chakor@outlook.fr