



**HAL**  
open science

# Hormones gonadiques et douleur : rôle spécifique dans la stomatodynie

Natacha Martinsky

► **To cite this version:**

Natacha Martinsky. Hormones gonadiques et douleur : rôle spécifique dans la stomatodynie. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. dumas-02080371

**HAL Id: dumas-02080371**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02080371>**

Submitted on 26 Mar 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

**UNIVERSITE PARIS DIDEROT - PARIS 7**

**FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE**

5, Rue Garancière 75006 PARIS

Année 2017

Thèse N°: 5155

N° attribué par la bibliothèque : 2017PA07G058

**THESE pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR  
en CHIRURGIE DENTAIRE**

présentée et soutenue publiquement le 7 décembre 2017

par **MARTINSKY Natacha**

**HORMONES GONADIQUES ET DOULEUR :  
ROLE SPECIFIQUE DANS LA STOMATODYNIE**

Directeur de thèse : **M. le Professeur Yves BOUCHER**

**JURY**

M. le Professeur Yves BOUCHER	Président
M. le Professeur Vianney DESCROIX	Assesseur
M. le Docteur Rufino FELIZARDO	Assesseur
Mme le Professeur Laurence JORDAN	Assesseur
M. le Docteur Jean-Raphaël NEFUSSI	Assesseur



# UNIVERSITE PARIS DIDEROT - PARIS 7

Présidente de l'Université :

Mme la Professeure Christine CLERICI

Doyenne de l'U.F.R. d'Odontologie :

Mme la Professeure Ariane BERDAL

Directrice Générale des Services :

Madame Pascale SAINT-CYR

---

## JURY

M. le Professeur Yves BOUCHER

Président

M. le Professeur Vianney DESCROIX

Assesseur

M. le Docteur Rufino FELIZARDO

Assesseur

Mme le Professeur Laurence JORDAN

Assesseur

M. le Docteur Jean-Raphaël NEFUSSI

Assesseur



**M. le Professeur Yves BOUCHER**

Docteur en Chirurgie Dentaire  
Diplôme de Doctorat  
Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

*Pour l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de diriger cette thèse, veuillez recevoir ici l'expression de mes remerciements les plus sincères et de mon profond respect. Merci pour la bienveillance avec laquelle vous m'avez guidée et conseillée, ainsi que pour votre patience et votre disponibilité.*

**M. le Docteur Vianney DESCROIX**

Docteur en Chirurgie Dentaire  
Docteur en Pharmacie  
Diplôme de Doctorat  
Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier

*Pour l'honneur de vous voir siéger au sein de ce jury, soyez assuré de ma reconnaissance la plus sincère.*

**M. le Docteur Rufino FELIZARDO**

Docteur en Chirurgie Dentaire  
Diplôme de Doctorat  
Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier

*Pour l'honneur de vous voir siéger au sein de ce jury, je vous prie de trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.*

**Mme le Professeur Laurence JORDAN**

Docteur en Chirurgie Dentaire  
Diplôme de Doctorat  
Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

*Pour l'honneur que vous me faites en prenant part au jury de cette thèse, je vous prie de trouver ici l'expression de ma gratitude et mes sincères remerciements.*

**M. le Docteur Jean-Raphaël NEFUSSI**

Docteur en Chirurgie Dentaire  
Docteur en Sciences Odontologiques  
Diplôme d'Etat en Odontologie  
Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier

*Pour l'honneur de vous voir siéger au sein de ce jury, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.*



## **TABLE DES MATIERES**

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>3</b>
<b>I. Implication des hormones gonadiques dans la modulation de la douleur neuropathique .....</b>	<b>4</b>
<b>1.1. La douleur.....</b>	<b>4</b>
1.1.1. Données générales.....	4
1.1.2. Neurobiologie de la douleur.....	4
1.1.3. Classification des douleurs.....	6
<b>1.2. Les hormones gonadiques.....</b>	<b>8</b>
1.2.1. Synthèse des hormones gonadiques.....	8
1.2.2. Intracrinologie .....	10
<b>1.3. Rôle des hormones dans la perception de la douleur .....</b>	<b>12</b>
1.3.1. Epidémiologie.....	13
1.3.2. Physiopathogénie.....	13
<b>II. Application à une douleur orofaciale spécifique : la stomatodynie.....</b>	<b>23</b>
<b>2.1. Données générales sur les stomatodynies .....</b>	<b>23</b>
2.1.1. Définition et caractéristiques .....	23
2.1.2. Symptomatologie des SI .....	24
<b>2.2. Etiopathogénie et rôle spécifique des hormones sur la stomatodynie .....</b>	<b>25</b>
2.2.1. Troubles du système nerveux .....	26
2.2.2. Troubles psychogènes .....	27
2.2.3. Troubles hormonaux .....	27
<b>2.3. Etude des traitements hormonaux de substitution .....</b>	<b>32</b>
2.3.1. Données générales sur les traitements hormonaux de substitution et les stomatodynies .....	32
2.3.2. Etudes disponibles relatives à la stomatodynie .....	35
2.3.3. Efficacité des traitements hormonaux sur les stomatodynies : synthèse .....	42
<b>2.4. Effets indésirables des THS .....</b>	<b>44</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>47</b>
<b>TABLE DES ILLUSTRATIONS .....</b>	<b>48</b>
<b>TABLEAUX .....</b>	<b>49</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>50</b>





## INTRODUCTION

La douleur chronique est une des principales causes de consultation et d'invalidité. Sa représentation épidémiologique présente une différence de genre. En effet, les femmes sont généralement plus affectées et une différence de perception de la douleur entre les deux sexes existe. De nombreux facteurs permettent de rendre compte de ces différences et parmi ceux-ci, nous nous sommes intéressés aux hormones gonadiques.

Les hormones gonadiques jouent un rôle important non seulement dans la reproduction et la différenciation mais également dans la thermorégulation, la survie neuronale et la modulation de la perception de stimuli somato-sensoriels. De nombreuses études ont démontré leur rôle spécifique dans la modulation et la transmission de la douleur.

Le taux de ces hormones varie au cours de la vie chez la femme. Elles diminuent de façon importante et non réversible lors de la ménopause, ce qui entraîne des modifications orales, trophiques et sensitives. Les stomatodynies ou burning mouth syndrome (BMS) sont par exemple des douleurs chroniques qui affectent le plus souvent les femmes subissant des changements hormonaux et/ou psychologiques lors de la ménopause. Leur étiopathogénie est complexe et plusieurs facteurs semblent intervenir. La chute du taux d'hormones ovariennes est un facteur important dont le rôle nécessite d'être approfondi dans le but de mieux comprendre l'affection pour laquelle aucun traitement n'est complètement satisfaisant.

Le but de cette thèse est de répondre aux questions suivantes : quels rôles jouent les hormones gonadiques dans la modulation des douleurs neuropathiques auxquelles semble appartenir la stomatodynie ? Un traitement de substitution hormonal peut-il être envisagé dans le traitement des stomatodynies ?

Dans un premier temps, nous chercherons à établir un lien entre les hormones gonadiques et les douleurs, avec une attention particulière aux douleurs neuropathiques et faciales, en rappelant les mécanismes de la douleur, et la synthèse et le mode d'action des hormones ovariennes. Puis, nous examinerons le rôle spécifique de ces hormones dans l'étiopathogénie des stomatodynies. Enfin, nous étudierons les effets des traitements hormonaux de substitution (THS) et leur rôle possible dans le traitement des stomatodynies.



# **I. Implication des hormones gonadiques dans la modulation de la douleur neuropathique**

## **1.1. La douleur**

### **1.1.1. Données générales**

La douleur est définie par l'IASP (International Association for the Study of Pain) en 1994 comme une « expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à une lésion réelle ou potentielle des tissus, ou décrite en termes d'une telle lésion » (Merskey 1994).

Il s'agit d'une expérience individuelle et pluridimensionnelle qui intègre de nombreux facteurs personnels comme les expériences personnelles, l'éducation, la culture, les états émotionnels etc.

Cette définition évite la liaison directe entre douleur et stimulus comme dans le concept du "signal d'alarme", décrit par Descartes et prend en compte un type lésionnel qui expliquerait un tableau clinique particulier ; elle permet également d'intégrer des douleurs aux mécanismes encore inconnus. Elle implique qu'une personne qui exprime une douleur ressentie comme physique doit être considérée comme ayant mal, même si aucune lésion n'a pu être mise en évidence.

Melzack distingue trois composantes à la douleur, supportée par des voies nerveuses spécifiques :

- une composante sensori-discriminative qui détermine le codage de la qualité, de l'intensité, de la durée et de la topographie du message douloureux ;
- une composante affective et motivationnelle. Les processus émotionnels associés à la perception sont à la base du ressenti désagréable ;
- une composante cognitive qui est l'ensemble des facteurs qui vont moduler la perception de la douleur.

### **1.1.2. Neurobiologie de la douleur**

Les voies de la douleur sont complexes et mal connues. Récemment, (Craig 2003) a proposé de considérer la douleur comme une émotion homéostatique, résultant de la stimulation de fibres nerveuses permettant de détecter les changements d'états homéostatiques corporels.

En effet, les fibres nerveuses Ad et C qui signalent l'état physiologique des différents tissus, se terminent monosynaptiquement dans la lame I de la corne dorsale spinale ou de son équivalent trigéminal, sur des neurones de projection connectés aux centres de régulation

homéostasiques du tronc cérébral et de l'encéphale. Des informations récentes permettent de reconsidérer le rôle des neurones de la couche 1 qui, outre leur rôle dans le codage de la douleur et la température, jouent un rôle plus général de signalement des variations homéostasiques, comme par exemple de l'activité musculaire. Ce système permet d'optimiser la gestion des ressources énergétiques du corps.

Les neurones de la couche 1 se projettent du côté controlatéral via le tractus spinothalamique sur deux sites thalamiques : la partie postérieure du noyau médian (VMpo) et la partie caudale ventrale du noyau dorsal médian (MDvc).

Le VMpo fournit une représentation sensorielle de l'état physiologique du corps au cortex intéroceptif à la partie dorsale de l'insula ainsi qu'une projection à la zone 3a du cortex sensorimoteur.

Le MDvc conduit l'influx dans le cortex cingulaire moteur limbique (Craig 2003).

L'insula joue un rôle primordial chez les primates dans la représentation homéostatique et la mise en perspective de ces informations avec les autres représentations sensorielles (audition, vue, goût, odorat), ainsi que dans la conscience de soi (Craig 2009).

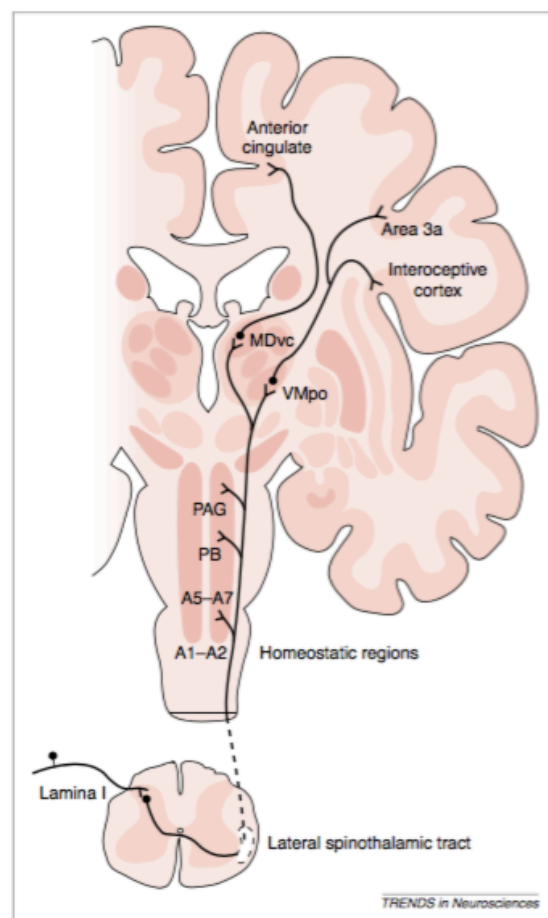


Figure 1. Afférences de la lamina I de la corne dorsale de la moelle spinale et projections centrales des neurones de second ordre sur les centres homéostatiques (Craig 2003).

Ainsi, la douleur chez l'homme peut être considérée comme une émotion homéostatique reflétant une condition défavorable du corps qui inclut des réponses autonomes et comportementales (Craig 2003).

### 1.1.3. Classification des douleurs

Il existe différents types de douleur, que l'on peut classer en fonction de leur étiologie, leur durée ou leur mécanisme.

#### 1.1.3.1. *Les douleurs nociceptives et inflammatoires*

Elles sont dues à des stimulations périphériques, persistantes et excessives et correspondent à la réponse des nocicepteurs suite à une lésion ou une inflammation tissulaire. La douleur est alors décrite comme une conséquence directe d'une lésion ou d'une maladie affectant le système somatosensoriel. Elles peuvent être profondes ou superficielles.

Ce type de douleur peut survenir dans un contexte de cancer mais également dans des contextes plus bénins comme la maladie arthrosique.

C'est notamment le cas des douleurs inflammatoires, résultant d'une stimulation chimique, ou des douleurs tumorales par compression mécanique (Pionchon and Melin 2011).

Le traitement de la cause est primordial. La douleur nociceptive répond aux traitements étiologique, antalgique et anesthésique.

#### 1.1.3.2. *Les douleurs psychogènes*

Elles sont en relation avec un problème psychologique avéré, sans lésions anatomiques. Elles sont rares et ne doivent pas être confondues avec les répercussions psychologiques (anxiété, dépression) des douleurs symptomatiques.

Une souffrance psychique peut s'exprimer par un vécu douloureux bien réel pour le malade. Le diagnostic doit être fondé sur une sémiologie positive, et non un diagnostic d'élimination (Pionchon and Melin 2011).

#### 1.1.3.3. *Les douleurs neuropathiques (DN)*

Ces douleurs ne sont pas liées à des stimuli et se différencient en cela des douleurs par excès de nociception.

En 2008, un groupe de travail de l'IASP spécialisé dans les DN a proposé une définition plus précise de la douleur neuropathique comme étant une « douleur résultant en tant que

conséquence directe d'une lésion ou d'une maladie affectant le système somatosensoriel » (Finnerup et al. 2016).

Il existe de nombreux types de DN, périphériques et centrales, qui résultent d'un dysfonctionnement des voies nerveuses de la douleur. Ces dysfonctionnements peuvent concerner les neurones excitateurs (douleur par hyperactivité) ou inhibiteurs (douleur par défaut d'inhibition).

Les DN sont d'origine multiple (post-lésionnelles, dysmétaboliques, toxiques, virales etc.) et accompagnées dans 80% des cas de paresthésies ou dysesthésies : sensations anormales de picotement, fourmillement, d'engourdissement ou de démangeaison (Martinez et al. 2010).

D'une manière générale, plus l'atteinte est centrale, plus la topographie douloureuse est étendue, et plus le traitement est aléatoire du fait de l'atteinte fréquente des systèmes endogènes de contrôle de la transmission nociceptive.

Différents symptômes douloureux sont présents :

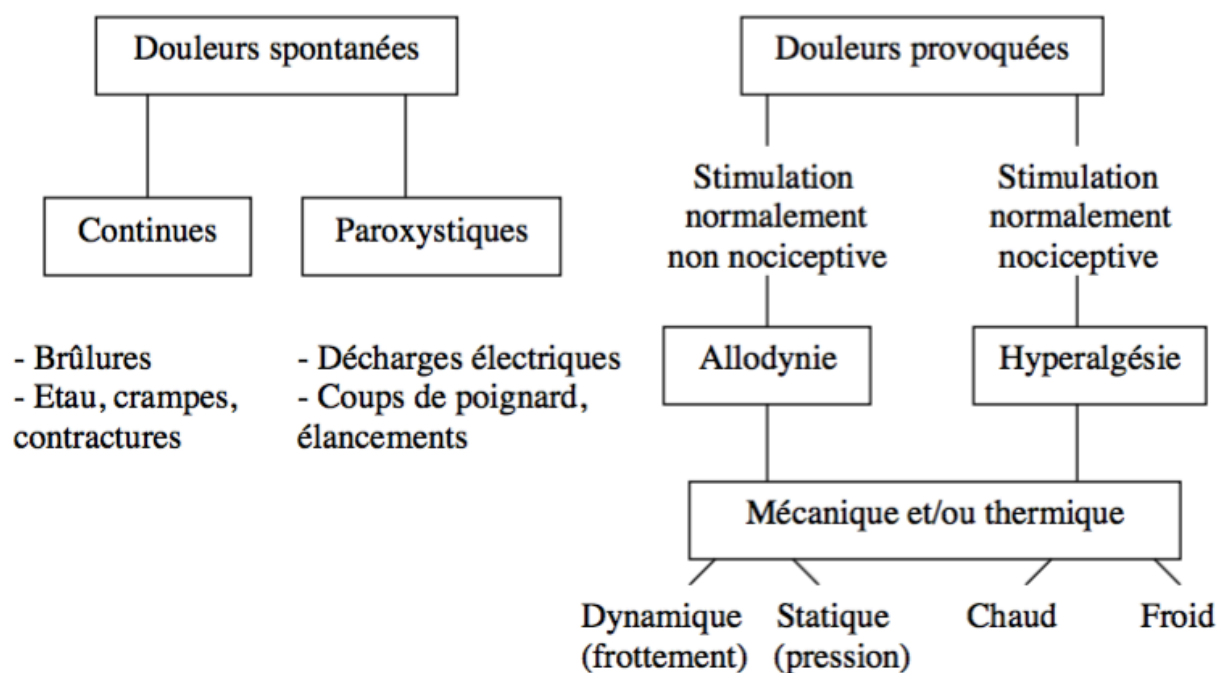


Tableau 1. Les différents symptômes associés aux douleurs neuropathiques (Attal 2005).

Des travaux récents incluent les stomatodynies dans les douleurs neuropathiques (Jääskeläinen and Woda 2017).

#### 1.1.3.4. *Les douleurs idiopathiques*

Ces douleurs incluent différents syndromes douloureux, tels que fibromyalgies, algies orofaciales atypiques, et céphalées de tension. Il s'agit de douleurs pour lesquelles le support organique lésionnel tissulaire ou nerveux n'est pas mis en évidence.

Leur origine fonctionnelle est suspectée et la composante psychologique existe sans pouvoir affirmer qu'elle constitue la cause.

Les mécanismes physiopathologiques sont par définition non élucidés. Egaleme nt dénommées odontalgies atypiques, algies faciales atypiques ou encore douleurs de dents fantômes, les douleurs idiopathiques sont encore mal caractérisées.

Le diagnostic de douleurs faciales idiopathiques persistantes consiste essentiellement en un diagnostic d'exclusion, fondé sur les renseignements obtenus des antécédents du patient, des examens clinique, radiologique et complémentaire (Klasser 2013). Du fait de l'incertitude relative à sa physiopathologie, la stomatodynie est parfois classée parmi ces douleurs (Pionchon and Melin 2011).

## 1.2. Les hormones gonadiques

### 1.2.1. Synthèse des hormones gonadiques

L'existence d'une hormone ovarienne a été suggérée dès le XIXe siècle, mais ce n'est qu'en 1923 qu'Allen et Doisy ont extrait une hormone oestrogénique ovarienne. Depuis, de nombreuses expériences ont montré que les œstrogènes ne sont pas des hormones gonadiques exclusivement féminines, mais des actrices fondamentales des mécanismes cellulaires, tant chez le mâle que chez la femelle.

Il existe trois types d'hormones sexuelles : les œstrogènes, la progestérone et les androgènes.

Les hormones sexuelles sont produites et sécrétées principalement par les gonades en réponse à la stimulation par la gonadotrophine. Elles peuvent également être synthétisées chez les primates par les glandes surrénales lors de l'activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, ou de novo par le cerveau, le tissu adipeux ou hépatique. En revanche chez les rongeurs, les gonades sont la seule source d'hormones sexuelles. Enfin, il existe une production locale d'hormones sexuelles dont les mécanismes sont décrits sous le terme d'intracrinologie.



### 1.2.1.1. Synthèse des œstrogènes dans les organes sexuels

Les œstrogènes appartiennent à la famille des hormones stéroïdiennes et ont donc comme précurseur le cholestérol. Ce dernier est converti en prégnénolone lors d'étapes intermédiaires. En fonction des récepteurs et des enzymes présents dans les cellules, différentes hormones sont produites (aldostérone, cortisone, œstradiol, testostérone...). L'androstènedione et la testostérone sont convertis en estrone et en œstradiol par le complexe enzymatique de l'aromatase mono oxygénase P450.

La principale source de  $17\beta$ -œstradiol se trouve dans les ovaires, mais l'aromatase se situe également dans les graisses, les muscles, les testicules et le cerveau.

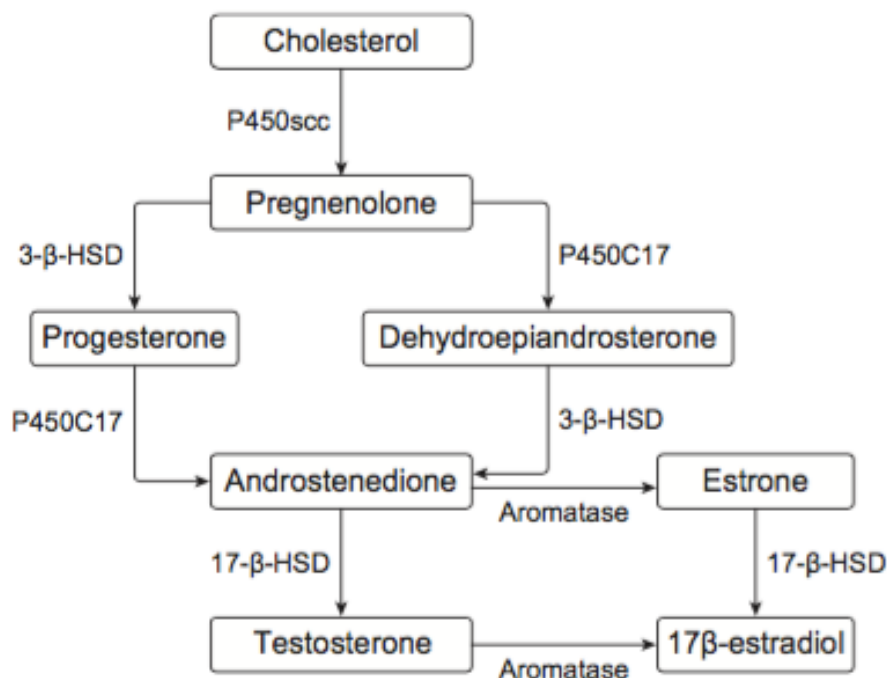


Tableau 2. Production des œstrogènes à partir du cholestérol (Amandusson and Blomqvist 2013).

### 1.2.1.2. Synthèse des œstrogènes cérébraux

Toutes les enzymes nécessaires à la conversion du cholestérol en œstrogènes sont présents dans le tissu cérébral ; le cerveau peut donc fonctionner comme un organe stéroïdien autonome (Micevych and Mermelstein 2008).

De plus, la testostérone et l'androstènedione pénètrent librement dans le cerveau où elles peuvent être alors converties en œstradiol et estrone par l'enzyme aromatase (Cornil et al. 2006).

L'aromatase est présente dans les terminaisons présynaptiques dans de nombreuses régions cérébrales, mais son taux y est plus faible que dans les autres tissus. Les œstrogènes, les androgènes et les stimuli neuronaux peuvent modifier ce taux localement. Ainsi dans le cerveau, des taux variables d'œstrogènes produits localement peuvent affecter instantanément la fonction neuronale (Amandusson and Blomqvist 2013).

Par ailleurs, le cerveau est un tissu riche en lipides qui peut servir de réservoir pour les œstrogènes liposolubles, libérés lentement par la suite.

### 1.2.2. Intracrinologie

Le terme intracrinologie est apparu en 1988 et décrit la biosynthèse des stéroïdes actifs dans les tissus périphériques cibles, ne diffusant qu'en très faible quantité dans l'espace extracellulaire et dans la circulation générale (Labrie 2015).

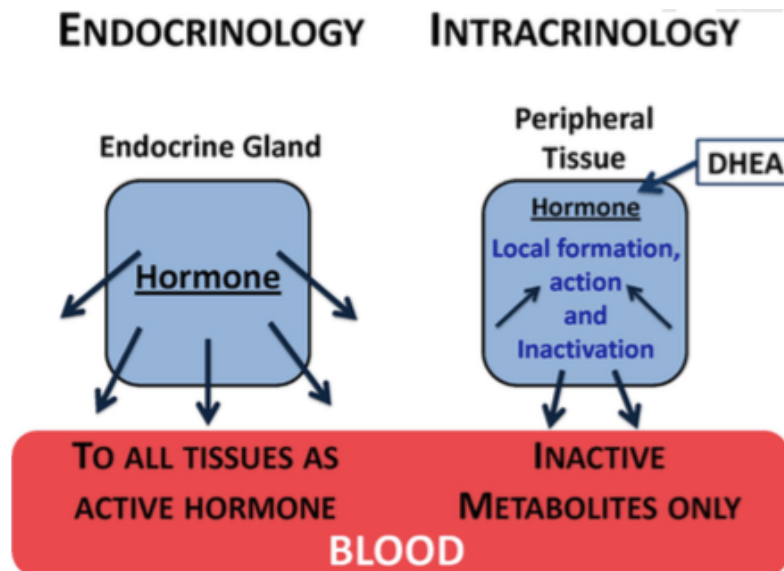


Figure 2. Comparaison entre endocrinologie et intracrinologie (Labrie 2015).

Les êtres humains et quelques autres primates, sont les seuls parmi les espèces animales à posséder des glandes surrénales sécrétant de grandes quantités de stéroïdes déshydroépiandrostérone (DHEA), à partir desquels se fait la production locale d'hormones.

Chaque tissu périphérique fabrique ses propres œstrogènes et androgènes pour son propre usage selon ses besoins spécifiques, à partir de précurseurs circulants.

En effet, tous les tissus, sauf l'endomètre, possèdent les enzymes intracrines nécessaires à la transformation de la DHEA en androgènes et/ou en œstrogènes, notamment l'aromatase.

Il est important de noter que ces œstrogènes et androgènes fabriqués dans les tissus sont inactivés localement avant d'être libérés.

Chaque type de cellule de chaque tissu possède un niveau d'expression spécifique des enzymes de synthèse et d'inactivation des stéroïdes, afin de répondre aux besoins locaux sans affecter les autres tissus de l'organisme.

A la ménopause, la sécrétion d'œstradiol par les ovaires cesse et la source exclusive de production d'hormones devient la DHEA. En effet, tous les œstrogènes et les androgènes sont fabriqués localement dans les tissus cibles périphériques selon les mécanismes physiologiques de l'intracrinologie, en transformant la DHEA en œstrogènes et/ou androgènes. Ils exercent alors leur action et sont inactivés intracellulairement sans libération biologique significative des stéroïdes sexuels actifs dans la circulation.

Cependant, le taux de DHEA circulants diminue à partir de l'âge de 20 ans, et à la ménopause se trouve diminué de près de 60%. Les taux de DHEA sont très variables selon les femmes.

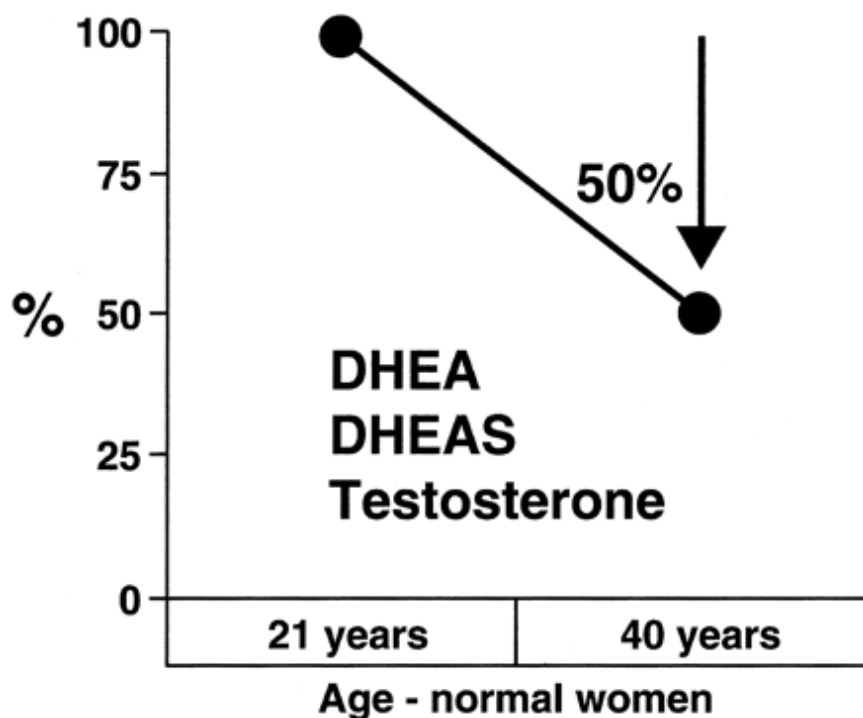


Figure 3. Diminution des taux de DHEA, DHEAS et Testostérone avec l'âge (Labrie et al. 2005).

Ainsi, à la ménopause, l'œstradiol sérique est maintenue à des concentrations faibles, évitant la stimulation de l'endomètre et diminuant le risque de cancer (Labrie 2015).

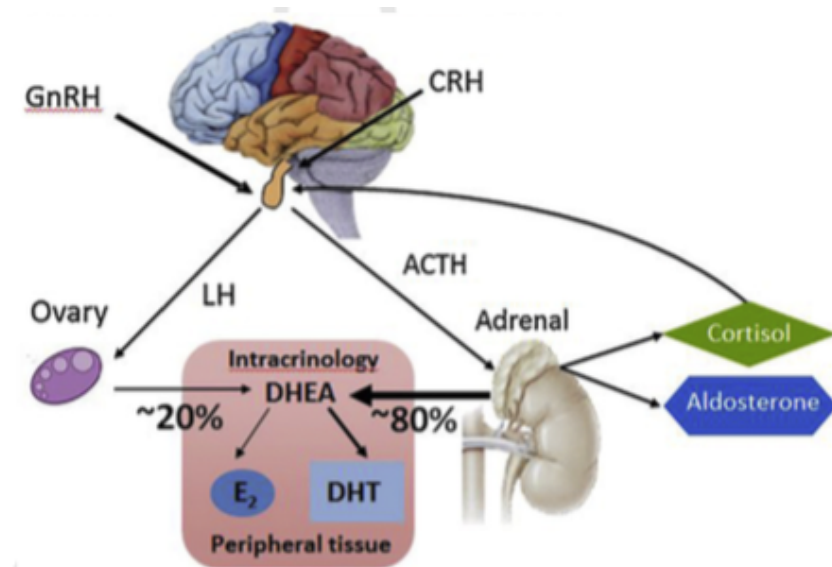


Figure 4. Représentation schématique de la DHEA comme source unique de stéroïdes sexuels après la ménopause (Labrie et al. 2011).

La source majeure de synthèse de stéroïdes sexuels est la DHEA. Environ 80% de la DHEA circulantes sont d'origine surrénalienne et 20% sont libérées par l'ovaire.

En conséquence, après la ménopause, tous les œstrogènes et tous les androgènes sont fabriqués localement à partir de la DHEA dans les tissus cibles périphériques par les mécanismes de l'intracrinologie. La quantité de stéroïdes sexuels fabriqués dépend du taux des précurseurs circulants et du niveau d'enzymes exprimées spécifiquement dans chaque cellule de chaque tissu.

Après la ménopause, alors que la concentration d'œstradiol sérique est faible et que les taux de précurseurs hormonaux comme la DHEA ont drastiquement diminué, le bon fonctionnement des tissus nécessite toujours des concentrations physiologiques intracellulaires d'œstrogènes.

### 1.3. Rôle des hormones dans la perception de la douleur

Les hormones gonadiques jouent un rôle biologique de premier plan non seulement pour la reproduction et la différenciation sexuelle, mais également pour la thermorégulation, la mémoire, la survie neuronale, la perception de stimuli somatosensoriels et de nombreuses autres fonctions.

La douleur est également concernée et de nombreuses études animales et humaines ont tenté de démontrer le lien entre les hormones et les douleurs.

### 1.3.1. Epidémiologie

L'expérience de la douleur est différente en fonction des patients et est influencée par les facteurs neurobiologiques, hormonaux et psychologiques.

De nombreuses études épidémiologiques ont démontré que les hommes et les femmes percevaient la douleur différemment (Rosen et al. 2017), et que les femmes sont surreprésentées parmi les patients souffrant de douleurs chroniques (Mogil 2012).

Un certain nombre de syndromes entraînant des douleurs chroniques n'affectent que les femmes (par exemple l'endométriose ou les douleurs menstruelles).

De plus, la prévalence des douleurs chroniques est plus importante d'environ 6 % chez les femmes que chez les hommes, notamment les douleurs d'origine musculo-squelettique, viscérale ou idiopathiques, telles que les fibromyalgies, les troubles de l'articulation temporo-mandibulaire ou encore les migraines (Rosen et al. 2017).

Les femmes ont par ailleurs des seuils de douleur inférieurs à ceux des hommes (Maurer et al. 2016).

Plusieurs études ont également démontré que les femmes présentent une plus grande sensibilité et seraient moins tolérantes à la douleur que les hommes. Elles sont également à la recherche d'un traitement pour soulager la douleur plus fréquemment que les hommes (Rosen et al. 2017)(Mogil 2012).

Les mécanismes responsables de ces différences n'ont pas encore été clairement mis en évidence, mais pourraient être en partie dus à l'action des hormones sexuelles.

### 1.3.2. Physiopathogénie

#### *1.3.2.1. Mode d'action cellulaire des hormones ovariennes*

L'action des œstrogènes s'exerce via deux voies différentes : la voie génomique qui consiste en la liaison avec les récepteurs aux œstrogènes (ER), et la voie non génomique, qui consiste en l'entrée d'œstrogènes à l'intérieur de la cellule par simple diffusion passive, les œstrogènes étant liposolubles.

Dans la **voie non génomique**, les œstrogènes se fixent sur des récepteurs membranaires, qui activent secondairement des voies intracellulaires, des canaux ioniques et d'autres récepteurs membranaires.

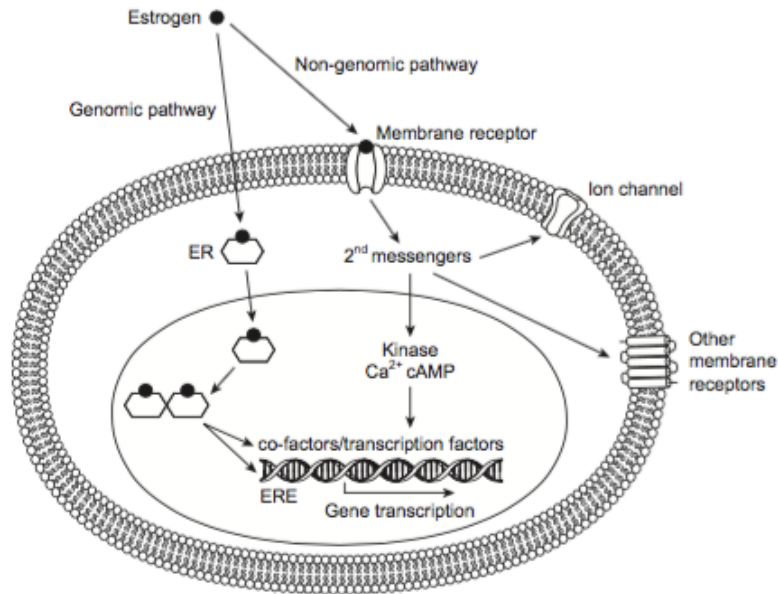


Figure 5. Mécanismes cellulaires de l'action des œstrogènes (Amandusson and Blomqvist 2013).

Cette voie non génomique provoque secondairement l'activation de la MAP kinase qui active des facteurs de transcription ayant donc un effet sur le génome.

La **voie génomique** fait intervenir différents mécanismes.

L'œstradiol (E2) se lie aux ER intracellulaires permettant la modulation de la transcription de l'ARNm par l'interaction avec les ERE (éléments de réponse aux œstrogènes) et différents co-régulateurs (Figure 6).

L'œstradiol peut aussi se lier aux ER membranaires entraînant les modulations des canaux ioniques, des autres récepteurs transmembranaires et la transcription.

Par ailleurs, la testostérone peut être convertie en œstradiol par l'aromatase présente dans les neurones de la corne dorsale. L'œstradiol produit peut alors agir par voie autocrine ou paracrine.

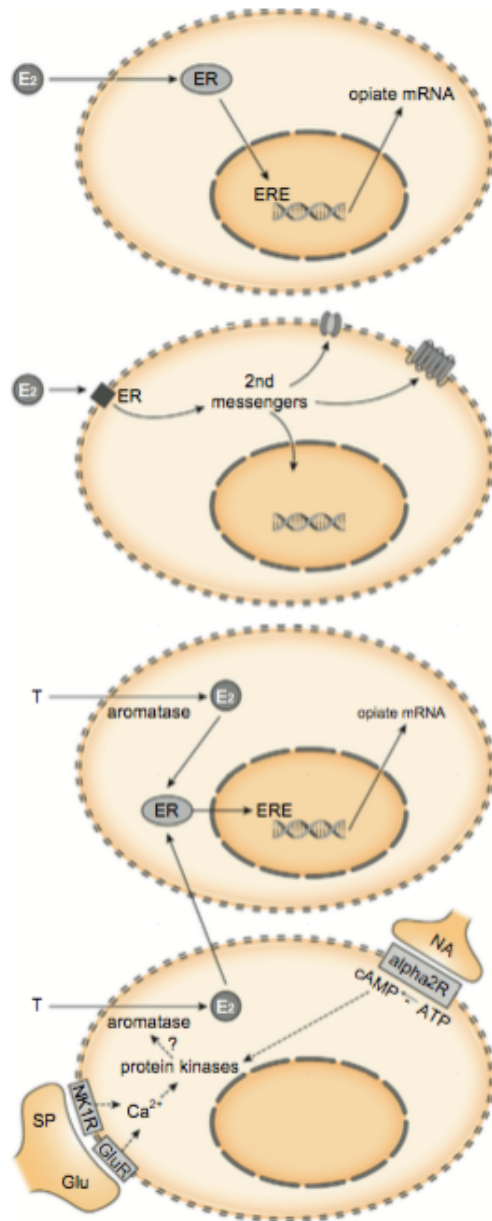


Figure 6. Mécanismes de modulation de la douleur par les œstrogènes au niveau de la corne dorsale de la moelle (Amandusson and Blomqvist 2013).

Il est important de noter que ces deux voies d'action des œstrogènes ne sont pas indépendantes, mais qu'elles interagissent pour modifier la fonction neuronale (Bereiter and Okamoto 2011).

- Récepteurs et interactions cellulaires

Les ER sont constitués de plusieurs domaines fonctionnels :

- Un domaine de liaison ADN qui reconnaît et lie des séquences spécifiques d'ADN pouvant induire une dimérisation ;
- Un domaine de liaison au ligand ;
- Un domaine NH2 terminal qui facilite l'activation de la transcription.

Quand l'ER n'est pas lié à son ligand, il se trouve dans le noyau ou dans le cytoplasme de la cellule et est stabilisé par un complexe de protéines qui l'entoure et masque le domaine de liaison.

Dans le noyau, l'ER se lie à des séquences spécifiques d'ADN : les éléments de réponses aux œstrogènes (ERE), qui se trouvent dans certains gènes comme Efp (estrogen-responsive finger protein) et COX7RP.

Après liaison aux séquences ADN, on observe une modification de la chromatine, une stimulation de la transcription, une activation des gènes de la transcription et donc une synthèse de protéines.

#### *1.3.2.2. Mécanismes spécifiques d'action des œstrogènes sur les neurones nociceptifs*

Les mécanismes d'action des hormones ovariennes sur le traitement des informations douloureuses ne sont pas encore complètement élucidés. Les hormones ovariennes semblent jouer un rôle à différents niveaux :

- Au niveau des fibres afférentes primaires : elles modulent le signal de transduction et la transmission nociceptive ;
- Au niveau de la moelle épinière : la densité des récepteurs d'œstrogènes (ER) varie en fonction du cycle et des changements du taux d'hormones ;
- Au niveau cérébral : de nombreux ER modulent la perception de la douleur ;
- Au niveau synaptique : les œstrogènes modulent la synthèse, la libération et la fixation aux récepteurs de neurotransmetteurs tels que la sérotonine, la dopamine, le GABA (Maurer et al. 2016).

Les récepteurs intracellulaires et membranaires auxquels les œstrogènes se lient sont présents dans les zones impliquées dans la transduction et la conduction de la douleur, tant dans le système nerveux central que périphérique.



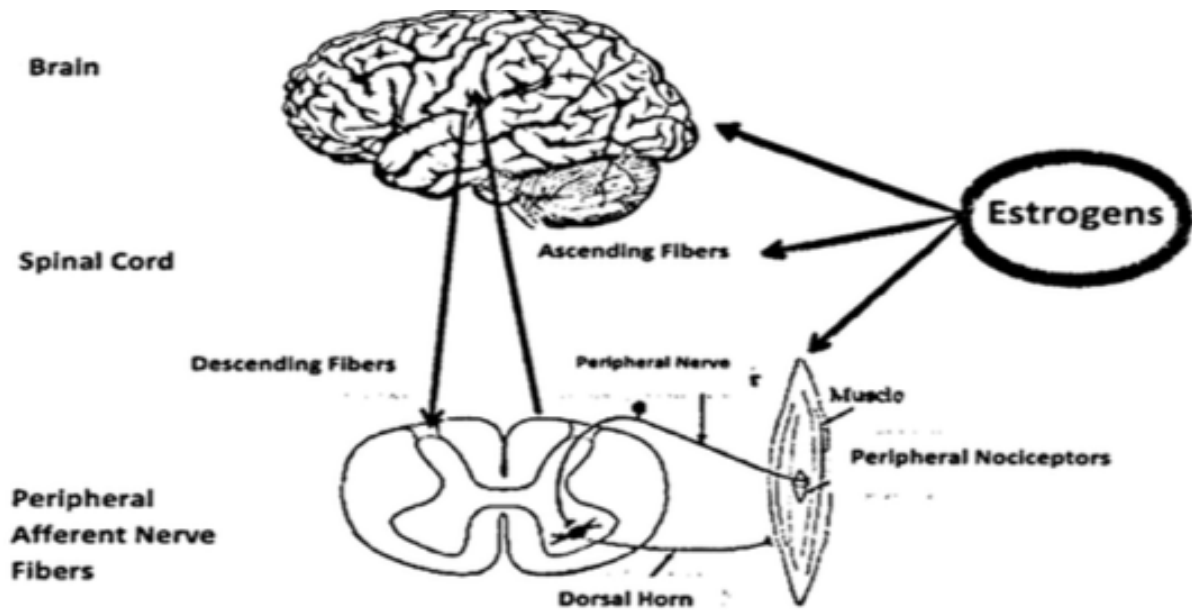


Figure 7. Schéma récapitulatif des zones potentielles d'action des œstrogènes sur la modulation de la douleur (Hassan et al. 2014).

Il existe 2 types de récepteurs :  $ER\alpha$  et  $ER\beta$ . Leur distribution corporelle est différente, comme l'est leur localisation dans le SNC.

De manière générale, ils sont présents dans les neurones, les cellules gliales et les cellules souches neuronales.

#### *Au niveau cérébral,*

les  $ER\alpha$  sont majoritaires dans l'hypothalamus ventromédial et peu présents dans le cortex et le cervelet où  $ER\beta$  est prédominant. On retrouve également  $ER\beta$  au niveau de l'amygdale et du thalamus. Dans l'aire préoptique, les deux récepteurs sont présents en quantité équivalente. Il est intéressant de noter que les taux de récepteurs varient en fonction du cycle menstruel.

La présence de ces récepteurs indique que les œstrogènes ont bien des actions non reproductives et ont des effets sur le développement de structures cérébrales.

#### *Au niveau spinal et trigéminal,*

les neurones qui expriment  $ER\alpha$  se situent majoritairement au niveau de la corne dorsale de la moelle, au site de terminaison des afférences nociceptives, ce qui suggère fortement leur implication dans la modulation de la douleur et ce d'autant qu'une proportion importante de neurones nociceptifs immunositifs pour  $ER\alpha$  sont également positifs pour la proenképhaline, précurseur des enképhalines dont le rôle d'inhibition des messages nociceptifs a été largement démontré (Amandusson and Blomqvist 2013). De plus, un antagoniste sélectif des récepteurs  $ER\alpha$  facilite la transmission du glutamate à la couche 2 en réponse à la stimulation des fibres  $A\delta$  et C (Zhong et al. 2010), ce qui suggère que les œstrogènes endogènes peuvent réduire la transmission de glutamate en activant les  $ER\alpha$  dans la corne dorsale spinale et ainsi inhiber le message nociceptif.

ER $\alpha$  joue donc un rôle antinociceptif, alors que ER $\beta$  est pronociceptif (Amandusson and Blomqvist 2013).

Les œstrogènes peuvent exercer leur action avec ou sans liaison à des récepteurs spécifiques. Cependant, ces récepteurs sont la clé de la compréhension des mécanismes d'action dans la modulation de la douleur et expliquent l'action génomique des œstrogènes (Micevych and Mermelstein 2008).

De nombreuses études ont démontré une action des œstrogènes sur différents systèmes (figure 8). La présence d'œstrogènes peut entraîner par exemple une hyperalgésie ou une allodynie via une action sur le système nerveux périphérique (PNS). Son action sur le système nerveux central (CNS) agit également sur la modulation des douleurs chroniques. Par ailleurs, les œstrogènes seraient également responsables de la présence et de la sévérité de certaines douleurs comme les migraines, les fibromyalgies, et les troubles de l'articulation temporo-mandibulaire, en modulant les systèmes squelettique, immunitaire et cardiovasculaire.

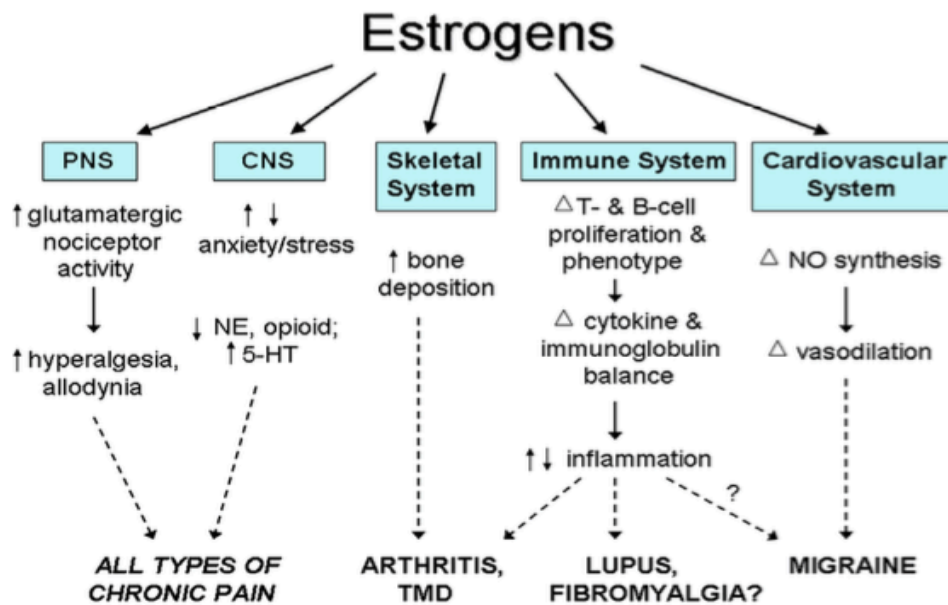


Figure 8. Mécanismes de modulation de la douleur par les œstrogènes (Craft 2007).

En ce qui concerne le système nerveux périphérique, les œstrogènes exercent leur action au niveau du ganglion trigéminéal. Plus particulièrement, l'action sur le canal sodique voltage dépendant Nav 1.7 est décrite dans plusieurs études.

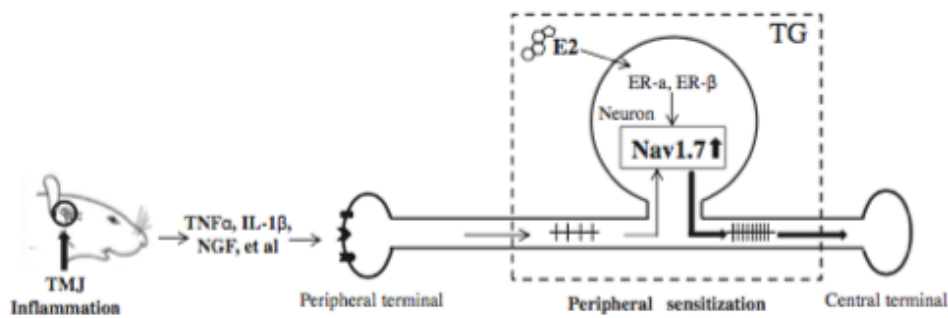


Figure 9. Modulation de l'activité neuronale d'origine inflammatoire par l'action des œstrogènes sur le canal Nav 1.7 dans le ganglion trigéminal (Bi et al. 2015).

L'inflammation de l'ATM entraîne l'expression de cytokines comme TNFalpha, NGF, IL-1beta. Ces cytokines agissent sur les terminaisons nerveuses, initient une impulsion, et induisent l'expression de Nav 1.7 dans le ganglion trigéminal (TG).

Les œstrogènes peuvent permettre la régulation de l'expression de Nav1.7, qui amplifie les stimuli dans les neurones, via les ERs  $\alpha$  et  $\beta$ , et ainsi aggraver l'hyperalgésie d'une ATM inflammatoire (Bi et al. 2015)..

Plusieurs tests ont été effectués pour déterminer au mieux l'action des hormones dans la perception et la transmission de la douleur. Ces tests sont réalisés sur des rats mâles et femelles et décrits dans de nombreux articles.

Différents tests mesurent les différences de réaction et de sensibilité à la douleur chez les mâles et les femelles dont les conclusions générales sont les suivantes:

- Les tests de stimulation électrique indiquent une sensibilité plus marquée chez les femelles que chez les mâles (Amandusson and Blomqvist 2013) ;
- Les tests de stimulation thermiques ne révèlent pas de différence significative selon le sexe ;
- Le test d'injection de formol, qui induit une réponse nociceptive biphasique incluant une première phase nociceptive de quelques minutes suivie d'une seconde phase inflammatoire de plus d'une heure, entraîne des réponses différentes chez les mâles et les femelles. En général, les mâles présentent significativement moins de réponses nociceptives que les femelles. Une fois gonadectomisés, les mâles et les femelles présentent les mêmes réponses (Gaumond and Marchand 2006).
- Le test d'injection de glutamate dans l'articulation temporo mandibulaire entraîne des réponses nociceptives plus importantes chez les femelles (Cairns 2007).

Le résultat de ces tests est par ailleurs affecté par le stade du cycle hormonal et le taux d'œstrogènes correspondants. La réactivité viscérale à la douleur et la sensibilité des neurones trigéminaux augmentent par exemple en phase de proestrus (Cairns 2007).

L'ovariectomie, qui entraîne une diminution à long terme du taux d'hormones induit également :

- une réponse plus forte aux tests au formol, aux stimuli électriques et mécaniques (Amandusson and Blomqvist 2013) ;
- des modifications des comportements nociceptifs, avec augmentation des réactions aversives;
- une augmentation du taux de récepteurs aux œstrogènes au niveau de la couche 2 de la moelle dorsale et de son équivalent trigéminal (Pajot et al. 2003).

Cependant, outre le taux d'œstradiol, d'autres facteurs sont importants dans la modulation de la douleur, tels que le stress, et les antécédents traumatiques (Traub et al. 2014).

En conclusion, de nombreuses études indiquent un lien entre la perception de la douleur et le sexe, et confirment le rôle essentiel des hormones gonadiques dans la modulation de la douleur, par une action à différents niveaux des voies nociceptives. La présence des récepteurs aux œstrogènes dans les cellules nociceptives témoigne de leur capacité modulatrice. Cependant, les résultats des études, parfois contradictoires, soulignent la complexité des mécanismes mis en jeu et rendent difficiles à la fois l'extrapolation des données animales à l'homme et l'établissement de protocoles thérapeutiques.

#### *1.3.2.3. Analyse des études humaines mettant en évidence le rôle des hormones dans la perception de la douleur*

Plusieurs études humaines ont également été réalisées dans le but de comprendre l'action des œstrogènes sur la douleur.

Tout d'abord, les études de prévalence des douleurs chroniques ont montré que ces douleurs sont plus importantes chez les femmes que chez les hommes, notamment pour les fibromyalgies, migraines, troubles de l'ATM. Ces symptômes fluctuent en fonction du cycle menstruel et augmentent sensiblement à la ménopause.

Une augmentation de la prévalence des douleurs chroniques orofaciales, comme la stomatodynie, est observée chez les femmes ménopausées ou les femmes présentant une déficience hormonale (Maurer et al. 2016).

Des études sur la prévalence des troubles de l'ATM ont montré que le taux de prévalence féminin : masculin est de près de 2 :1 dans la population générale, alors qu'il peut dépasser 8 :1 dans les populations cliniques (Bereiter and Okamoto 2011).

Study	Study type	N	Female:male
Gesch <i>et al.</i> , (2004)	P	4289	2.4
Goncalves <i>et al.</i> , (2010)	P	1230	2.1
Isong <i>et al.</i> , (2008)	P	30978	2.3
Lipton <i>et al.</i> , (1993)	P	42370	2.1
Rauhala <i>et al.</i> , (2000)	P	1371	1.3
Rutkiewicz <i>et al.</i> , (2006)	P	6335	2.1
Bush <i>et al.</i> , (1993)	C	165	5.2
Davis <i>et al.</i> , (2010)	C	251	8.7
Manfredini <i>et al.</i> , (2006)	C	144	4.3
List and Dworkin (1996)	C	343	3.8
Rammelsberg <i>et al.</i> , (2003)	C	235	3.7

C = clinic data; P = population or community-derived data.

Tableau 3. Taux de prévalence selon le genre dans les dysfonctions de l'articulation temporo-mandibulaire (Bereiter and Okamoto 2011).

La perception de la douleur a été testée de différentes façons avec globalement les résultats suivants :

- Les stimulations thermiques (chaleur nocive sur l'avant-bras) sont plus douloureuses chez les femmes et s'accompagnent d'une activation plus intense dans le thalamus et l'insula antérieure (Amandusson and Blomqvist 2013) ;
- L'injection de glutamate au niveau des ATM et des masséters entraîne une sensibilité plus importante chez les femmes (Craft 2007) ;
- Les tests de sommation spatiale destinés à vérifier l'hypothèse d'un déficit des systèmes inhibiteurs de la douleur par immersion séquentielle d'une surface de plus en plus grande (phase ascendante) ou de plus en plus petite (phase descendante) du bras dans l'eau froide à 12°C. La mesure de l'efficacité des contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs (CIDN) indique un déficit de ces contrôles chez les patientes atteintes de fibromyalgie qui suggère un effet modulateur des hormones gonadiques sur les mécanismes inhibiteurs de la douleur chez la femme. De même, certaines maladies dues à une déficience hormonale entraînent une déficience des mécanismes de freinage de la douleur (Gaumond and Marchand 2006).

Cette sensibilité aux tests semble par ailleurs accrue pendant la période de bas niveau œstrogénique (Amandusson and Blomqvist 2013).

De manière générale, on note une exacerbation des douleurs quand les taux d'œstrogènes chez les patients atteints de douleurs chroniques sont faibles et le phénomène est d'autant plus marqué que la diminution du taux d'œstrogènes est intense et rapide (Maurer et al. 2016).

Une revue de la littérature étudiant la douleur en fonction du cycle et du taux d'hormones dans les maladies chroniques, indique une augmentation de la sévérité de la douleur quand le taux d'œstrogènes est bas (Figure 10).

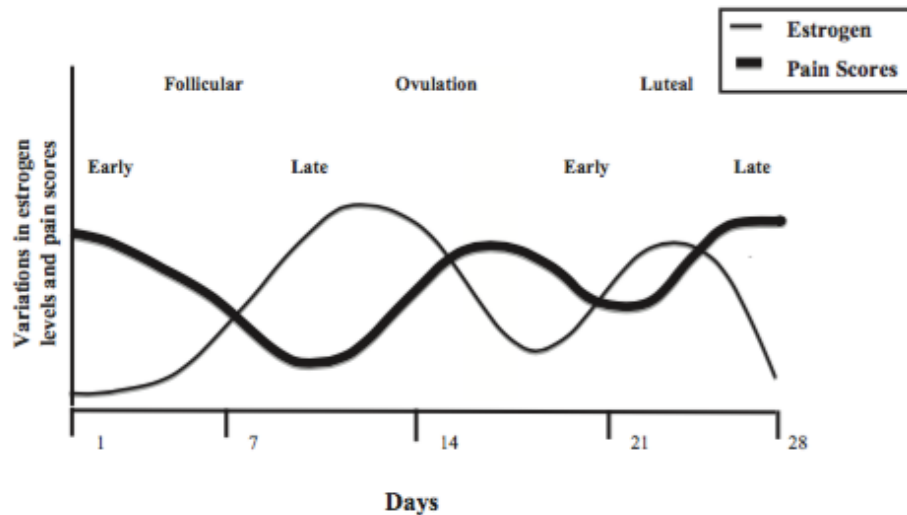


Figure 10. Résumé schématique des variations de l'intensité des douleurs et du taux d'œstrogènes circulant lors d'un cycle menstruel typique (Hassan et al. 2014).

En résumé, bien que le mode d'action des œstrogènes sur les voies de la douleur ne soit pas complètement bien compris et expliqué, les études mettent en évidence des différences de perception de la douleur entre les hommes et les femmes, et des sites d'action spécifiques des œstrogènes dans la modulation de la douleur.



## **II. Application à une douleur orofaciale spécifique : la stomatodynie**

### **2.1. Données générales sur les stomatodynies**

#### **2.1.1. Définition et caractéristiques**

Les stomatodynies peuvent être classées en deux types : idiopathiques (SI) et secondaires (SII) (Scala 2013).

La stomatodynie idiopathique ou burning mouth syndrome (BMS) est définie par l'IASP comme une sensation de brûlure intra orale chronique sans cause identifiable locale ou systémique ni lien à une maladie (IASP 2016).

L'international Headache Society (IHS) la définit comme une sensation de brûlure intraorale ou une dysesthésie, récurrente quotidienne pendant plus de 2 heures par jour pendant plus de 3 mois, sans lésion causale identifiée (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) 2013).

L'IHS pose ainsi les critères diagnostiques pour les SI :

- douleur orale ou dysesthésie, récurrente quotidiennement pendant plus de 2 heures par jour pendant plus de 3 mois, sans lésion causale évidente ;
- la douleur présente les deux caractéristiques suivantes : type de brûlure et ressentie superficiellement dans la muqueuse buccale ;
- la muqueuse buccale est d'apparence normale et l'examen clinique incluant des tests sensoriels est normal ;
- la douleur n'est pas mieux expliquée par un autre diagnostic ICHD-3

(Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) 2013).

Le diagnostic de SI est posé après exclusion des stomatodynies secondaires (Descroix et Boucher 2016) pour lesquelles une cause peut être identifiée : ulcérations, infections fongiques, lésions de types lichen ou tumorales, déficits hormonaux, maladies auto-immunes telles que le syndrome de Gougerot-Sjögren ou lupus érythémateux disséminé, anémies etc.



## 2.1.2. Symptomatologie des SI

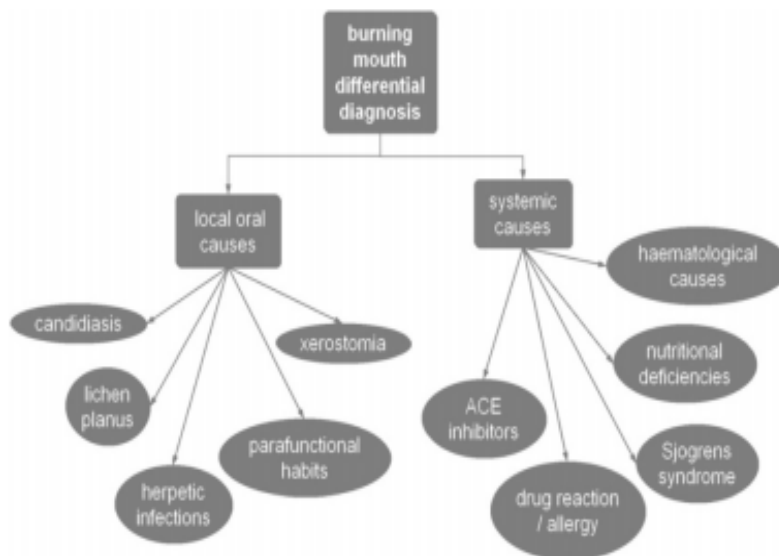


Figure 11. Diagnostic différentiel des stomatodynies (Zakrzewska 2013).

Les symptômes principaux des SI sont les dysesthésies, correspondant à des altérations de sensibilité, et incluant les sensations de brûlures et/ou d'irritation, les fourmillements, les picotements, et les engourdissements (Braud et al. 2013). Cette sémiologie douloureuse évoque un caractère neuropathique.

Les symptômes secondaires associés sont multiples :

- la xérostomie est une plainte fréquente, et sa prévalence est de 46 % à 70 % chez les patients atteints de SI ;
- les dysgueusies sont décrites par plus de deux tiers des patients atteints de SI, avec une perception de goût métallique, amer ou altérée ;
- les comorbidités sont fréquentes, notamment les maladies dysfonctionnelles telles que les symptômes gastro-intestinaux et la fatigue chronique, mais également la dépression et l'anxiété. D'autres comorbidités douloureuses, telles que des céphalées ou des arthromyalgies, localisées à l'appareil masticateur ou régionalisées (cou, épaules) sont également rapportées par les patients.

Symptom	Type(s) of Complaint(s)
Oral mucosal pain* (main complaint)	Burning Scalding Tingling Numb feeling
Dysgeusia*	Persistent taste Altered taste perception
Xerostomia*	Dry mouth
Others	Thirst Headache TMJ pain Tenderness/pain in masticatory, neck, shoulder, and suprahyoid muscles

Tableau 4. Symptômes principaux observés chez les patients atteints de SI (Scala et al. 2003).

La localisation de la douleur est un facteur important du diagnostic. La zone la plus souvent affectée, pour environ la moitié des patients, est la langue, plus particulièrement la pointe dans ses deux tiers antérieurs. Le palais antérieur, les gencives, les lèvres inférieures et le pharynx sont également concernés. Les symptômes sont le plus souvent bilatéraux et symétriques, bien que dans certains cas atypiques une localisation unilatérale soit possible (Jääskeläinen and Woda 2017).

## 2.2. Etiopathogénie et rôle spécifique des hormones sur la stomatodynie

Un certain nombre d'hypothèses ont été proposées pour expliquer les mécanismes étiopathogéniques des stomatodynies.

Les études ont d'abord attribué une grande importance aux facteurs psychologiques associés et aux événements de vie traumatisants, puis aux altérations salivaires et à la nutrition. Les altérations du système endocrinien ont été ensuite prises en compte puis, l'exploration d'étiologies neuropathiques a permis de mieux comprendre les symptômes associés (Sunil et al. 2012).

Dans ce contexte, une association complexe de facteurs biologiques et psychologiques ont été identifiés, suggérant l'existence d'une étiologie multifactorielle.

Trois éléments semblent contribuer principalement à l'étiopathogénie des SI : les troubles du système nerveux (central et périphérique), les modifications hormonales, et les troubles psychologiques.

## 2.2.1. Troubles du système nerveux

### 2.2.1.1. *Atteinte du système nerveux périphérique*

Une neuropathie altérant les fibres fines de la muqueuse buccale a été révélée chez les patients atteints de SI, entraînant alors des modifications quantitatives et qualitatives de l'innervation de la muqueuse linguale par ces fibres fines, qui ont pu être mesurées (Lauria et al. 2005)(Puhakka et al. 2016)(Patton et al. 2007)(Nasri-Heir et al. 2015).

Des biopsies de langues de patients atteints de SI ont révélé des changements morphologiques et une altération de la densité des fibres qui traduirait une dégénérescence axonale des fibres nerveuses épithéliales et sous papillaires (Lauria et al. 2005)(Yilmaz et al. 2007).

Les fibres sont alors moins nombreuses mais expriment plus de récepteurs TRPV1 et NGF, associés à la perception douloureuse, et plus particulièrement à la perception de stimuli thermiques (Yilmaz et al. 2007). TRPV1 est activé par la chaleur et le NGF est un régulateur de TRPV1.

Une augmentation des fibres trigéminales exprimant le récepteur P2X3 a également été observée grâce aux biopsies effectuées chez les patients atteints de SI. Ce récepteur est surexprimé dans les douleurs neuropathiques. Le patient serait alors plus sensible à la stimulation douloureuse de l'ATP en situation d'inflammation qu'un patient sain.

Ces observations suggèrent qu'une dysfonction des fibres afférentes fines serait une des causes du développement des stomatodynies et des symptômes associés chez les patients.

### 2.2.1.2. *Atteinte du système nerveux central*

Chez les patients atteints de SI, des changements neuropathiques centraux ont été identifiés.

Une altération de la fonction dopaminergique centrale a été mise en évidence avec plus précisément une hypofonction dopaminergique des neurones nigostriés (Jääskeläinen 2012)(Forssell et al. 2015).

Ces altérations semblent causer des modifications subcliniques analysées par des mesures électrophysiologiques de latence et de stabilité des réflexes trigéminaux et faciaux, et interprétées comme des défauts d'intégration centrale segmentaire et des altérations des mécanismes de contrôles supra-segmentaires. Ces altérations sont associées principalement à des désordres des voies de contrôles descendantes.

Par ailleurs, des modifications dans les sensations somatiques de la langue ont été observées, avec une augmentation des seuils de douleurs orofaciales, associée à une altération des seuils de tolérance thermique, mécanique et chimiques (Svensson et al. 1993).

Les troubles gustatifs sont fréquents chez les SI, et pourraient s'expliquer par une altération des contrôles s'exerçant entre les systèmes lingual et trigéminaux. En effet, l'inhibition tonique exercée par le VII (gustatif) sur le V (somesthésique et nociceptif) pourrait être altérée dans le cas de BMS. Cette hypothèse est appuyée par le fait que les symptômes atteignent le plus

souvent les deux tiers antérieurs de la langue (Nasri-Heir et al. 2015). Cependant, cette hypothèse n'a pas été confirmée sur des modèles animaux (Boucher et al. 2013)(2014).

Des études d'imagerie récentes ont également mis en évidence des altérations neuronales dans le thalamus bilatéral et des altérations structurales et fonctionnelles dans le cortex préfrontal médian et dans l'hippocampe (Khan et al. 2014)(Albuquerque et al. 2006). De plus, les patients atteints de SI présentent moins d'activation volumétrique de l'ensemble du cerveau (Albuquerque et al. 2006).

### 2.2.2. Troubles psychogènes

La relation entre psychisme et BMS est complexe.

Les SI ont longtemps été considérées comme des douleurs psychogènes. En effet, la relation est suggérée par des études de prévalence. La prévalence des troubles psychiques de type anxiodépressifs est plus importante chez les patients atteints de SI. L'anxiété (47,5 %) et la dépression (35 %) sont les troubles de vie les plus courants chez les patients atteints de SI (Taiminen et al. 2011).

Les traits de personnalité ont également été analysés et les patients atteints de SI souffriraient de troubles de personnalité de type C (peur et névrose), de stress et de réactions excessives au stress, de troubles obsessionnels compulsifs, ainsi que de cancérophobie (Jääskeläinen and Woda 2017).

De nombreux patients signalent des événements de vie défavorables et traumatisants, entraînant des modifications de traits de la personnalité et un stress chronique (López-Jornet et al. 2008).

Ces troubles psychologiques ne semblent cependant pas influencer l'intensité des symptômes, mais sont associés à une période de douleur prolongée et de traitements infructueux.

Cependant la présence de troubles psychogènes n'est pas systématique chez les patients atteints de SI, les études sont contradictoires et la corrélation directe entre ces troubles et la SI n'est pas encore établie (Boucher and Descroix 2015).

Plusieurs études ont montré que dans un même échantillon de patients atteint de SI, certains ont des scores psychiatriques élevés et d'autres non (Feinmann and Harris 1984)(Zilli et al. 1989)(Rojo et al. 1994).

Bien qu'une relation entre les facteurs psychologiques et les SI existe manifestement, la relation causale n'est pas établie et s'avère peu probable.

### 2.2.3. Troubles hormonaux

Trois facteurs importants suggèrent un rôle hormonal dans la SI : la prévalence plus importante chez les femmes ménopausées, la prévalence élevée de troubles anxiodépressifs et la localisation strictement buccale des symptômes.

### 2.2.3.1. *Epidémiologie*

Les SI affectent le plus souvent les femmes à partir de 50 ans au moment de la ménopause, où se produit une importante chute des œstrogènes circulants (cf.1.2.2.).

La prévalence réelle des stomatodynies se situe aux alentours de 0,5 % dans la population générale. Elle augmente chez les femmes, environ 7 femmes pour un homme, et avec l'âge (Boucher and Descroix 2015).

Elle peut varier de 0,01 % à 3,7 % dans la population adulte générale, en fonction de l'étude et de l'échantillon (Jääskeläinen and Woda 2017).

La prévalence la plus importante concerne les femmes ménopausées avec comorbidité anxiodépressive, pouvant aller jusqu'à 25 % dans ces groupes spécifiques (Jääskeläinen and Woda 2017).

L'incidence augmente avec l'âge chez les hommes et les femmes, mais est la plus élevée dans le groupe des femmes ménopausées de 50 à 89 ans (12 %) (Kohorst et al. 2014).

Par ailleurs, une forte prévalence des troubles anxio-dépressifs est notée chez les patients atteints de SI.

L'étude de la prévalence homme/femme de cette pathologie met en évidence l'association avec d'une part les hormones gonadiques et d'autre part leur taux en baisse à la ménopause.

### 2.2.3.2. *Analyse de la localisation des symptômes*

La localisation buccale des symptômes pourrait s'expliquer de plusieurs façons :

- Explication périphérique :

De nombreux récepteurs aux œstrogènes sont présents dans la cavité buccale ainsi que dans les glandes salivaires. Une étude a montré que ces récepteurs étaient présents dans la cavité buccale chez 8 femmes sur 10. Ceci pourrait expliquer la raison pour laquelle toutes les femmes ménopausées ne sont pas atteintes de SI (Forabosco et al. 1992).

- Explication centrale :

Outre leur action périphérique au niveau de la cavité buccale, les œstrogènes sont des hormones qui interfèrent avec de nombreux systèmes comme le système nerveux autonome, le système cardio-vasculaire, ou encore le système nociceptif et notamment au niveau du système nerveux central. Globalement, le manque d'œstrogènes augmente la nociception.

(Pajot et al. 2003) ont étudié la réaction de rats mâles et femelles gonadectomisés après injection de formol au niveau de la lèvre et de la patte arrière. Chez les ratte, 3 mois après gonadectomie, une augmentation de la durée des comportements nociceptifs induits par l'injection de formol a été observé, spécifique de la région orofaciale. Chez les rats mâles gonadectomisés, aucune hyperalgésie n'a été observée. Outre le comportement, ces auteurs se

sont intéressés à la variation des ERs avant et après gonadectomie. Dans le tronc cérébral, la plupart des ERs ont été trouvés dans les lames I et II du complexe sensitif trigéminal caudal, avec une augmentation faible mais significative de 13,6% chez les rattes ovariectomisés. Ces résultats suggèrent que la diminution des taux d'œstrogènes au niveau du complexe sensitif trigéminal caudal induit une augmentation de la sensibilité de la zone orofaciale, par une modification des contrôles nociceptifs dépendants des ERs.

(Traub et al. 2014) ont mesuré l'expression de Fos au niveau de la moelle épinière chez des rats. Ils avaient injecté des œstradiols chez un groupe, et ont noté un expression de Fos plus important dans ce dernier, en comparaison à un groupe témoin.

La modulation oestrogénique chez les femelles semble être plus prononcée au niveau des neurones nociceptifs trigéminaux que spinaux, ce qui peut expliquer la localisation strictement buccale des symptômes douloureux (Bereiter and Okamoto 2011). Bereiter et Okamoto ont proposé un modèle anatomophysiologique spécifique aux douleurs crâniofaciales profondes (Figure 12).

#### NEUROBIOLOGY OF ESTROGEN STATUS IN DEEP CRANIOFACIAL PAIN

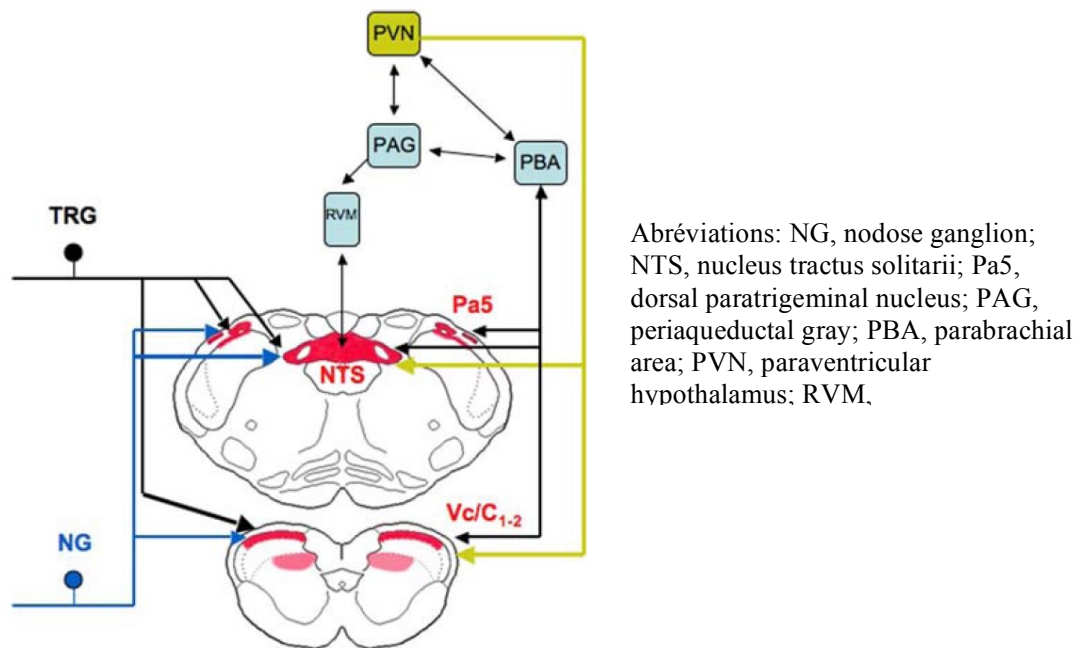


Figure 12. Proposition d'un modèle de matrice douloureuse spécifique pour les douleurs crâniofaciales profondes (muscles, ATM etc.) (Bereiter and Okamoto 2011).

La matrice proposée est centrée autour de trois régions interconnectées du tronc cérébral inférieur : la jonction noyau caudal trigéminal / moelle épinière supérieure, le noyau paratrigéminal dorsal et le noyau solitaire caudal. Ces régions partagent plusieurs caractéristiques structurelles et fonctionnelles qui peuvent affecter la signalisation de la douleur lors de troubles de l'ATM et sa modulation par les œstrogènes : l'entrée directe significative des fibres aiguës trigéminales (noir) et vagale aiguë (bleu), la haute densité des récepteurs des œstrogènes, la forte modulation synaptique par le GABA et l'entrée directe significative des centres supérieurs (vert) qui sous-tendent la douleur endogène et les circuits de contrôle autonomes centraux

De plus, chez les rats, le traitement par œstrogènes entraîne une augmentation du champ récepteur des fibres nerveuses sensorielles de 840% au niveau trigéminal, contre 22% au niveau spinal, et permet ainsi d'atténuer plus rapidement le signal nociceptif, par un mécanisme ER-dépendant, probablement non génomique (Amandusson and Blomqvist 2013).

#### 2.2.3.3. Synergie stress-hormone

La prévalence des stomatodynies est plus importante chez les patients souffrant de troubles anxiodépressifs.

L'anxiété et la dépression entraînent une altération de la production des stéroïdes surrénaliens et des glucocorticoïdes, ainsi qu'un dérèglement de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS), responsable de leur sécrétion.

En période de stress aigu, la cortisolémie augmente, l'axe HHS est hyperactif et on note une hypertrophie des surrénales.

Cependant, des taux de cortisol bas ont été mesurés chez des patients présentant anxiété et stress post-traumatiques, qui peuvent s'expliquer par un rétrocontrôle excessif de l'axe HHS exercé suite à une période d'hyperactivité.

Nous avons vu précédemment que les œstrogènes sont synthétisés par les gonades mais également par les glandes surrénales qui produisent notamment la DHEA, précurseurs des œstrogènes qui seront utilisés pour la production tissulaire locale selon des mécanismes intracrinologiques et qu'à la ménopause, la synthèse d'hormones par les gonades diminue drastiquement et le taux de DHEA diminue également, sans toutefois disparaître complètement. Cette production résiduelle d'œstrogènes permet ainsi aux hormones de continuer à exercer une action protectrice sur le système nerveux notamment dans la régénération et la protection des neurones.

Les effets du stress peuvent donc s'ajouter à ceux de la ménopause en altérant la production de DHEA surrénalienne, limitant ainsi encore la production d'œstrogènes.

#### 2.2.3.4. Ménopause et stomatodynie

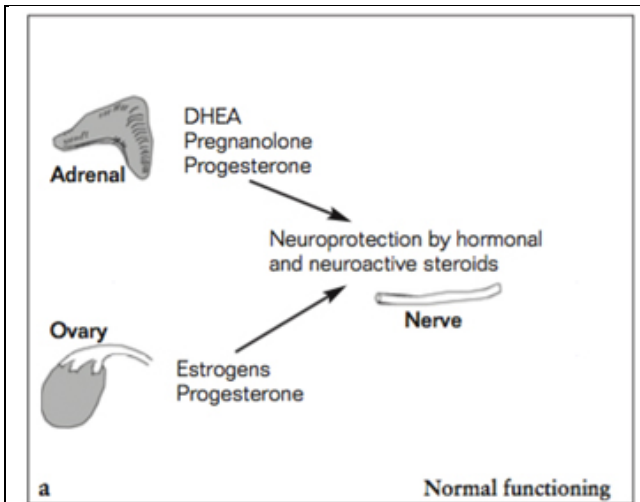
Plusieurs phénomènes semblent donc pouvoir se conjuguer pour produire des symptômes stomatodyniques à la ménopause

- La diminution de la production de précurseurs des hormones stéroïdiennes nécessaires aux tissus lors de l'arrêt du fonctionnement des ovaires ;
- L'altération de la fonction surrénalienne lors de stress chronique et de symptômes anxiodépressifs ;
- La présence ou l'absence de récepteurs hormonaux dans les tissus buccaux.

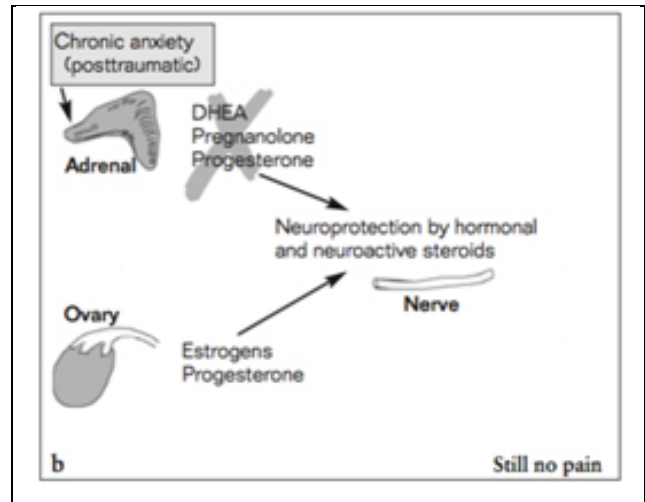
Ces changements entraînent des altérations du fonctionnement épithélial et de la fonction neuronale périphérique et centrale, induisant une activité ectopique des fibres nerveuses fines, et de l'expression des neurotransmetteurs et neuromodulateurs, et donc secondairement

l'apparition de symptômes des stomatodynies : brûlures, dysgueusies et modification des composants salivaires.

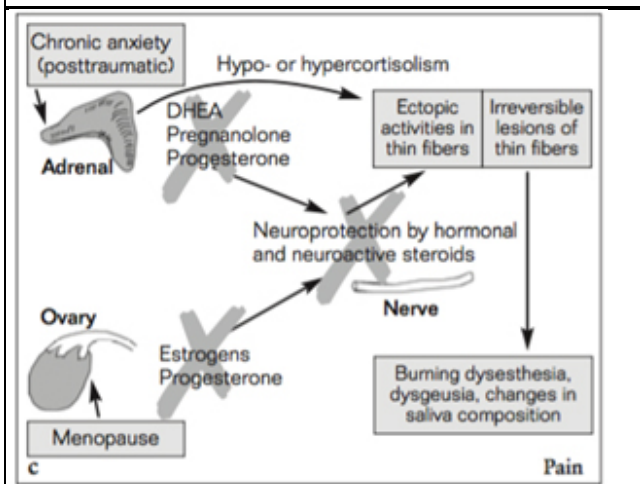
Ces altérations sont synthétisées dans la figure 13.



a : fonctionnement normal des ovaires et des glandes surrénales qui induisent une action protectrice sur les fibres nerveuses.



b : situation de stress chronique, où les glandes surrénales sont inhibées et ne produisent plus de DHEA, mais les oestrogènes sont toujours sécrétés par les ovaires et peuvent exercer leur rôle protecteur.



c : situation de stress chronique chez une femme ménopausée, où l'altération des fibres nerveuses qui ne sont plus protégées par les hormones entraînent l'apparition de lésions sur ces dernières et donc des symptômes de la stomatodynie.

Figure 13. Représentation schématique de l'action des stéroïdes associée au stress chronique dans les stomatodynies. Hypothèse non vérifiée expérimentalement (Woda et al. 2009).



## 2.3. Etude des traitements hormonaux de substitution

### 2.3.1. Données générales sur les traitements hormonaux de substitution et les stomatodynies

Compte tenu des données précédemment exposées, et du rôle de la déprivation hormonale rapide qui s'installe à la ménopause, il paraît intéressant de proposer un traitement hormonal de substitution (THS) aux patientes BMS.

Curieusement, les études sur le sujet sont peu nombreuses.

De manière générale, les THS sont utilisés pour diminuer les symptômes associés à la ménopause tels que les bouffées de chaleur, sueurs nocturnes et changements d'humeur, permettant ainsi d'améliorer la qualité de vie des femmes pré et post ménopausées (Meurman et al. 2009).

Cependant, les effets indésirables et les risques de ces traitements ne sont pas négligeables, comme notamment l'apparition de cancers. Il existe ainsi des traitements différents selon les facteurs de risque ou l'importance des symptômes (HAS 2014).

Il existe également différentes formes galéniques pour cette thérapie : comprimé per os, gel ou patch délivrés transcutanée (ACOG Practice Bulletin No. 141 2014).

Les posologies sont également multiples et adaptables.

L'hormonothérapie sera prescrite en utilisant la plus faible dose efficace.

Il existe différents dosages en fonction des patients, d'un très faible dosage à un dosage standard.

Les dosages standards sont associés à de nombreux effets indésirables, tels que migraines, sensibilité au niveau de la poitrine, saignements et ballonnements. Les dosages faibles et très faibles d'œstrogènes entraînent moins d'effets indésirables et seront donc préconisés.

Des résultats similaires ont d'ailleurs été trouvés dans l'amélioration des symptômes de la ménopause lors de prise de doses standard ou faible.

Les différents composés constituant les THS sont les suivants :

- Œstrogènes avec ou sans progestatifs

L'œstrogène en tant qu'agent systémique unique est approprié chez les femmes ayant subi une hystérectomie, mais si ce n'est pas le cas, un progestatif supplémentaire est nécessaire pour prévenir l'hyperplasie et le cancer de l'endomètre.

Les œstrogènes conjugués prescrits ont un dosage faible entre 0,3 et 0,45 mg ou standard de 0,625 mg (Palacios and Mejias 2015).

Il existe plusieurs types d'œstrogènes : les œstrogènes conjugués équins qui sont des dérivés d'urines de jument, le 17 $\beta$ œstradiol, un œstrogène naturel, et un dérivé de ce dernier, le valérate d'œstradiol. Il existe également diverses voies d'administration : la voie orale ou la voie extradiigestive par patch ou gel. Le 17 $\beta$ œstradiol par voie percutanée, en gel, a été

commercialisé dès les années 1970 et les dispositifs transdermiques, patches, ont été créés à la fin des années 1980. Ce sont les traitements les plus utilisés (Sonigo et al. 2012).

- Progestatifs

Différents progestatifs sont disponibles : la médroxyprogestérone, la progestérone naturelle micronisée ou son dérivé (dydrogestérone), les différents progestatifs de synthèse (dérivés prégnanes, norprégnanes ou dérivés de la 19-nortestostérone). La plupart des progestatifs sont prescrits par voie orale (Sonigo et al. 2012).

Cependant, les risques cardiovasculaires et de cancer du sein sont plus élevés avec la combinaison œstrogènes-médroxyprogestérone qu'avec les œstrogènes seuls. Des études indiquent que la progestérone micronisée et la dydrogestérone sont les progestatifs les plus sûrs (Palacios and Mejía 2016).

- Complexe d'œstrogène sélectif tissulaire (TSEC) ou œstrogènes conjugués (CE) et Bazédoxifène (BZA)

Le TSEC combine les œstrogènes conjugués et le Bazédoxifène (BZA).

Le BZA est un modulateur sélectif du récepteur aux œstrogènes de troisième génération. Il est utilisé pour la prise en charge de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées présentant un risque de fracture élevé et possède un effet anti-œstrogène sur l'endomètre.

Il est conçu pour améliorer les symptômes de la ménopause tout en prévenant les effets des œstrogènes sur l'endomètre et les glandes mammaires, sans les effets associés aux progestatifs (Parish and Gillespie 2017).

Deux études cliniques (Lobo et al. 2009)(Yu et al. 2013) ont évalué son efficacité pour le traitement des symptômes de la ménopause modérés à sévères. Les deux combinaisons de BZA 20 mg/ CE 0,625 mg et BZA 20 mg/ CE 0,45 mg ont été données comme THS, et associées à une nette amélioration des symptômes par rapport au placebo. Ce sont actuellement les 2 doses recommandées, en prise orale 1 comprimé par jour (Palacios and Mejias 2015).

- Tibolone

La tibolone est un stéroïde synthétique dérivé du 19-nortestostérone. Elle a la capacité de se lier aux récepteurs des œstrogènes, de la progestérone et des androgènes. Elle est efficace sur les symptômes climatiques et la prévention de la perte osseuse et n'entraîne pas les effets indésirables de stimulation de l'endomètre et de saignements.

Administrée par voie orale à la dose de 2,5 mg par jour (Livial), elle est rapidement et presque totalement absorbée (Sonigo et al. 2012).

Cependant, le traitement à moyen et long terme n'est pas recommandé en raison du risque accru de cancer du sein et de risque thromboembolique veineux (Palacios and Mejias 2015).

- Gestagènes

Les gestagènes, qui sont des progestatifs de synthèse, constituent un traitement modérément efficace, et moins efficace que l'œstrogène ou la combinaison œstrogène-progestatif. Leur

utilisation par voie orale et intramusculaire s'est révélée avoir une efficacité dans le traitement des bouffées de chaleur, mais peut stimuler la prolifération épithéliale dans le sein, ce qui augmente le risque de développement du cancer du sein. Par conséquent, son utilisation dans cette indication reste limitée à une deuxième ligne et à des conditions (Palacios and Mejias 2015).

- Phytoestrogènes

Les phytoestrogènes, ou isoflavones, sont naturellement présent dans le soja, le thé, ou encore les céréales, les fruits, mais surtout de nombreuses préparations qui en contiennent sont prescrits dans le but de lutter contre les symptômes de la ménopause. Ils existent sous forme de comprimés à base de soja et sont considérés comme des compléments alimentaires, ne subissant donc pas les contrôles réservés aux médicaments. Le manque de cohérence dans les résultats des différentes études, ne permet pas de connaître l'efficacité des phytoestrogènes. Et la HAS a mis en garde contre les phytoestrogènes en précisant qu'ils ne sont pas bien évalués.

La dose et la durée du THS doivent être compatibles avec les objectifs de traitement et les risques. L'option de THS est une décision individuelle en termes de qualité de vie et de priorités en matière de santé ainsi que de facteurs de risque personnels tels que l'âge, le temps écoulé depuis la ménopause et les risques associés. Pour certains, les avantages du traitement hormonal de la ménopause sont plus susceptibles de l'emporter sur les risques pour les femmes avant l'âge de 60 ans ou dans les 10 ans suivant la ménopause

Treatment	Dosage	Evidence of Benefit*	FDA Approved
<b>Hormonal</b>			
<b>Estrogen</b>			
<b>Systemic</b>			
• Standard Dose	Conjugated estrogen 0.625 mg/d	Yes	Yes
	Micronized estradiol-17β 1 mg/d	Yes	Yes
	Transdermal estradiol-17β 0.0375–0.05 mg/d	Yes	Yes
• Low Dose	Conjugated estrogen 0.3–0.45 mg/d	Yes	Yes
	Micronized estradiol-17β 0.5 mg/d	Yes	Yes
	Transdermal estradiol-17β 0.025 mg/d	Yes	Yes
• Ultra-Low Dose	Micronized estradiol-17β 0.25 mg/d	Mixed	No
	Transdermal estradiol-17β 0.014 mg/d	Mixed	No
Vaginal/Local	Estradiol-17β ring 7.5 micrograms/d	Yes	Yes
	Estradiol vaginal tablet 25 micrograms/d	Yes	Yes
	Estradiol ring 0.05 mg/d	Yes	
	Estradiol-17β cream 2 g/d	Yes	
	Conjugated estrogen cream 0.5–2 g/d	Yes	

Tableau 5. Récapitulatif des différents composés et dosages de THS disponibles (ACOG Practice Bulletin No. 141 2014).

### 2.3.2. Etudes disponibles relatives à la stomatodynie

Différentes études ont tenté d'étudier les éventuels effets bénéfiques des THS sur les stomatodynies.

- **Etude de (Pisanty et al. 1975)**

Le but de cette étude était d'examiner l'effet de l'application topique d'œstrogènes et de progestérone sur la muqueuse buccale de femmes ménopausées.

- Matériel et méthodes

61 femmes ont été divisées en trois groupes :

- Le groupe I, composé de 41 femmes ménopausées en bonne santé présentant des symptômes de xérostomie et brûlures buccales ;
- Le groupe II, composé de 10 femmes, asymptomatiques ;
- Le groupe III, composé de 10 femmes en bonne santé ayant un cycle menstruel normal.

Les antécédents médicaux généraux et oraux ont été évalués et des examens cliniques de la muqueuse buccale réalisés. Le taux de sécrétion salivaire a été mesuré, et une biopsie a été effectuée chez toutes les patientes, à l'exception de 19 femmes du groupe I qui ont refusé.

Les 29 femmes du groupe I, chez qui des biopsies ont été effectuées, ont reçu des onguents marqués A,B et C, dont le contenu était respectivement une pommade d'estrone, 10000 U, et de progestérone, 50 mg par gramme ; un placebo ; et une pommade d'estrone, 50000 U par gramme. La composition des différentes pommades n'a été révélée au clinicien qu'après l'évaluation finale.

Les patientes ont été invitées à masser la gencive avec la pommade au niveau de la muqueuse buccale trois fois par jour, après les repas et après brossage des dents, pendant 30 jours.

Un deuxième examen a alors été réalisé avec biopsie .

- Résultats

Après évaluation, il n'y pas eu d'amélioration significative dans le groupe A, concernant les plaintes de xérostomie et brûlures buccales. Une amélioration modérée des plaintes subjectives telles que la dysgueusie, a suivi tous les types de médicaments. Les auteurs ont également noté une augmentation significative du débit salivaire dans les trois groupes, après traitement. Les biopsies ont révélé des changements prolifératifs marqués avec les trois types de pommade, notamment une augmentation de l'épaisseur et de la kératinisation de l'épithélium buccal.

- Analyse

Cette étude contrôlée randomisée, réalisée en double aveugle, permet une analyse des résultats avec un bon niveau de preuve ; cependant, l'échantillon n'est pas très important et les critères d'inclusion ne sont pas détaillés. Le THS utilisé est une pommade à application locale et les résultats ne peuvent pas être étendus à d'autres THS.

Ces résultats n'indiquent aucun effet spécifique des hormones sexuelles féminines sur les facteurs considérés dans cette étude. Il semble que le massage simple et répété suffise à induire des changements prolifératifs dans la muqueuse buccale atrophique, augmenter la sécrétion salivaire et soulager certaines des plaintes subjectives de la femme ménopausée

- **Etude de (Basker et al. 1978)**

Le but de cette étude était d'évaluer l'amélioration des symptômes de la ménopause, dont les symptômes oraux, par un THS.

- Matériel et méthodes

Cette étude a été réalisée dans une clinique spécialisée pour les femmes ménopausées, sur un groupe de 114 femmes. Chaque patiente devait remplir un questionnaire concernant les symptômes ressentis à la ménopause, et comportant une partie sur les symptômes oraux. Puis, une étude sur les THS a été réalisée. La plupart des patientes souffrant de symptômes à la ménopause étaient traitées par THS. Le type de traitement utilisé à la clinique était constitué d'une combinaison d'œstrogènes et de progestérone en prise cyclique imitant le cycle naturel ovarien en pré-ménopause.

- Résultats

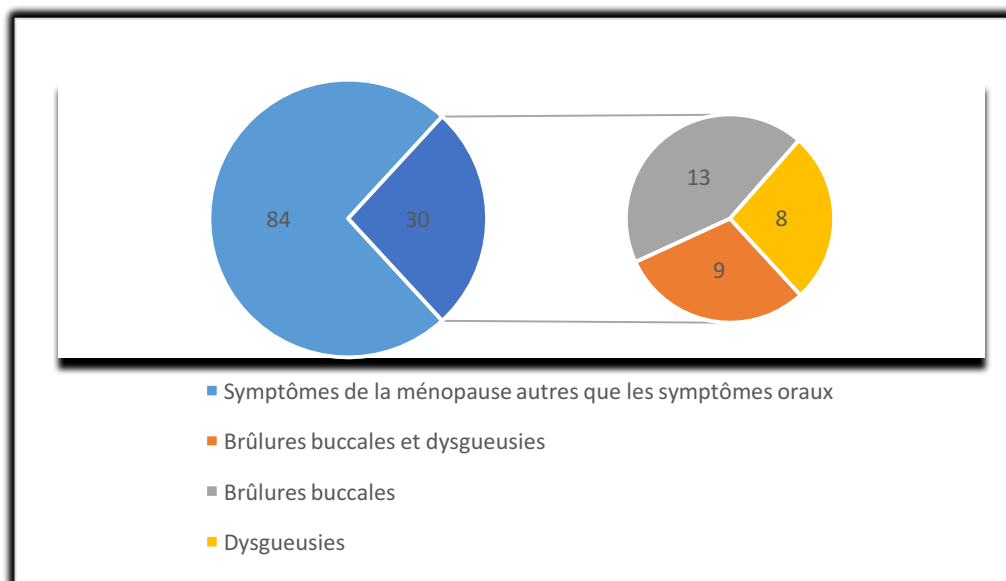


Figure 14. Répartition des différents symptômes dans la population étudiée, en nombre de femmes présentant les symptômes de la ménopause.

Les résultats du questionnaire ont montré que sur les 114 femmes, 26% des patientes seulement ont rapporté souffrir de symptômes oraux. Sur ce groupe de 30 patientes, âgées de 37 à 58 ans, 43% se plaignaient de sensations de brûlures, 27% de dysgueusies, et 30% décrivaient une combinaison de ces deux symptômes.

L'analyse des patientes sous THS a montré une amélioration des symptômes liés à la diminution du taux d'œstrogènes à la ménopause tels que les bouffées de chaleur, ou les sécheresses vaginales.

Concernant les symptômes oraux, 24 des 30 patientes ont été suivies pendant 6 mois (6 patientes n'ont pas pu être suivies) ; 9 patientes ont vu leurs symptômes oraux disparaître, 8 ont rapporté une amélioration, 7 n'ont ressenti aucun changement.

Sur le groupe restreint de 11 patientes souffrant de brûlures buccales, cette sensation a disparu chez 3 patientes, a été améliorée chez 4 patientes, et les 4 dernières n'ont rapporté aucun changement.

#### - Analyse

Cette étude suggère un effet bénéfique du THS pour environ un tiers des patientes. Cependant, l'échantillon de femmes présentant des symptômes oraux est faible (seulement 26 % de la population d'étude), les résultats sont donc difficiles à extrapoler à l'ensemble de la population. Dans cet échantillon, les critères d'inclusion ne sont pas détaillés et la distinction entre les femmes au niveau des stades de ménopause n'est pas précisée.

Le THS utilisé et les dosages ne sont pas détaillés.

L'étude repose sur un questionnaire pour l'analyse des symptômes sans diagnostic établi de SI par des spécialistes, ce qui aurait été nécessaire pour vérifier le diagnostic.

Ce n'est pas un essai randomisé, et il n'y a pas de groupe contrôle permettant une comparaison des résultats. La durée de l'étude de 6 mois est correcte, mais certains patients n'ont pas été présents lors de l'étude jusqu'au bout.

#### • Etude de (Forabosco et al. 1992)

##### - Matériel et méthodes

L'étude a été réalisée sur 114 femmes post-ménopausées âgées de 48 à 58 ans.

Dans l'échantillon, 87 femmes ne présentaient pas de symptômes de troubles oraux et 27 souffraient d'inconfort oral. Aucune des femmes n'avaient reçu de THS durant les 6 mois précédents l'étude.

Les symptômes subjectifs ont été évalués à l'aide d'un questionnaire qui prenait en compte les symptômes oraux tels dysgueusies, sensations de brûlures, sécheresse buccale et les symptômes systémiques tels que malaises, insomnies, migraines etc.

Ce questionnaire a été complété par les patients avant et après la période de prise du THS.

Trois groupes ont été ainsi mis en place :

- Le premier groupe comprenait les 27 femmes souffrant de dysgueusie, brûlure buccale et xérostomie, dont 7 présentant des ulcérations et atrophies diffuses de la muqueuse orale.
- Le deuxième groupe comprenait 47 femmes ne présentant pas de symptômes oraux.

Ces deux groupes ont reçu un THS constitué d'œstrogènes conjugués (Premarin), 0,625 mg/jour pendant 21 jours, associés à de l'acétate de medroxyprogestérone (Farlutal), 10 mg/jour du 12<sup>e</sup> jour au 21<sup>e</sup> jour.

Chaque cycle de traitement démarrait 7 jours après l'arrêt du précédent. La période de traitement était de 3 mois.

- Le troisième groupe, constitué de 40 femmes ne présentant pas de troubles oraux, n'a pas reçu de THS.

Des examens cytologiques oraux ont été réalisés dans les trois groupes avant et après la période de THS, dans le but de mesurer la maturation épithéliale.

#### - Résultats

Le THS a soulagé les symptômes de xérostomie chez 12 patientes sur 21, de brûlure buccale chez 10 patientes sur 16, et de dysgueusie chez toutes les patientes (22). De plus, il a stoppé les changements atrophiques oraux chez 3 patientes sur 6 et les ulcérations chez une patiente. En tout, le THS a totalement soulagé les symptômes de 15 patientes sur 27, dont 11 patientes sur 20 qui ne présentaient pas de lésions de la muqueuse orale.

L'évaluation cyto-hormonale a montré une maturation de l'épithélium oral chez ces 15 patientes. Aucun changement significatif n'a été observé chez les 12 patientes restantes, sur qui le THS n'a pas permis d'améliorer les symptômes d'inconforts oraux.

Dix patientes ont ensuite été sélectionnées, par tirage au sort, dans le but de déterminer la présence d'ERs par immunohistochimie. Parmi elles, 8 possédaient les récepteurs aux œstrogènes. Ces 8 patientes avaient répondu positivement au THS, les 2 femmes ne possédant pas ces récepteurs n'avaient pas répondu positivement au THS.

Ainsi, les troubles oraux ne semblent liés aux hormones que chez les femmes ménopausées ayant les ERs, et les THS améliorent considérablement leur tableau clinique.

L'identification immunohistochimique des ERs pourrait donc permettre de déterminer les patientes chez qui le THS est adapté.

Les THS améliorent les symptômes aussi bien objectifs que subjectifs.

#### - Limites

Cette étude a été réalisée sur un échantillon limité de patientes et sur une durée de 3 mois, ce qui est peu. Elle a porté exclusivement sur des femmes post-ménopausées, alors que le stade de ménopause semble pouvoir influencer douleur et inconfort et que les THS peuvent avoir des effets différents selon la période d'administration (pré per ou post ménopause). Les critères d'inclusion ne sont pas détaillés : les femmes recrutées devaient seulement présenter des symptômes de la ménopause gênants, et ne pas avoir de THS 6 mois avant.

La présence d'un échantillon témoin est respectée et permet une comparaison des résultats.

Cette étude repose sur un questionnaire passé avant et après traitement dans le but d'évaluer concrètement l'amélioration des symptômes.

Par ailleurs, les critères de diagnostic actuels de stomatodynie n'étaient pas encore établis, l'étude étant publiée avant que l'IHS et l'IASP ne les définisse.

L'étude de la présence des ERs doit également être réalisée sur un plus grand nombre de patientes et le type de récepteurs (alpha ou beta) n'est pas précisé.

#### • Etude de (Wardrop et al. 1989)

Le but de cette étude était de déterminer la prévalence de l'inconfort oral chez les patientes souffrant de symptômes de la ménopause, puis d'analyser l'effet des THS sur ces symptômes.

## - Matériel et méthodes

Cette étude a été réalisée sur 149 femmes divisées en 3 groupes :

- le premier groupe est constitué de 50 femmes pré ménopausées (de 37 à 43 ans) ;
- le deuxième est composé de 47 femmes ménopausées non traitées pour les symptômes de la ménopause (de 37 à 66 ans) ;
- le troisième comprend 52 femmes ménopausées qui fréquentent une clinique spécialisée dans la ménopause, avant et pendant le traitement reçu (de 30 à 63 ans).

Les femmes ont répondu à un questionnaire, positivement ou négativement, concernant les symptômes qu'elles présentaient, tels que bouffées de chaleur, palpitations, symptômes psychologiques, migraines, insomnies, et troubles oraux.

Un examen dentaire est également réalisé.

Les femmes du groupe 3 étaient sous THS, consistant en la prise de comprimés d'œstrogènes pendant 3 semaines avec 1 semaine d'arrêt, ou des comprimés d'œstrogènes en continu associés à une combinaison de progestagènes comme la medroxyprogestérone (10 mg pendant 10 jours) ou la noresthisterone (2,5 à 5 mg pendant 10 jours chaque mois).

Dans cette étude toutes les femmes ont reçu un THS composé d'œstrogènes conjugués, le Premarin 0,3 à 1,25 mg par jour cycliquement, et le Progynova 1 à 2 mg 2 fois par jour cycliquement, qui étaient les préparations les plus utilisées, associées aux progestatifs. Ces patientes ont été évaluées 4 à 8 semaines après le début du traitement, à l'aide d'un questionnaire similaire au premier.

## - Résultats

Le questionnaire réalisé avant THS a rapporté la présence de nombreux symptômes, en particulier l'inconfort oral chez 46% des patientes du groupe 3, avec plus précisément 33% ne présentant aucune anomalie buccale pouvant l'expliquer, et un nombre similaire pour le groupe 2, contrairement au premier groupe des femmes pré ménopausées qui montrait une prévalence de 6%, bien moins élevée.

Après THS, la prévalence des symptômes de bouffées de chaleur, palpitation et inconfort oral a significativement diminué dans le groupe 1, comparé aux autres groupes. Une proportion importante de femmes des groupes 2 et 3 rapporte avoir des symptômes persistants comme les sensations de brûlures, xérostomie et dysgueusies.

Chez les patientes du groupe 3, le questionnaire réalisé après le traitement montre une amélioration des symptômes significative, pour les symptômes psychologiques, l'irritabilité, et l'inconfort oral.

Les résultats ont également souligné une association entre l'inconfort buccal et les symptômes psychologiques chez les femmes ménopausées.

Environ deux tiers des femmes présentant des troubles oraux à la ménopause montrent que les THS améliorent leurs symptômes.

## - Analyse

Dans cette étude, la distinction entre les femmes pré et péri ménopausées est importante et permet d'analyser que les THS seraient plus efficaces en étant prescrites précocement.

Le questionnaire binaire est facile à réaliser et à interpréter et le suivi des patients est bien réalisé.

Les dosages et les molécules utilisés sont détaillés.



Cependant, les résultats ne sont pas détaillés, et les chiffres et pourcentages de patientes présentant une amélioration des symptômes ou non ne sont pas communiqués.

- **Etude de (Tarkkila et al. 2001)**

Le but de cette étude était de déterminer si les femmes qui utilisaient un THS présentaient moins de symptômes oraux que celles qui n'en utilisaient pas, à l'aide d'un questionnaire.

- Matériel et Méthodes

Cette étude rétrospective a été réalisée sur 3173 femmes, de 50 à 58 ans qui ont participé à un programme de dépistage de mammographie. Elles ont rempli un questionnaire dans le but d'évaluer les symptômes de xérostomie et d'inconfort oral, et ont été réparties en deux groupes : les patientes sous THS et les autres ne prenant pas de THS.

- Résultats

Parmi ces patientes, 46,8 % qui étaient sous THS ont montré une prévalence de SI de 8,2 % et de xérostomie de 19,9 %. Des troubles climatériques, ont été trouvés chez 24 % de l'échantillon total et chez 19 % des femmes sous THS.

Les THS n'ont pas montré d'effets bénéfiques sur les SI et les troubles climatériques et aucune corrélation n'a été retrouvée quant à leurs effets sur la xérostomie ; ils sembleraient même augmenter l'occurrence des SI.

- Analyse et limites

Dans cette étude, le taux de réponse était seulement de 65% pour les questionnaires.

La population n'est pas représentative et ne reflète pas la prévalence des symptômes sur les groupes de tous les âges. En effet, il n'y a pas de précision sur les stades de ménopause, et nous savons maintenant que la différence entre les femmes pré péri ou post ménopausées doit être prise en compte.

La composition des THS prises par certaines patientes n'est pas détaillée. Les résultats comparent différentes femmes et ne prennent pas en compte l'amélioration possible des symptômes. Il aurait fallu comparer la prévalence des symptômes avant et après la prise THS.

- **Autres études :**

D'autres études, non liées directement au SI, ont été réalisées et concernent les actions des THS sur la salive et sur les troubles oraux de manière générale pouvant être à l'origine de SI.

- Leimola-Virtanen et al. 2000 ont réalisé une étude dans le but de déterminer les effets des THS sur la salive. L'étude a été réalisée sur 19 femmes post ménopausées et 8 femmes pré ménopausées. Les concentrations de certains composants salivaires protéiques ont été mesurées, notamment celles des Ig A, G et M.

Les résultats indiquent que la composition de la salive est œstrogène dépendante. La concentration en protéines et notamment en Ig G, est statistiquement associée aux taux d'œstrogènes et diminue à la ménopause.

Bien que réalisée sur un petit groupe de patientes, cette étude permet d'observer que les THS peuvent améliorer la quantité et la qualité de la salive ainsi que les fonctions des glandes salivaires, suggérant une aide à l'amélioration des symptômes de brûlures buccales associés aux SI.

- Meurman et al. 2009 ont réalisé une revue de la littérature dans le but de donner des directives pratiques aux femmes et aux médecins concernant les problèmes de santé bucco-dentaire liés à la ménopause. Une analyse des symptômes et des signes oraux à la ménopause a été effectuée en mettant l'accent sur les THS. Les principaux symptômes relevés étaient xérostomie et brûlures buccales et l'utilisation de THS ne prévenait pas ou n'aidait pas forcément à améliorer ces symptômes. Ils ont conclu que les effets des THS étaient individuels et que des études randomisées, contrôlées et à long terme étaient nécessaires pour évaluer l'effet des THS sur les symptômes oraux de la ménopause.
- Agha-Hosseini et al. 2009 ont réalisé une étude portant sur 38 femmes ménopausées de 41 à 77 ans souffrant de sécheresse buccale et le même nombre de femmes en groupe témoin asymptomatique. Le taux de  $\beta$ -œstradiol salivaire a été mesuré. Les résultats indiquent que les femmes ménopausées souffrant de xérostomie présentaient des taux nettement plus bas de  $\beta$ -œstradiol salivaire que les témoins. Cette étude suggère que des faibles taux de  $\beta$ -œstradiol sont un facteur de xérostomie, et que le rétablissement de taux normaux par THS pourrait améliorer les symptômes. Cependant rien n'indique que le lien d'association soit dû à une causalité.
- Yalcin et al. 2006 ont réalisé une étude sur 2 ans et sur 348 femmes âgées de 44 à 65 ans, dont 23 % avaient un THS. Il a été observé que la sécheresse orale était moins marquée chez les femmes sous THS que chez les autres (48,8 % contre 68,3 %).
- Une étude, (Jansson et al. 2003), fondée sur un questionnaire donné à des femmes post péri et pré ménopausées et des femmes post ménopausées sous THS a observé une xérostomie plus fréquente chez les femmes post ménopausées (sans THS) que les autres. Cela pourrait s'expliquer par le fait que la déficience en œstrogène est progressive et arrive quelques années après la ménopause. Une seconde explication serait que ce sont les femmes ayant les symptômes les plus complexes qui prennent les THS et au final avec ce traitement auraient les mêmes symptômes que les autres.

L'analyse de ces différentes études suggère que les THS peuvent améliorer les symptômes oraux chez certaines patientes (Aravindhan et al. 2014)(Vaidya 2012), mais qu'ils ne préviendraient pas forcément les symptômes oraux des SI.

L'effet des THS ne semble donc pas univoque et serait ainsi différent en fonction des femmes (Dutt et al. 2013).

La présence des récepteurs aux œstrogènes chez ces dernières serait un facteur prédominant d'efficacité (Lopez-Jornet et al. 2010).

### 2.3.3. Efficacité des traitements hormonaux sur les stomatodynies : synthèse

Les études animales et humaines indiquent une action antalgique des œstrogènes sur les douleurs chroniques qui sont par ailleurs globalement exacerbées quand les taux sanguins sont faibles (Amandusson and Blomqvist 2013)(Hassan et al. 2014). Cependant, la traduction clinique et thérapeutique de ces données est difficile, notamment pour le BMS.

Une revue de la littérature réalisée par (Zakrzewska et al. 2005) a étudié 9 études de traitements des SI, dont 1 portant sur les THS de (Pisanty et al. 1975), analysée précédemment. Les conclusions de (Zakrzewska et al. 2005) étaient que les THS n'étaient pas une bonne thérapeutique pour les SI, en raison de leur absence d'efficacité statistique. Cependant, la seule étude incluse ne portait que sur un nombre limité de cas avec les limites décrites dans un paragraphe précédent.

Cette conclusion doit donc être remise en question au vu des données que nous avons étudiées dans ce document. En effet, une analyse plus fine des différentes études montrent des résultats positifs des THS sur les stomatodynies, avec en moyenne, une disparition/amélioration des symptômes de brûlures buccales chez 60 % des patientes après traitement dans l'étude de (Basker et al. 1978), ou encore chez 55 % des patientes dans l'étude de (Forabosco et al. 1992). Dans l'étude de (Wardrop et al. 1989), environ deux tiers des femmes traitées par THS évoquent une amélioration de leurs symptômes oraux. Par ailleurs, (Yalcin et al. 2006) ajoutent que les femmes sous THS souffriraient moins de sécheresse buccale que les autres (respectivement 48,8 % contre 68,3 %).

Si ces études souffrent de problèmes méthodologiques, elles indiquent néanmoins que les traitements THS peuvent être efficaces sur un certain nombre de patients.

Il est donc intéressant d'essayer de déterminer les sous-groupes de patients répondeurs et de cibler ces sous-groupes avec un traitement approprié.

- Quels sont les possibles critères permettant de déterminer des sous-groupes ?
  - Type de BMS

Le BMS n'est probablement pas une affection à étiopathogénie unique. (Jääskeläinen and Woda 2017) ont décrit les différents sous types de patients BMS en fonction des données actuelles. Certaines patientes souffriraient de diverses lésions du système nerveux au niveau du complexe trigéminal, de déficits dopaminergiques centraux, et d'autres de troubles périphériques, notamment une atteinte des fibres neuropathiques trigéminales périphériques, plus particulièrement les fibres fines A $\delta$  et C, avec une réduction possible des contrôles inhibiteurs normalement exercés par les fibres gustatives sur les afférences somatiques ; l'implication différentielle des hormones stéroïdiennes a également été mise en évidence dans différentes études.

D'autres études ont également montré que le décours temporel de la douleur n'était pas le même chez tous les patients BMS (Braud et al. 2013)(Lamey and Lewis 1989), ce qui suggère également des sous-groupes de patients différents.

Par conséquent, l'hétérogénéité des patients BMS suggère que les THS pourraient avoir un effet différent sur ces sous types de patients.

- Importance des symptômes oraux de la ménopause

Les études disponibles n'ont pas tenu compte de la sévérité des symptômes oraux qui pourrait conditionner l'efficacité des traitements THS. En effet, chaque patiente présente des symptômes différents en termes d'intensité et d'atteinte de qualité de vie. La sévérité des symptômes doit être notée très attentivement dans le but d'attester ou non d'une amélioration après THS. La comparaison des résultats entre les femmes ayant des symptômes modérés et celles ayant des symptômes plus sévères ne permet pas de conclure (Jansson et al. 2003).

- Taux d'hormones circulantes

Ce paramètre peut compléter le précédent. A notre connaissance, une seule étude a analysé la sévérité des symptômes ménopausiques en fonction de la concentration en œstradiol (Kim et al. 2012) mais l'analyse concernait les taux salivaires. Or, compte tenu de la composante centrale des processus nociceptifs hormonaux dépendants, il serait également nécessaire de doser les concentrations sériques.

De plus, la déplétion du taux d'hormones à la ménopause est progressive et individuelle. Elle n'a pas la même ampleur chez toutes les femmes, c'est pourquoi les symptômes peuvent être plus sévères chez certaines.

- Présence de récepteurs aux œstrogènes dans la cavité buccale

Plusieurs études ont souligné le rôle de ces récepteurs périphériques dans la douleur buccale chez l'animal (Pajot et al. 2003) ou chez l'homme (Forabosco et al. 1992)(Lopez-Jornet et al. 2010) (Leimola-Virtanen et al. 2000). Ces récepteurs sont indispensables à l'action des œstrogènes, et leur absence au sein de la cavité buccale rendrait tout THS inefficace sur les stomatodynies.

- Phase du processus ménopausique

La fenêtre temporelle du traitement est un facteur non négligeable. Les différences de résultats entre les femmes pré, péri ou post ménopausées le prouvent.

(Jansson et al. 2003) ont souligné une prévalence de xérostomie plus importante chez les femmes post ménopausées que chez les autres. L'étude de (Wardrop et al. 1989) met en évidence l'efficacité des THS administrés précocement, en divisant la population en fonction du stade de la ménopause de chaque femme. Les femmes pré ménopausées présentaient une prévalence des symptômes diminuée après THS, et une amélioration significative, tandis que les femmes péri et post ménopausées voyaient la persistance des symptômes oraux de SI.

Les méthodes de ces études sont critiquables, et pour la plupart réalisées sur des échantillons de nombre insuffisant ; les résultats sont donc à analyser avec précaution.

- Types de THS

Nous avons également soulevé le problème du type de THS qui diffère selon les études et qui peut être responsable de la variabilité des effets thérapeutiques relatifs aux symptômes oraux. L'analyse de ces THS et des produits dérivés actifs pourrait fournir des indications pour fournir un traitement plus personnalisé.

## 2.4. Effets indésirables des THS

La prise d'un THS s'accompagne de risques et d'effets secondaires qui limitent son utilisation et qu'il importe de connaître avant d'entreprendre une éventuelle étude clinique.

- Cancer du sein :

Les THS prolongent l'imprégnation oestrogénique naturelle et placent la femme traitée à un niveau de risque supérieur comparée à une femme du même âge non traitée. Un risque augmenté de développer un cancer du sein existe chez les femmes utilisant un THS oestroprogestatif, et ce risque augmente avec la durée du traitement. Ce risque dépendrait également du type de THS utilisé : un THS à base d'œstrogènes seuls ne semble pas augmenter le risque du cancer du sein (HAS 2014).

Les différentes voies d'administrations ne semblent pas présenter de différence sur le sur-risque potentiel (HAS 2004).

Cependant, chez 5 à 25% des femmes, une augmentation de densité mammaire apparaît après la prise d'un THS oestroprogestatif. Cette augmentation gênerait le diagnostic et pourrait être responsable d'un retard de diagnostic et d'une prise en charge tardive, entraînant alors une incidence plus élevée de cancer du sein sous THS.

- Cancer de l'endomètre :

Les œstrogènes augmentent ce risque chez les patientes sous THS. L'association des œstrogènes à un progestatif administré en continu, supprime totalement le risque, alors que les progestatifs administrés en séquentiel ne le supprimeraient pas totalement (HAS 2014).

- Risque thromboembolique veineux :

Les THS augmentent ce risque surtout la première année de traitement. Ce risque augmente avec l'âge et les antécédents familiaux thromboemboliques veineux représentent un facteur de risque à prendre en compte (Palacios and Mejias 2015).

- Risque cardiovasculaire :

Au cours de la première année de traitement, le risque d'infarctus du myocarde et d'AVC augmenterait significativement chez les femmes présentant des antécédents cardiovasculaires.

L'évaluation du rapport bénéfice/risque des THS est nécessaire avant de commencer un traitement.

Les recommandations sont de bien peser l'intérêt du traitement hormonal par rapport aux symptômes et à leur impact sur la qualité de vie des patientes, et de prescrire ces traitements en respectant les contre-indications et dans le respect des recommandations de l'Afssaps :

- Avant d'instaurer un THS, un examen clinique et gynécologique complet doit être effectué, avec analyse des antécédents familiaux ;
- À l'instauration du THS, les patients doivent recevoir toutes les informations nécessaires à une prescription adaptée et éclairée ;
- Le traitement doit être réévalué régulièrement en prenant en considération l'évaluation du rapport bénéfice/risque.

Dans le cas des troubles du climatère associés aux symptômes des SI, ces THS seront prescrits lorsque les troubles perçus par la patientes s'avèrent être suffisamment gênants pour altérer sa qualité de vie.

La sévérité des symptômes amène alors la patiente à demander un traitement médicamenteux et à accepter sa prescription suite à l'information et à la discussion du rapport bénéfice/risque. Il sera prescrit à la dose minimale efficace, et pour une durée la plus courte possible.

La notion de sévérité associée à ces recommandations doit être définie plus clairement et analysée lors de l'examen clinique.

La HAS propose un tableau récapitulatif des rapports bénéfices/risques concernant les THS. Des estimations ont été réalisées et proposent d'évaluer les effets bénéfiques et indésirables des THS en comparant le nombre de cas développant des maladies avec les THS et le nombre de cas attendu en l'absence de THS.

<b>Hypothèses :</b> 30% de femmes exposées dont : 80% d'oestroprogestatifs 20% d'oestrogènes seuls	<b>Nombre de cas attendu en l'absence de THS [IC95]</b>	<b>Nombre de cas en excès ou évités avec les THS [IC95]</b>	<b>Part attribuable/ Part évitable [IC95]</b>
<b>Cancers*</b>			
Cancer du sein	9381 [8 783 ; 9 897]	+540 [24 ; 1 138]	5,4% [0,2 ; 11,5]
Cancer de l'endomètre	821 [791 ; 844]	+89 [66 ; 119]	9,7% [7,2 ; 13,0]
Cancer du côlon	1986 [1858 ; 2 091]	-186 [-58 ; -291]	9,4% [3,1 ; 13,9] évités
<b>Effets cardio-vasculaires</b>			
Infarctus du myocarde**	2 416 [2 262 ; 2 555]	+139 [0 ; 293]	5,4% [0 ; 11,5]
Accident vasculaire cérébral**	2 901 [2 634 ; 3 151]	+284 [34 ; 551]	8,9% [1,1 ; 17,3]
Maladie thrombo-embolique veineuse***	5566 [4283 ; 6288]	+1593 [871 ; 2336]	22,3% [12,2 ; 32,6]
<b>Effets sur les fractures***</b>			
Fracture du col <sup>§</sup>	1 255 [1143 ; 1345]	-129 [-219 ; -17]	10,3% [1,5 ; 16,3] évités
Tassement des vertèbres	3 763 [3 442 ; 4 022]	- 402 [-661 ; -81]	10,7% [2,3 ; 16,4] évités
Fracture des poignets <sup>§</sup>	16 808 [16 069 ; 17 498]	-1 462 [-2152 ; -723]	8,7% [4,5 ; 12,3] évités

\* Estimations à partir des registres du cancer français. \*\* Estimations à partir de l'étude MONICA. \*\*\* Estimations à partir des études WHI. § Extrapolation à partir des données complètes de la WHI ; différence non significative pour la classe d'âge 50 à 60 ans. Les risques retenus sont ceux correspondant à l'ensemble des femmes de la WHI.

Tableau 6. Effets potentiels ou avérés des THS extrapolés aux 3500000 femmes d'âge 50-60 ans et compte tenue de la consommation des différents THS (HAS 2004).

Concernant les risques de cancer, l'étude relève significativement plus de cas de cancer du sein chez les patients sous THS, et de cancer de l'endomètre à un degré moins significatif.

On note également une diminution du nombre de cas développant un cancer du côlon avec la prise de THS.

Au niveau cardio-vasculaire, les THS semblent entraîner des effets indésirables tels que l'augmentation des risques d'infarctus du myocarde, d'AVC et surtout de maladie thromboembolique veineuse.

Les THS semblent par ailleurs améliorer les effets sur les fractures, du col et des poignets et sur les tassements de vertèbres, avec significativement un nombre de cas diminués sous THS en comparaison avec le nombre de cas attendus en l'absence de THS.

L'étude de ces effets indésirables met en évidence les indications et contre-indications relatives ou absolues des THS. Cela permet par ailleurs de déterminer les critères d'inclusion et d'exclusion des patientes candidates à une étude sur les effets de THS.

## CONCLUSION

Les hormones gonadiques, en particulier les œstrogènes, jouent un rôle important dans plusieurs domaines, tels que la reproduction, la thermorégulation, la survie neuronale et la perception de stimuli somatosensoriels.

Les mécanismes d'action des hormones ovariennes sur le traitement des informations douloureuses commencent à être élucidés. La présence de récepteurs aux œstrogènes dans les zones impliquées dans la conduction et la transduction de la douleur a permis de mieux comprendre ces mécanismes. Ainsi, les hormones agissent à différents niveaux des voies de la douleur : cérébral, spinal, synaptique et nerveux, par voie génomique ou non génomique. Elles exercent alors leurs actions de neuroprotection et de modulation.

Les stomatodynies sont considérées comme des affections complexes multifactorielles qui nécessitent une prise en charge globale et multidisciplinaire.

Les études réalisées montrent un lien statistique entre les hormones ovariennes et les symptômes de la stomatodynie, avec notamment une prévalence plus importante chez les femmes ménopausées associée à la diminution du taux d'hormones circulants à la ménopause.

Les THS semblaient être un traitement approprié, permettant de palier la diminution des taux d'hormones et proposant ainsi un traitement étiologique de cette maladie. Dans les études réalisées, certaines patientes ressentaient en effet une amélioration voire une disparition des symptômes de brûlures buccales, xérostomies et dysgueusies. Cependant, ces études précédemment analysées présentent certaines limites qui ne permettent pas de répondre clairement à la question d'un effet bénéfique potentiel des THS.

Les effets secondaires et risques associés à ce traitement sont à prendre en compte lors de la prescription et la balance bénéfique/risque est à évaluer. L'altération de la qualité de vie doit être analysée et les symptômes considérés comme assez gênants pour nécessiter la prescription d'un THS.

Il est donc important d'entreprendre des études mieux conçues, intégrant les résultats et critiques des études précédentes, avec pour objectif de déterminer le bénéfice avéré des THS sur les stomatodynies.

Ces études contrôlées et randomisées devraient présenter les critères suivants :

- une sélection des patientes et un diagnostic de SI réalisés par des professionnels à l'aide d'examen cliniques minutieux ;
- des critères d'inclusion et d'exclusion des patients plus stricts, concernant le stade de ménopause (exclure les patientes post ménopausées) ;
- un dosage des récepteurs aux œstrogènes réalisé au niveau de la cavité buccale ;
- un dosage hormonal sanguin et salivaire ;
- inclure des échantillons représentatifs des différentes formes de SI et de leur sévérité ;
- inclure un nombre important de patients ;
- tester différents types de THS ;
- inclure un suivi régulier sur une durée d'étude d'au moins 1 an.





## TABLE DES ILLUSTRATIONS

FIGURE 1. AFFERENCES DE LA LAMINA 1 DE LA CORNE DORSALE DE LA MOELLE SPINALE ET PROJECTIONS CENTRALES DES NEURONES DE SECOND ORDRE SUR LES CENTRES HOMEOSTASIQUES (CRAIG 2003).....	5
FIGURE 2. COMPARAISON ENTRE ENDOCRINOLOGIE ET INTRACRINOLOGIE (LABRIE 2015).....	10
FIGURE 3. DIMINUTION DES TAUX DE DHEA, DHEAS ET TESTOSTERONE AVEC L'AGE (LABRIE ET AL. 2005).....	11
FIGURE 4. REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE LA DHEA COMME SOURCE UNIQUE DE STEROÏDES SEXUELS APRES LA MENOPAUSE (LABRIE ET AL. 2011).....	12
FIGURE 5. MECANISMES CELLULAIRES DE L'ACTION DES ŒSTROGENES (AMANDUSSON AND BLOMQUIST 2013).....	14
FIGURE 6. MECANISMES DE MODULATION DE LA DOULEUR PAR LES ŒSTROGENES AU NIVEAU DE LA CORNE DORSALE DE LA MOELLE (AMANDUSSON AND BLOMQUIST 2013).....	15
FIGURE 7. SCHEMA RECAPITULATIF DES ZONES POTENTIELLES D'ACTION DES ŒSTROGENES JOUANT SUR LA MODULATION DE LA DOULEUR (HASSAN ET AL. 2014).....	17
FIGURE 8. MECANISMES DE MODULATION DE LA DOULEUR PAR LES ŒSTROGENES (CRAFT 2007).....	18
FIGURE 9. MODULATION DE L'ACTIVITE NEURONALE D'ORIGINE INFLAMMATOIRE PAR L'ACTION DES ŒSTROGENES SUR CANAL NAV 1.7 DANS LE GANGLION TRIGEMINAL (BI ET AL. 2015).....	19
FIGURE 10. RESUME SCHEMATIQUE DES VARIATIONS DE L'INTENSITE DES DOULEURS ET DU TAUX D'ŒSTROGENES CIRCULANT LORS D'UN CYCLE MENSTRUEL TYPIQUE (HASSAN ET AL. 2014).....	22
FIGURE 11. DIAGNOSTIC DIFFERENCIEL DES STOMATODYNIES (ZAKRZEWSKA 2013).....	24
FIGURE 12. PROPOSITION D'UN MODELE DE MATRICE DOULOUREUSE SPECIFIQUE POUR LES DOULEURS CRANIOFACIALES PROFONDES (MUSCLES, ATM ETC.) (BEREITER AND OKAMOTO 2011).....	29
FIGURE 13. REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE L'ACTION DES STEROIDES ASSOCIEE AU STRESS CHRONIQUE DANS LES STOMATODYNIES (WODA ET AL. 2009).....	31
FIGURE 14. REPARTITION DES DIFFERENTS SYMPTOMES DANS LA POPULATION ETUDIEE DE (BASKER ET AL. 1978).....	36



## TABLEAUX

TABLEAU 1. LES DIFFERENTS SYMPTOMES ASSOCIES AUX DOULEURS NEUROPATHIQUES (ATTAL 2005).....	7
TABLEAU 2. PRODUCTION DES ŒSTROGENES A PARTIR DU CHOLESTEROL (AMANDUSSON AND BLOMQVIST 2013).....	9
TABLEAU 3. TAUX DE PREVALENCE SELON LE GENRE DANS LES DYSFONCTIONS TEMPORO MANDIBULAIRES (BEREITER AND OKAMOTO 2011).....	21
TABLEAU 4. SYMPTOMES PRINCIPAUX OBSERVES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE SI (SCALA ET AL. 2003).....	25
TABLEAU 5. RECAPITULATIF DES DIFFERENTS COMPOSES ET DOSAGES DE THS DISPONIBLES (ACOG PRACTICE BULLETIN NO. 141 2014).....	34
TABLEAU 6. EFFETS POTENTIELS OU AVERES DES THS EXTRAPOLEES AUX 3500000 FEMMES D'AGE 50-60 ANS ET COMPTE TENUE DE LA CONSOMMATION DES DIFFERENTS THS (HAS 2004).....	45



## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

- ACOG Practice Bulletin No. 141. ACOG Practice Bulletin No. 141: management of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol.* 2014;123(1):202–16.
- Agha-Hosseini F, Mirzaii-Dizgah I, Mansourian A, Khayamzadeh M. Relationship of stimulated saliva 17beta-estradiol and oral dryness feeling in menopause. *Maturitas.* 2009;62(2):197–9.
- Albuquerque RJC, de Leeuw R, Carlson CR, Okeson JP, Miller CS, Andersen AH. Cerebral activation during thermal stimulation of patients who have burning mouth disorder: an fMRI study. *Pain.* 2006;122(3):223–34.
- Amandusson Å, Blomqvist A. Estrogenic influences in pain processing. *Front Neuroendocrinol.* 2013;34(4):329–49.
- Aravindhan R, Vidyalakshmi S, Kumar MS, Satheesh C, Balasubramaniam AM, Prasad VS. Burning mouth syndrome: A review on its diagnostic and therapeutic approach. *J Pharm Bioallied Sci.* 2014;6(Suppl 1):S21–5.
- Attal N. Les douleurs neuropathiques: avancées cliniques et thérapeutiques. In *Journée d'information AFP, Rungis.*; 2005.
- Basker RM, Sturdee DW, Davenport JC. Patients with burning mouths. A clinical investigation of causative factors, including the climacteric and diabetes. *Br Dent J.* 1978;145(1):9–16.
- Bereiter DA, Okamoto K. Neurobiology of estrogen status in deep craniofacial pain. In: *International Review of Neurobiology.* Elsevier; 2011. p. 251–84.
- Bi R-Y, Ding Y, Gan Y-H. A new hypothesis of sex-differences in temporomandibular disorders: Estrogen enhances hyperalgesia of inflamed TMJ through modulating voltage-gated sodium channel 1.7 in trigeminal ganglion? *Med Hypotheses.* 2015;84(2):100–3.
- Boucher Y, Descroix V. Stomatodynie idiopathique. *Douleurs Eval - Diagn - Trait.* 2015;16(2):86–98.
- Boucher Y, Felizardo R, Klein AH, Carstens MI, Carstens E. Gustatory modulation of the responses of trigeminal subnucleus caudalis neurons to noxious stimulation of the tongue in rats. *Eur J Neurosci.* 2013 Sep;38(6):2812–22.
- Boucher Y, Simons CT, Carstens MI, Carstens E. Effects of gustatory nerve transection and/or ovariectomy on oral capsaicin avoidance in rats. *Pain.* 2014 Apr;155(4):814–20.
- Braud A, Touré B, Agbo-Godeau S, Descroix V, Boucher Y. Characteristics of pain assessed with visual analog scale and questionnaire in burning mouth syndrome patients: a pilot study. *J Orofac Pain.* 2013;27(3):235–42.
- Cairns BE. The influence of gender and sex steroids on craniofacial nociception. *Headache J Head Face Pain.* 2007;47(2):319–324.
- Cornil CA, Ball GF, Balthazart J. Functional significance of the rapid regulation of brain estrogens: Where do the estrogens come from? *Brain Res.* 2006;1126(1):2–26.
- Craft RM. Modulation of pain by estrogens. *Pain.* 2007;132:S3–12.
- Craig A. A new view of pain as a homeostatic emotion. *Trends Neurosci.* 2003;26(6):303–7.

- Craig ADB. How do you feel--now? The anterior insula and human awareness. *Nat Rev Neurosci.* 2009;10(1):59–70.
- Descroix V, Boucher Y. Douleurs orofaciales idiopathiques, étiologies, physiopathologie et propositions thérapeutiques. *Douleur Analgésie.* 2016;29(1):2–9.
- Dutt P, Chaudhary SR, Kumar P. Oral Health and Menopause: A Comprehensive Review on Current Knowledge and Associated Dental Management. *Ann Med Health Sci Res.* 2013;3(3):320–3.
- Feinmann C, Harris M. Psychogenic facial pain. Part 1: The clinical presentation. *Br Dent J.* 1984;156(5):165–8.
- Finnerup NB, Haroutounian S, Kamerman P, Baron R, Bennett DLH, Bouhassira D, et al. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. *PAIN.* 2016;157(8):1599–606.
- Forabosco A, Criscuolo M, Coukos G, Uccelli E, Weinstein R, Spinato S, et al. Efficacy of hormone replacement therapy in postmenopausal women with oral discomfort. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1992;73(5):570–4.
- Forsell H, Jääskeläinen S, List T, Svensson P, Baad-Hansen L. An update on pathophysiological mechanisms related to idiopathic oro-facial pain conditions with implications for management. *J Oral Rehabil.* 2015;42(4):300–22.
- Gaumond I, Marchand S. La douleur est-elle sexiste ? : Mécanismes endogènes et hormones sexuelles. *médecine/sciences.* 2006;22(12):1011–3.
- HAS. Traitements hormonaux substitutifs de la ménopause. Orientations générales, conclusions et recommandations. 2004.
- HAS. Commission de la Transparence. Réévaluation de traitements hormonaux de la ménopause. 2014.
- Hassan S, Muere A, Einstein G. Ovarian hormones and chronic pain: A comprehensive review: *Pain.* 2014;155(12):2448–60.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia Int J Headache.* 2013;33(9):629–808.
- IASP. stomatodynies, glossodynies. orofacial pain. 2016;
- Jääskeläinen SK. Pathophysiology of primary burning mouth syndrome. *Clin Neurophysiol.* 2012;123(1):71–7.
- Jääskeläinen SK, Woda A. Burning mouth syndrome. *Cephalalgia.* 2017;37(7):627–47.
- Jansson C, Johansson S, Lindh-Astrand L, Hoffmann M, Hammar M. The prevalence of symptoms possibly related to the climacteric in pre- and postmenopausal women in Linköping, Sweden. *Maturitas.* 2003;45(2):129–35.
- Khan SA, Keaser ML, Meiller TF, Seminowicz DA. Altered structure and function in the hippocampus and medial prefrontal cortex in patients with burning mouth syndrome. *Pain.* 2014;155(8):1472–80.
- Klasser. Traitement de la douleur faciale idiopathique persistante. *J Can Dent Assoc.* 2013.

- Kohorst J, Baum CL, Schenck L, Torgerson RR, Bruce AJ, Davis MD. Incidence of burning mouth syndrome: a population-based study of Olmsted County, Minnesota. *Minn Med*. 2014;97(9):51.
- Labrie F. All sex steroids are made intracellularly in peripheral tissues by the mechanisms of intracrinology after menopause. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015;145:133–8.
- Labrie F, Luu-The V, Bélanger A, Lin S-X, Simard J, Pelletier G, et al. Is dehydroepiandrosterone a hormone? *J Endocrinol*. 2005 Nov 1;187(2):169–96.
- Labrie F, Martel C, Balsler J. Wide distribution of the serum dehydroepiandrosterone and sex steroid levels in postmenopausal women: role of the ovary? *Menopause N Y N*. 2011 Jan;18(1):30–43.
- Lamey PJ, Lewis MA. Oral medicine in practice: burning mouth syndrome. *Br Dent J*. 1989 Sep 23;167(6):197–200.
- Lauria G, Majorana A, Borgna M, Lombardi R, Penza P, Padovani A, et al. Trigeminal small-fiber sensory neuropathy causes burning mouth syndrome. *Pain*. 2005;115(3):332–7.
- Leimola-Virtanen R, Salo T, Toikkanen S, Pulkkinen J, Syrjänen S. Expression of estrogen receptor (ER) in oral mucosa and salivary glands. *Maturitas*. 2000;36(2):131–7.
- Lobo RA, Pinkerton JV, Gass MLS, Dorin MH, Ronkin S, Pickar JH, et al. Evaluation of bazedoxifene/conjugated estrogens for the treatment of menopausal symptoms and effects on metabolic parameters and overall safety profile. *Fertil Steril*. 2009 Sep;92(3):1025–38.
- Lopez-Jornet P, Camacho-Alonso F, Andujar-Mateos P, Sanchez-Siles M, Gomez-Garcia F. Burning mouth syndrome: An update. *Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal*. 2010;e562–8.
- López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Lucero-Berdugo M. Quality of life in patients with burning mouth syndrome. *J Oral Pathol Med*. 2008;37(7):389–94.
- Martinez V, Attal N, Bouhassira D, Lantéri-Minet M. Les douleurs neuropathiques chroniques : diagnostic, évaluation et traitement en médecine ambulatoire. *Recommandations pour la pratique clinique de la Société française d'étude et de traitement de la douleur*. 2010;
- Maurer AJ, Lissounov A, Knezevic I, Candido KD, Knezevic NN. Pain and sex hormones: a review of current understanding. *Pain Manag*. 2016;6(3):285–96.
- Merskey H, Bogduk N, International Association for the Study of Pain, editors. *Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms*. 2nd ed. Seattle: IASP Press; 1994.
- Meurman JH, Tarkkila L, Tiitinen A. The menopause and oral health. *Maturitas*. 2009;63(1):56–62.
- Micevych PE, Mermelstein PG. Membrane Estrogen Receptors Acting Through Metabotropic Glutamate Receptors: An Emerging Mechanism of Estrogen Action in Brain. *Mol Neurobiol*. 2008;38(1):66–77.
- Mogil JS. Sex differences in pain and pain inhibition: multiple explanations of a controversial phenomenon. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13(12):859.
- Nasri-Heir C, Zagury JG, Thomas D, Ananthan S. Burning mouth syndrome: Current concepts. *J Indian Prosthodont Soc*. 2015;15(4):300–7.
- Pajot J, Ressot C, Ngom I, Woda A. Gonadectomy induces site-specific differences in nociception in rats. *Pain*. 2003;104(1):367–73.



- Palacios S, Mejía A. Progestogen safety and tolerance in hormonal replacement therapy. *Expert Opin Drug Saf*. 2016 Nov;15(11):1515–25.
- Palacios S, Mejias A. An update on drugs for the treatment of menopausal symptoms. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(16):2437–47.
- Parish SJ, Gillespie JA. The evolving role of oral hormonal therapies and review of conjugated estrogens/bazedoxifene for the management of menopausal symptoms. *Postgrad Med*. 2017 Apr;129(3):340–51.
- Patton LL, Siegel MA, Benoliel R, Laat AD. Management of burning mouth syndrome: systematic review and management recommendations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007;103:S39.e1-S39.e13.
- Pionchon P, Melin C. La prise en charge des douleurs orofaciales en France : vers une démarche intégrée. *Actual Odonto-Stomatol*. 2011;(256):377–87.
- Pisanty S, Rafaely B, Polishuk WZ. The effect of steroid hormones on buccal mucosa of menopausal women. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1975;40(3):346–53.
- Puhakka A, Forssell H, Soinila S, Virtanen A, Røyttä M, Laine M, et al. Peripheral nervous system involvement in primary burning mouth syndrome—results of a pilot study. *Oral Dis*. 2016;22(4):338–44.
- Rojo L, Silvestre FJ, Bagan JV, De Vicente T. Prevalence of psychopathology in burning mouth syndrome. A comparative study among patients with and without psychiatric disorders and controls. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1994;78(3):312–6.
- Rosen S, Ham B, Mogil JS. Sex differences in neuroimmunity and pain: Sex Differences in Neuroimmunity and Pain. *J Neurosci Res*. 2017;95(1–2):500–8.
- Scala A, Checchi L, Montevocchi M, Marini I, Giamberardino MA. Update on burning mouth syndrome : overview and patient management. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2003;14(4):275–91.
- Sonigo C, Dray G, Chabbert-Buffet N. [Hormone replacement therapy: practical aspects]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2012 Nov;41(7 Suppl):F3-12.
- Sunil A, Mukunda A, Gonsalves MN, Basheer AB, Deepthi K. An Overview of Burning Mouth Syndrome. 2012;
- Svensson P, Bjerring P, Arendt-Nielsen L, Kaaber S. Sensory and pain thresholds to orofacial argon laser stimulation in patients with chronic burning mouth syndrome. *Clin J Pain*. 1993 Sep;9(3):207–15.
- Taiminen T, Kuusalo L, Lehtinen L, Forssell H, Hagelberg N, Tenovuo O, et al. Psychiatric (axis I) and personality (axis II) disorders in patients with burning mouth syndrome or atypical facial pain. *Scand J Pain*. 2011;2(4):155–60.
- Tarkkila L, Linna M, Tiitinen A, Lindqvist C, Meurman JH. Oral symptoms at menopause—the role of hormone replacement therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 2001;92(3):276–80.
- Traub RJ, Cao D-Y, Karpowicz J, Pandya S, Ji Y, Dorsey SG, et al. A Clinically Relevant Animal Model of Temporomandibular Disorder and Irritable Bowel Syndrome Comorbidity. *J Pain*. 2014;15(9):956–66.
- Vaidya R. Burning mouth syndrome at menopause: Elusive etiology. *J -Life Health*. 2012;3(1):3–4.

- Wardrop RW, Hailes J, Burger H, Reade PC. Oral discomfort at menopause. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1989 May;67(5):535–40.
- Woda A, Dao T, Gremeau-Richard C. Steroid dysregulation and stomatodynia (burning mouth syndrome). *J Orofac Pain.* 2009;23(3).
- Yalcin F, Gurgan S, Gul G. Oral health in postmenopausal Turkish women. *Oral Health Prev Dent.* 2006;4(4):227–33.
- Yilmaz Z, Renton T, Yiangou Y, Zakrzewska J, Chessell IP, Bountra C, et al. Burning mouth syndrome as a trigeminal small fibre neuropathy: Increased heat and capsaicin receptor TRPV1 in nerve fibres correlates with pain score. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas.* 2007;14(9):864–71.
- Yu H, Racketta J, Chines AA, Mirkin S. Hot flush symptom-free days with bazedoxifene/conjugated estrogens in postmenopausal women. *Climacteric.* 2013 Apr 1;16(2):252–7.
- Zakrzewska JM. Multi-dimensionality of chronic pain of the oral cavity and face. *J Headache Pain.* 2013;14(1):37.
- Zakrzewska JM, Forssell H, Glenny AM. Interventions for the treatment of burning mouth syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(1):CD002779.
- Zhong Y-Q, Li K-C, Zhang X. Potentiation of excitatory transmission in substantia gelatinosa neurons of rat spinal cord by inhibition of estrogen receptor alpha. *Mol Pain.* 2010;6:92.
- Zilli C, Brooke RI, Lau CL, Merskey H. Screening for psychiatric illness in patients with oral dysesthesia by means of the General Health Questionnaire--twenty-eight item version (GHQ-28) and the Irritability, Depression and Anxiety Scale (IDA). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1989;67(4):384–9.



**Les opinions émises dans les dissertations présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, sans aucune approbation ni improbation de la Faculté de Chirurgie Dentaire.**

**MARTINSKY Natacha. Hormones gonadiques et douleurs : rôle spécifique dans la stomatodynie. 2017. 55 p. : ill., tabl. Réf. Biblio. : 50 à 54.**

**Sous la direction de : M. le Professeur Yves BOUCHER.**

**Th : Chir. Dent. : Paris 7 : 2017.**

---

**RESUME :**

La douleur chronique concerne une grande partie de la population et est une des principales causes de consultation et d'invalidité. Sa représentation est différente chez les hommes et les femmes. En effet, les femmes sont généralement plus touchées et une différence de perception de la douleur entre les deux sexes existe.

Plusieurs hypothèses ont été explorées pour expliquer cela, notamment concernant les différences physiologiques associées aux hormones gonadiques. Les hormones gonadiques jouent un rôle important non seulement dans la reproduction et la différenciation mais également dans la thermorégulation, la survie des neurones et la perception de stimuli somatosensoriels. De nombreuses études ont démontré leurs rôles dans la modulation et la transmission de la douleur.

Le taux de ces hormones varie au cours de la vie chez la femme. Elles diminuent de façon importante et non réversible lors de la ménopause, ce qui entraîne des modifications orales, trophiques et sensibles. Les stomatodynies ou burning mouth syndrom (BMS) sont une des douleurs chroniques qui affectent le plus souvent les femmes subissant des changements hormonaux et/ou psychologiques lors de la ménopause. Leur étiopathogénie est complexe et plusieurs facteurs semblent intervenir. La chute du taux d'hormones ovariennes est un facteur important dont le rôle nécessite d'être approfondi, dans le but de mieux comprendre l'affection pour laquelle aucun traitement n'est complètement satisfaisant. Les traitements hormonaux de substitution sont ainsi proposés, leurs effets bénéfiques restent à définir et leurs effets secondaires et risques associés sont à prendre en compte.

---

**TITRE en anglais :**

**Gonadal hormones and pain : specific role in burning mouth syndrom.**

---

**DISCIPLINE :** Médecine Buccale

---

**MOTS-CLES Français :**

Hormones gonadiques - douleurs oro-faciales - douleurs neuropathiques - œstrogènes - stomatodynie - traitements hormonaux

---

**MOTS-CLES Anglais :**

Gonadal hormones – orofacial pain – neuropathic pain – estrogens – burning mouth syndrom – hormonal treatment