



**HAL**  
open science

# Les effets des œstrogènes sur les cellules gingivales

Charlotte Merlaud

► **To cite this version:**

Charlotte Merlaud. Les effets des œstrogènes sur les cellules gingivales. Sciences du Vivant [q-bio]. 2023. dumas-04285683

**HAL Id: dumas-04285683**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04285683>**

Submitted on 14 Nov 2023

**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.

#### IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

---

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.

Année 2023

N°

# **Les effets des œstrogènes sur les cellules gingivales**

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

*Présentée et soutenue publiquement par*

**MERLAUD Charlotte**



*Le 25/09/2023 devant le jury ci-dessous*

Président : Mr le Professeur Assem SOUEIDAN

Assesseur : Mr le Docteur Gilles AMADOR DEL VALLE

Assesseur : Mr le Docteur Samuel SERISIER Samuel

Directeur de thèse : Mme le Docteur Emmanuelle RENARD

 Nantes Université	<b>Présidente</b> Pr. BERNAULT Carine
 Pôle Santé UFR Odontologie	<b>Doyen</b> Pr. SOUEIDAN Assem
	<b>Assesseurs</b> Pr GAUDIN Alexis Pr LE GUEHENNEC Laurent Pr LESCLOUS Philippe

### Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

ALLIOT-LICHT Brigitte AMOURIQ Yves CHAUX Anne-Gaëlle GAUDIN Alexis LABOUX Olivier LE GUEHENNEC Laurent	LESCLOUS Philippe LOPEZ Serena PEREZ Fabienne SOUEIDAN Assem WEISS Pierre
---	---

### Professeur des Universités

BOULER Jean-Michel
--------------------

### Maitre de conférences

VINATIER Claire
-----------------

### Professeur Emérite

GIUMELLI Bernard
------------------

### Enseignants Associés

GUIHO Romain (Professeur Associé) LOLAH Aoula (MCU Associé) MAITRE Yoann (MCU Associé)	AMICHIA ALLOH Yomin Cécile (Assistante Associée) IDIRI Katia (Assistante Associée) HASCOET Emilie (Assistante Associée)
--	---

Maitres de conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers	Chef de Clinique des Universités - Assistant des Hôpitaux
AMADOR DEL VALLE Gilles ARMENGOL Valérie BLERY Pauline BODIC François CLOITRE Alexandra DAJEAN-TRUTAUD Sylvie ENKEL Bénédicte HOORNAERT Alain HOUCHMAND-CUNY Madline JORDANA Fabienne LE BARS Pierre NIVET Marc-Henri PRUD'HOMME Tony RENARD Emmanuelle RENAUDIN Stéphane RETHORE Gildas SERISIER Samuel STRUILLOU Xavier VERNER Christian	BLEU Oriane CLOUET Roselyne EVRARD Lucas HEMMING Cécile HIBON Charles IBN ATTYA Zakarie LEROY Camille LIEPPE Thibault MORCEL Marion OYALLON Mathilde QUINSAT Victoire Eugenie PREVOT Diane REMAUD Thomas

### Praticiens Hospitaliers

DUPAS Cécile	HYON Isabelle
--------------	---------------

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

## **Remerciements**

**A Monsieur Le Professeur Assem SOUEIDAN,**

Doyen de l'UFR Odontologie  
Professeur des Universités  
Praticien Hospitalier des Centre de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaires  
Chef de Département de Parodontologie

**-NANTES-**

*Pour m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse,  
Pour vos enseignements,  
Veuillez trouver ici l'expression de mon plus grand respect ainsi que tous mes remerciements.*

**A Madame Le Docteur Emmanuelle RENARD,**

Maitre de conférences des Universités  
Praticien Hospitalier des Centre de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaires  
Docteur de l'Université de Nantes  
Ancien Interne des Hôpitaux de Nantes  
Département de Sciences Biologiques

**-NANTES-**

*Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger cette thèse,  
Pour la qualité de votre enseignement théorique et clinique,  
Pour votre disponibilité, votre écoute et votre gentillesse,  
Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mes respectueux  
remerciements.*



**A Monsieur Le Docteur Gilles AMADOR DEL VALLE**

Maitre de conférences des Universités  
Praticien Hospitalier des Centre de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaires  
Docteur de l'Université de Nantes  
Chef du département de Prévention – Épidémiologie – Économie de la Santé  
Odontologie Légale

**-NANTES-**

*Pour m'avoir fait l'honneur de faire partie de mon jury de thèse,  
Pour m'avoir orientée vers la filière « odontologie » lors de ma première P1, je vous en  
serais toujours reconnaissante,  
Veuillez accepter l'expression de ma plus grande gratitude et le témoignage de mon profond  
respect.*

**A Monsieur Le Docteur Samuel Serisier**

Maitre de conférences des Universités  
Praticien Hospitalier des Centre de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaires  
Département de Sciences Biologiques

**-NANTES-**

*Pour m'avoir fait l'honneur de faire partie de mon jury de thèse,  
Pour l'intérêt que vous portez à mon travail,  
Veuillez accepter l'expression de toute ma reconnaissance et de mon profond respect.*



# Table des matières

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>11</b>
<b>I. HISTOLOGIE DES MUQUEUSES GINGIVALES</b> .....	<b>12</b>
A. LE PARODONTE.....	12
1. <i>La muqueuse gingivale ou gencive</i> .....	13
2. <i>Le cément</i> .....	14
3. <i>L'os alvéolaire</i> .....	14
4. <i>L'espace biologique</i> .....	14
5. <i>Le ligament parodontal</i> .....	14
B. LES MUQUEUSES GINGIVALES.....	15
1. <i>Les épithélia gingivaux</i> .....	15
2. <i>L'interface épithélio-conjonctive</i> .....	18
3. <i>Le tissu conjonctif</i> .....	19
C. LES CELLULES CONSTITUTIVES DE LA GENCIVE .....	21
1. <i>L'ultrastructure des kératinocytes</i> .....	21
2. <i>Les jonctions inter-cellulaires des cellules épithéliales gingivales</i> .....	21
3. <i>Les autres cellules de l'épithélium gingival</i> .....	22
4. <i>Les fibroblastes</i> .....	23
5. <i>Les autres cellules constitutives du tissu conjonctif gingival</i> .....	23
D. LES PARODONTOPATHIES .....	24
1. <i>Histopathologie de la maladie parodontale</i> .....	24
2. <i>Les cellules et médiateurs de l'inflammation</i> .....	26
<b>II. LES ŒSTROGENES</b> .....	<b>27</b>
A. DEFINITION DES ŒSTROGENES.....	27
B. LA BIOSYNTHESE DES ŒSTROGENES .....	27
C. SECRETION DES ŒSTROGENES .....	29
1. <i>L'œstradiol, E2</i> .....	30
2. <i>L'estrone, E1</i> .....	30
3. <i>L'estriol, E3</i> .....	30
D. LES DIFFERENTS RECEPTEURS OESTROGENIQUES.....	31
E. ACTIONS DES ŒSTROGENES SUR LES DIVERSES MUQUEUSES DE L'ORGANISME.....	32
1. <i>Exemple – Action des œstrogènes sur la muqueuse utérine (l'endomètre)</i> .....	33
2. <i>Exemple – Action des œstrogènes sur la muqueuse vaginale</i> .....	35
3. <i>Exemple – Action des œstrogènes sur le parodonte</i> .....	36
<b>III. ACTION DES ŒSTROGENES SUR LES CELLULES GINGIVALES</b> .....	<b>37</b>
A. SUR L'EPITHELIUM .....	38
B. SUR LE TISSU CONJONCTIF .....	43
1. <i>Les récepteurs spécifiques des œstrogènes dans les fibroblastes gingivaux</i> .....	43
2. <i>L'influence des œstrogènes sur la prolifération des fibroblastes gingivaux</i> .....	44
3. <i>L'impact des œstrogènes sur le métabolisme des fibroblastes gingivaux</i> .....	45
4. <i>L'impact des œstrogènes sur la vascularisation du tissu conjonctif gingival</i> .....	49
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>51</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>52</b>
<b>TABLE DES FIGURES</b> .....	<b>55</b>
<b>TABLE DES TABLEAUX</b> .....	<b>56</b>

# INTRODUCTION

La muqueuse gingivale, constitue la partie la plus périphérique du parodonte et possède une structure histologique et une architecture cellulaire bien spécifique (1). La santé de la muqueuse gingivale, et plus généralement la santé parodontale, résulte d'un équilibre entre les agressions bactériennes et ses défenses immunitaires (2). Cet équilibre est étroit et peut être perturbé par des facteurs internes telles que les variations hormonales et notamment la variation du taux d'hormones sexuelles stéroïdiennes.

Les œstrogènes font partie de ces hormones sexuelles stéroïdiennes, ils dérivent d'un noyau estrane, comportant un cycle aromatique ; et sont présents dans l'organisme, majoritairement sous la forme d'estradiol ( $17\text{-}\beta$  E2), mais aussi sous forme d'estrone (E1) et d'estriol (E3) (3). L'étude de l'influence des œstrogènes sur le parodonte est intéressante puisque chez la femme, le taux d'œstrogène est variable tout au long de sa vie, en fonction de ses conditions physiologique et/ou pathologique ; de plus les œstrogènes sont des hormones présentes en quantité nettement supérieure chez la femme que chez l'homme (4).

Les variations hormonales chez la femme, notamment liées aux œstrogènes, ne sont ni nécessaires ni suffisantes pour produire par elles-mêmes des modifications gingivales. Cependant, elles peuvent altérer les réponses des tissus parodontaux à la plaque microbienne et ainsi favoriser la maladie parodontale (5).

Cette influence des hormones sexuelles sur le parodonte est déjà bien reconnue et présente dans les différentes classifications des maladies parodontales. Pour commencer, en 1999, la classification d'Armitage G.C. inclut, les maladies parodontale liées aux hormones : gingivite associée à la puberté, gingivite associée au cycle menstruel et gingivite associée à la grossesse (6). Ensuite en 2018, la dernière classification des conditions parodontales et péri-implantaires saines et pathologiques établie par la Fédération Européenne de Parodontologie (FEP) et l'Académie Américaine de Parodontologie (AAP), à Chicago (7), prend aussi en compte l'influence des hormones sexuelles stéroïdiennes, pouvant être responsable des gingivites non-induites par le biofilm de la plaque dentaire (8).

L'objectif de ce travail de thèse est de comprendre, à l'échelle cellulaire, les mécanismes par lesquels les variations du taux d'œstrogènes, peuvent influencer la santé parodontale et plus précisément la santé gingivale. Dans une première partie nous reviendrons sur la description histologique du parodonte. Nous poursuivrons par la définition des œstrogènes, en détaillant leurs biosynthèses, ainsi que l'influence qu'ils peuvent avoir sur les différentes muqueuses de l'organisme. Enfin, la dernière partie sera consacrée à l'étude de l'impact des œstrogènes sur les cellules épithéliales et les cellules du tissu conjonctif gingival.

# I. Histologie des muqueuses gingivales

## A. Le parodonte

Le parodonte (*du grec : para « à côté de » et odontos « dent »*) est le tissu de soutien des dents (9). Le parodonte se compose de quatre tissus différents (durs ou mous) : La gencive, le cément, l'os alvéolaire et le ligament parodontal (autrement appelé desmodonte). Ces tissus peuvent être différenciés les uns des autres par leur structure, leur fonction et leur localisation (10). L'ensemble de ces tissus sont d'origine ectomésenchymateuses et forment une articulation immobile fibreuse appelée gomphose (1).

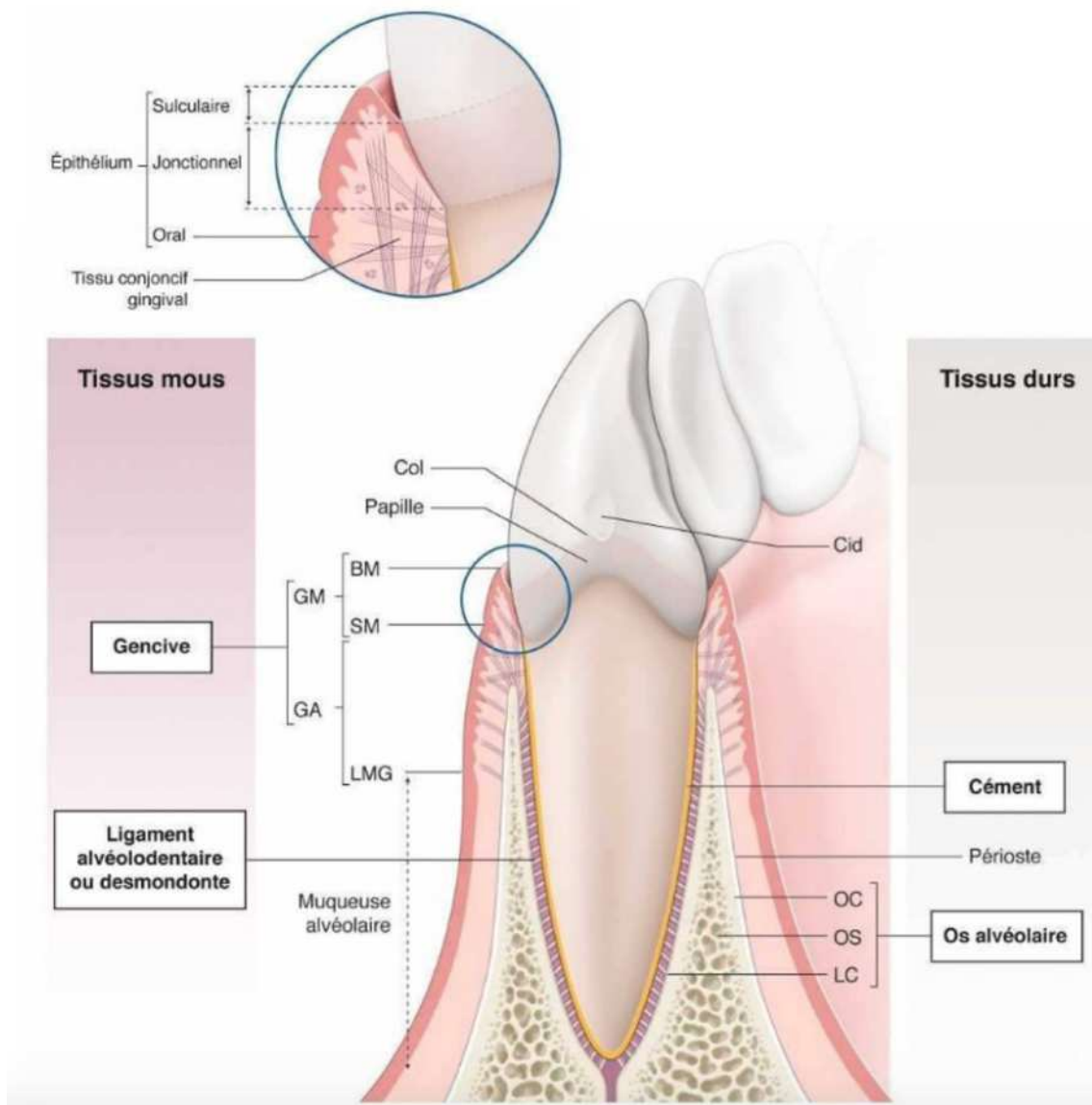


Figure 1 : Les 4 composants du parodonte (2).

## 1. La muqueuse gingivale ou gencive

La muqueuse gingivale constitue la partie la plus périphérique du parodonte et fait partie de la muqueuse buccale (10). Elle correspond à une portion kératinisée de la muqueuse buccale ; cette kératinisation est une réponse aux conditions particulières rencontrées par ce tissu, notamment aux sollicitations au cours de la mastication (9). Elle est aussi appelée « muqueuse masticatoire » (11).

Lorsqu'elle est saine, la gencive est rose pâle (et peut présenter des pigmentations ethniques chez les personnes de couleurs), avec un aspect piqueté « en peau d'orange » et son épaisseur est variable selon les individus. On notera qu'une muqueuse gingivale épaisse constitue un avantage lors d'éventuelles contraintes masticatoires ou bactériennes (10).

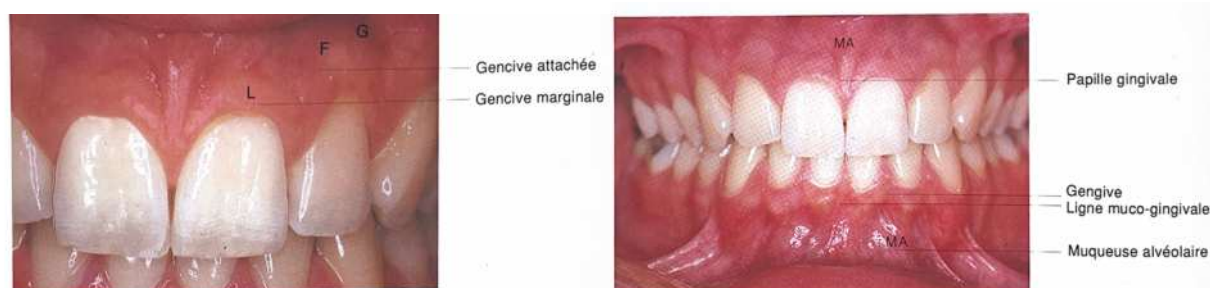
La gencive débute au niveau du collet de la dent et se termine au niveau de la ligne muco-gingivale (LMG) (10). La ligne muco-gingivale correspond à la limite entre la gencive et la muqueuse alvéolaire. Cette muqueuse comprend différentes portions : la gencive attachée, la gencive marginale et la papille gingivale (11).

La gencive marginale (autrement appelée gencive libre) correspond à la partie périphérique du tissu gingival et entoure la dent en suivant une ligne sinueuse, parallèle à la jonction amélo-cémentaire (9). La largeur de la gencive marginale est plutôt constante et d'environ 1,5 mm (10). Le bord cervical de la gencive libre recouvre l'émail, elle n'est pas attachée mécaniquement ; ceci se traduit par la présence d'un espace, appelé le sillon gingivo-dentaire (ou sillon marginal ou sulcus). La profondeur physiologique du sulcus est de 0,5 à 2mm et se mesure à partir de l'extrémité coronaire de la gencive libre (9).

La papille gingivale se trouve dans l'embrasure interdentaire, sous le point de contact des dents. En l'absence de celui-ci, cette gencive inter-dentaire régresse (10). La papille gingivale, se présente sous la forme de deux pyramides (une vestibulaire et une linguale/palatine) reliées par un col (9).

La gencive attachée est située apicalement par rapport à la gencive marginale. Elle adhère mécaniquement à la dent dans sa portion coronaire, et à l'os alvéolaire dans sa portion apicale (9). La hauteur de la gencive attachée est variable d'un site à l'autre de la bouche ; elle est plus étendue au niveau des dents antérieures et sa surface tend à diminuer au niveau des dents postérieures (11). Cette hauteur varie aussi d'un individu à l'autre et selon le sexe et l'âge ; elle aurait tendance à augmenter avec l'âge (10).

La muqueuse alvéolaire fait suite à la gencive, après la ligne muco-gingivale. Elle se poursuit par la muqueuse jugale qui recouvre la face interne des joues, la muqueuse labiale qui recouvre la face interne des lèvres et par la muqueuse du plancher buccal en lingual de la mandibule (9). Au niveau du palais, il n'existe pas de ligne muco-gingivale, puisque la muqueuse palatine et la gencive attachée font partie des muqueuses kératinisées non mobile (10).



**Figure 2** : Les différentes portions de la gencive (G) : la gencive libre (L), la gencive fixe (F) et la gencive inter-dentaire (11).

## **2. Le cément**

Le cément est un tissu conjonctif minéralisé, qui entoure la racine et recouvre la dentine radiculaire en une fine couche. La composition du cément se rapproche de celle de l'os, mais le cément n'est ni vascularisé, ni innervé (9).

Histologiquement, on distingue différents types de cément, classés selon la présence ou l'absence de cellules au sein de sa matrice (cément cellulaire ou acellulaire) (9) et selon le type de fibres de collagène majoritaire qui composent la matrice (fibres intrinsèques ou extrinsèques) (1). Ces 2 types de cément se différencient par leurs caractéristiques histologiques mais aussi fonctionnelles et par leurs relations avec le ligament alvéolo-dentaire (11). Le cément acellulaire assure la fixation de la dent, alors que le cément cellulaire a un rôle adaptatif en réponse à l'usure et aux mouvements des dents (1).

## **3. L'os alvéolaire**

Les procès alvéolaires sont des extensions des os mandibulaire et maxillaire qui contiennent les alvéoles dentaires. Ces procès alvéolaires sont des structures dépendantes de la présence des dents; en effet, les procès alvéolaires se développent avec la formation et l'éruption des dents puis se résorbent après la perte de celles-ci (10). L'os alvéolaire est en perpétuel remaniement sous l'influence de l'éruption, de l'occlusion, des forces masticatoires et d'éventuels traitements d'orthopédie dento-faciales.

On distingue 3 composants du procès alvéolaire : la corticale, l'os spongieux et la paroi alvéolaire (autrement appelée lame cribreuse ou lamina dura) (9).

## **4. L'espace biologique**

L'espace biologique correspond à l'espace entre la gencive marginale et le sommet de la crête alvéolaire. Il est composé du sillon gingivo-dentaire, de l'attache épithéliale et de l'attache conjonctive. Il mesure environ 2-3 mm (avec des variations intra et inter-individuelles). Cette espace doit toujours être respecté, au cours des différentes thérapeutiques, afin de maintenir une stabilité parodontale (10).

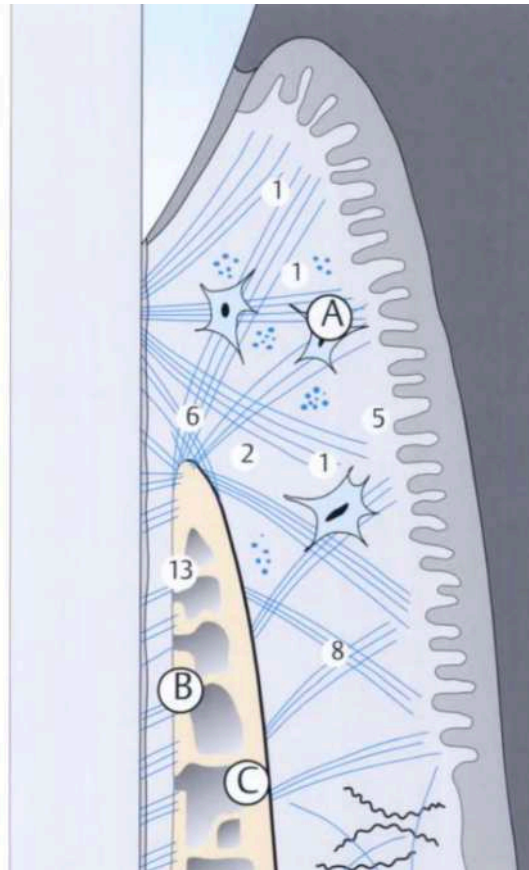
## **5. Le ligament parodontal**

Le ligament parodontal, constitue la structure de fixation de la dent au parodonte ; il est composé du ligament alvéolo-dentaire et du ligament gingival (10) .

Le ligament gingival est composé de faisceaux de fibres de collagènes, d'orientations variées, qui se fixent sur le cément à la surface de la racine, entre l'épithélium de jonction et le sommet du procès alvéolaire (crête alvéolaire). Il forme l'attache conjonctive et confère à la gencive une forme stable (10). Nous reviendrons sur la composition histologique du ligament gingival dans la partie suivante.

Le ligament alvéolo-dentaire, est un tissu conjonctif fibreux, qui relie la dent à l'os alvéolaire, par l'intermédiaire des fibres de Sharpey, sur toute la hauteur de la racine (9). Il est constitué d'une matrice extra-cellulaire contenant de fibres de collagène, de cellules, de vaisseaux sanguins et de fibres nerveuses (9).





**Figure 3:** Faisceaux de fibres parodontales, ligament parodontal (A+B).

- A. Fibres du ligament gingival*
- B. Fibres du ligament alvéolo-dentaire*
- C. Procès alvéolaire (10).*

## **B. Les muqueuses gingivales**

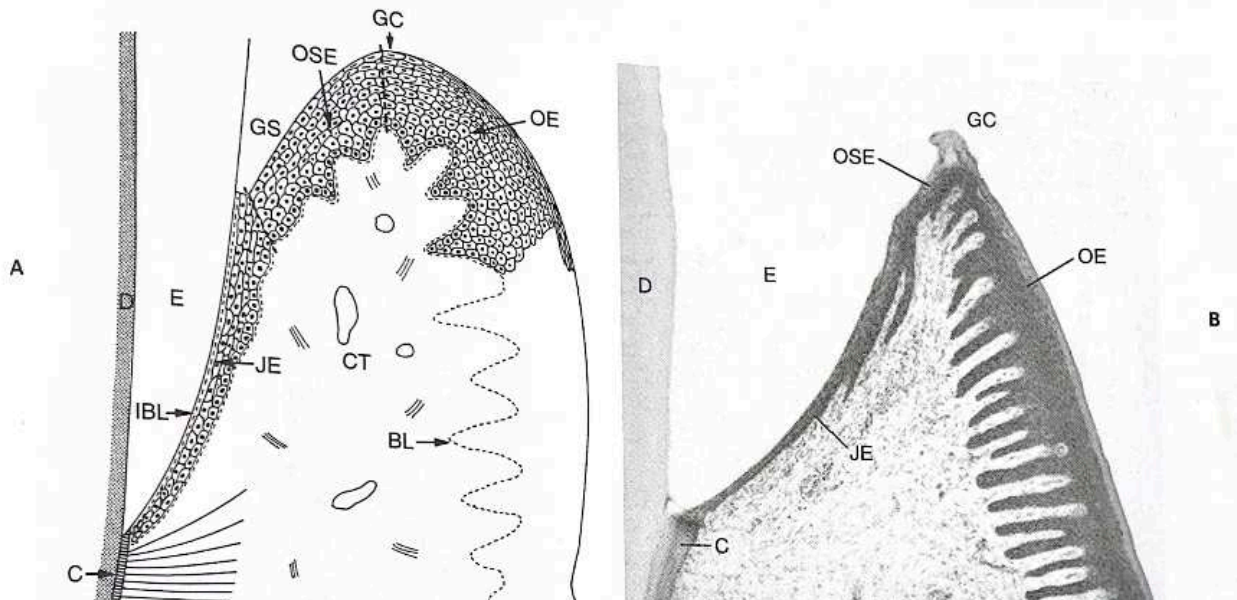
Après avoir défini anatomiquement les structures constitutives du parodonte, nous allons étudier la structure histologique de la gencive.

### **1. Les épithélia gingivaux**

Pour commencer, nous nous intéresserons à l'épithélium gingival, ou plutôt aux épithélia gingivaux. Effectivement, il existe plusieurs sous-types d'épithélia gingivaux :

- L'épithélium oral gingival, qui correspond à la partie de la gencive faisant face à la cavité buccale (du côté linguale et du côté vestibulaire) ;
- L'épithélium gingival sulculaire (ou épithélium oral sulculaire) qui se trouve face à la dent ;
- Puis l'épithélium de jonction.

Les épithélia gingivaux, sont des épithélia pavimenteux (dont les cellules superficielles sont aplaties), constitués de cellules étroitement attachées les unes aux autres et disposées en plusieurs couches (ou strates) distinctes (9). Les principales cellules épithéliales (d'un épithélium kératinisé ou non), sont appelées « kératinocytes » (1).



**Figure 4:** La jonction dento-gingivale. *A*, schéma des différents types d'épithéliums gingivaux : épithélium oral gingival (OE), épithélium oral sulculaire (OSE) et épithélium jonctionnel (JE). L'émail dentaire (E) ; la lame basale interne (IBL) ; ciment (C) ; lame basale (BL) ; tissu conjonctif (CT); dentine (D); crête gingivale (GC) ; sillon gingival (SG). *B*, Coupe histologique montrant les tissus illustrés dans A. (1).

Comme les autres épithélia buccaux, l'épiderme ou l'épithélium du tractus gastro-intestinal, les épithélia gingivaux maintiennent leur intégrité structurale par un processus de renouvellement cellulaire continu. Ce renouvellement cellulaire se caractérise par la production de nouvelles cellules dans les couches les plus profondes. Ensuite, ces cellules nouvellement formées par division mitotique migrent progressivement vers les couches plus superficielles, pour remplacer celles qui sont perdues (1). Le temps du renouvellement cellulaire total de l'épithélium gingival est de 6 à 12 jours, cela signifie qu'après sa destruction complète (par gingivectomie, par exemple), un nouvel épithélium est reformé en une dizaine de jours. On notera que le tissu gingival est capable d'une régénération tissulaire meilleure que la plupart des autres tissus ; en effet, par exemple, il faut 20 à 30 jours à l'épithélium cutané pour se renouveler totalement (2).

#### a) L'épithélium oral gingival

L'épithélium oral gingival qui face au milieu buccal et cliniquement, si la gencive est saine, présente un aspect piqueté. Cet épithélium est dit pavimenteux kératinisé. Il est caractérisé par la présence de digitations épithéliales importantes dans le tissu conjonctif sous-jacent (2). Un autre élément caractéristique de l'épithélium oral gingival, est que la surface de cet épithélium résulte de la formation d'une couche superficielle de kératine, ce processus de maturation est appelé kératinisation (ou orthokératinisation ou cornification). Un épithélium kératinisé est constitué de quatre strates (visible sur une coupe histologique classique). Chacune de ces strates correspond à un stade du processus de kératinisation. La première strate est la couche basale (aussi appelée couche proliférative ou stratum germinativum), c'est une couche de cellules cuboïdes ou cylindriques, adjacentes à la membrane basale. Les cellules de la couche basale, sont les cellules épithéliales orales les moins différenciées et sont capables de division. Au-dessus de la couche basale, se trouve la deuxième strate, appelée la couche épineuse (ou stratum spinosum), cette couche est composée de plusieurs rangées de grandes cellules sphériques. Le nom de cette dernière couche vient de la forme des cellules après préparation

pour l'examen histologique. En effet, suite à cette préparation spécifique, les cellules se rétractent, s'éloignent les unes des autres et restent jointives uniquement grâce aux jonctions inter-cellulaires, ce qui leur donne une forme étoilée. La couche basale et la couche épineuse forment à elles-deux, quasiment les deux-tiers de la hauteur de l'épithélium oral gingival. Ensuite, la troisième strate correspond à la couche granuleuse (ou stratum granulosum). Au sein de la couche granuleuse, les cellules sont plus grandes mais aplaties et contiennent des granules de kératohyaline dans leur cytoplasme (ces granules sont basophiles donc se colorent intensément avec des colorants acides tels que l'hématoxyline). La quatrième strate correspond à la couche cornée (ou la couche kératinisée). Cette dernière strate est composée de cellules plates, dépourvues de noyau, appelées squames. Avec le colorant histologique éosine, la couche cornée, composée de kératine, se colore en rose vif. Il n'est pas rare d'observer une variation de cette orthokératinisation au niveau de l'épithélium oral gingival, appelée parakératinisation. Dans l'épithélium parakératinisé, au niveau de la couche cornée, les noyaux rétrécis (ou pycnotiques) sont conservés dans la plupart ou la totalité des squames. Cette parakératinisation est normale au niveau de l'épithélium oral gingival ; cela est différent au niveau de l'épiderme où la parakératinisation peut être provoquée par des maladies telles que le psoriasis (1).

#### *b) L'épithélium oral sulculaire*

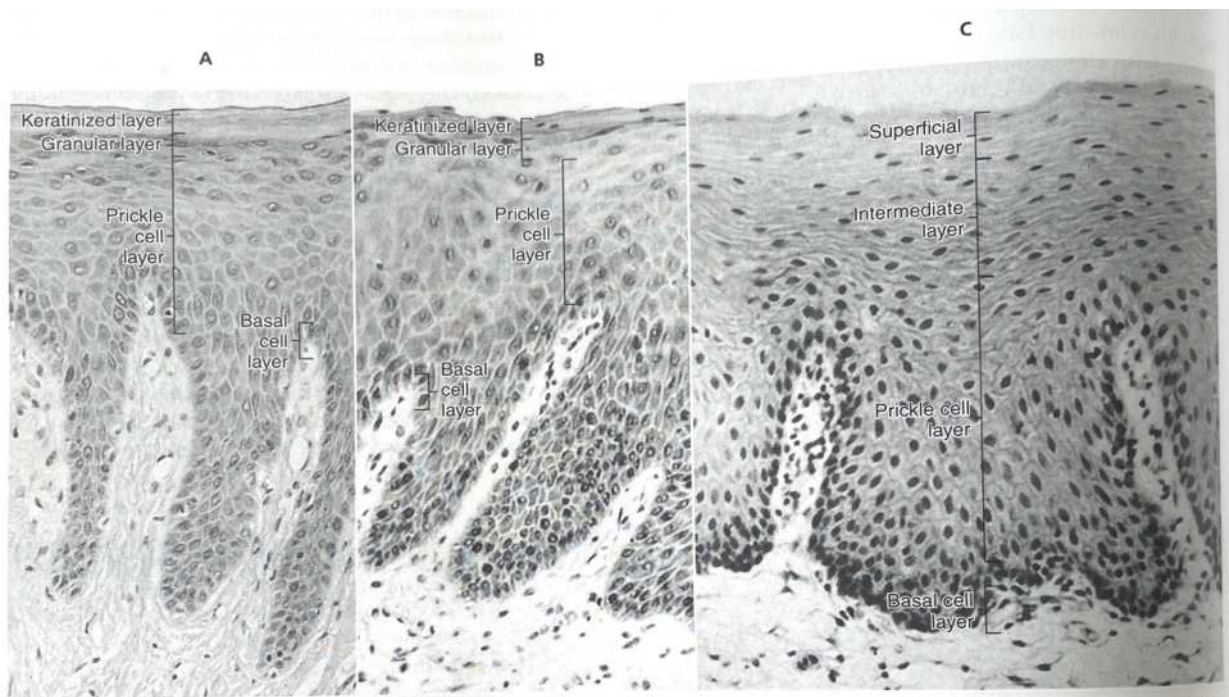
L'épithélium oral sulculaire est similaire à l'épithélium décrit précédemment. En effet, c'est aussi un épithélium pavimenteux stratifié avec de petites digitations épithéliales dans le tissu conjonctif. En revanche, l'épithélium oral sulculaire n'est pas kératinisé, contrairement à l'épithélium oral gingival (9). Cet épithélium non kératinisé, fait face à la dent et forme le sulcus (2).

L'épithélium oral sulculaire est composé de quatre strates, tout comme l'épithélium oral gingival, mais ses couches sont légèrement différentes. Les deux premières strates (la couche de cellules basales et épineuses) de l'épithélium oral sulculaire, ressemble à celles décrites pour l'épithélium oral gingival. Les deux strates supérieures de l'épithélium oral sulculaire, se ressemblent, donc la moitié externe de cet épithélium, se divise de manière arbitraire, en deux zones : intermédiaire (ou stratum intermedium) et superficielle (ou stratum superficiale) (1).

On remarquera que pour l'épithélium oral gingival et pour l'épithélium oral sulculaire, les cellules augmentent en taille, à mesure qu'elles migrent de la couche basale vers la couche de cellules épineuses. Cette augmentation est plus importante dans l'épithélium non kératinisé. Cette augmentation est liée à l'apparition de nouveaux organites et à la production de kératine (1).

#### *c) L'épithélium de jonction*

L'épithélium de jonction est localisé dans le fond du sillon gingival, contre la surface de la dent (c'est-à-dire contre l'émail) et s'étend jusqu'à la jonction amélo-cementaire, à proximité du collet. La limite entre l'épithélium de jonction et l'épithélium oral sulculaire est nette, sans transition. L'épithélium de jonction ne présente pas de digitation vers le tissu-conjonctif gingival et n'est pas kératinisé. L'épaisseur de cet épithélium est faible et variable : au fond du sillon gingival, l'épaisseur correspond environ à 15-30 cellules, alors qu'au niveau du collet l'épaisseur est de 2-3 cellules. Les cellules sont disposées parallèlement par rapport à la surface de la dent, et se trouvent entre une lame basale interne (qui sépare les cellules et la dent) et une lame basale externe (qui sépare les cellules et le chorion). Les cellules ont l'apparence de cellules basales d'un épithélium stratifié, elles sont aplaties et légèrement oblongues. Les cellules migrent de manière constante, du collet vers le sillon gingivo-dentaire, ce qui permet un turn-over rapide des cellules de l'épithélium jonctionnel (9).



**Figure 5** : Coupes histologiques des principaux types de maturation épithéliale chez l'homme (au même grossissement). **A**, Orthokératinisation ; **B**, Parakératinisation ;

**C**, non kératinisation (1).

## 2. L'interface épithélio-conjonctive

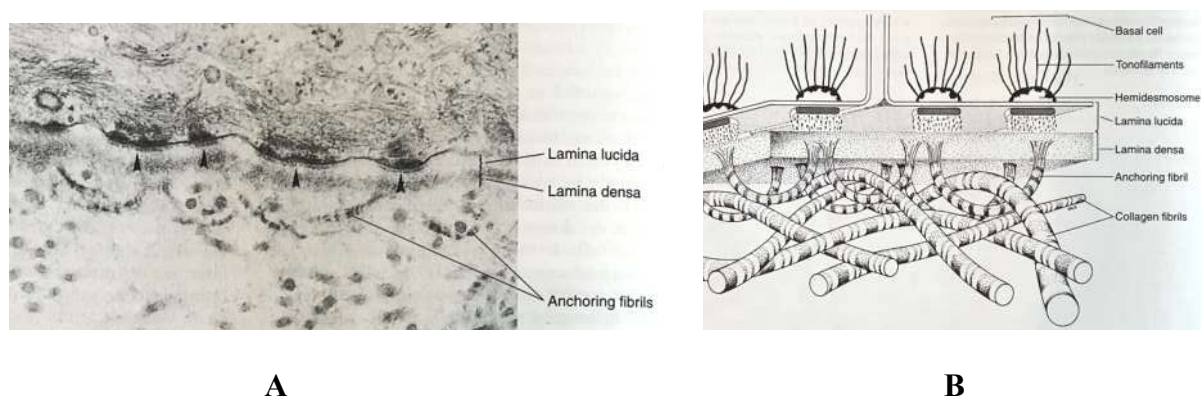
L'interface épithélio-conjonctive gingivale, autrement appelée « lame basale », est une interface ondulante où les crêtes épithéliales s'inter-digilent avec les papilles conjonctives. Cet agencement rend la surface de l'interface plus grande qu'une simple jonction plate et permet donc, aux forces appliquées sur la surface de l'épithélium, d'être dispersées sur une plus grande surface de tissu conjonctif, renforçant ainsi l'ancrage épithélio-conjonctif (2). Le rôle de cette interface est d'assurer la fixation entre l'épithélium et le tissu conjonctif sous-jacent, et également, d'assurer les échanges métaboliques, entre l'épithélium et le tissu conjonctif ; ces échanges sont indispensables car l'épithélium est dépourvu de vaisseaux sanguins.

Cet interface épithélio-conjonctive possède une organisation structurale très précise. En effet, la lame basale se divise en 2 parties : la lamina lucida et la lamina densa.

La lamina lucida fait 25 nm d'épaisseur et contient des glycoprotéines et de la laminine. La lamina lucida se trouve entre le pôle basal, des cellules de la couche basale de l'épithélium, et la lamina densa. Les cellules basales adhèrent à la lame basale grâce aux héli-desmosomes. Les intégrines des héli-desmosomes traversent la membrane cellulaire des cellules basales pour venir s'ancrer dans la lamina lucida. Les intégrines des héli-desmosomes assurent la jonction entre le cytosquelette des cellules basales de l'épithélium et la lame basale.

La lamina densa fait 50 nm d'épaisseur et se trouve entre la lamina lucida et le tissu conjonctif. La lamina densa est composée de protéoglycanes et de différents types de collagènes : Du collagène de type IV disposé selon une configuration en grillage, du collagène de type VII qui forment les fibrilles d'ancrage, et du collagène de type I et III qui traverse les boucles formées par les fibrilles d'ancrage.

Dans certaines pathologies (tel que la pemphigoïde bulleuse), une séparation entre l'épithélium et le tissu conjonctif se produit au niveau de la lamina lucida, ce qui provoque une boursoufflure de la gencive. La majeure partie du temps, cette séparation est causée par une réaction auto-immune où un anticorps, produit par l'individu lui-même, attaque un composant spécifique de la lame basale (1).



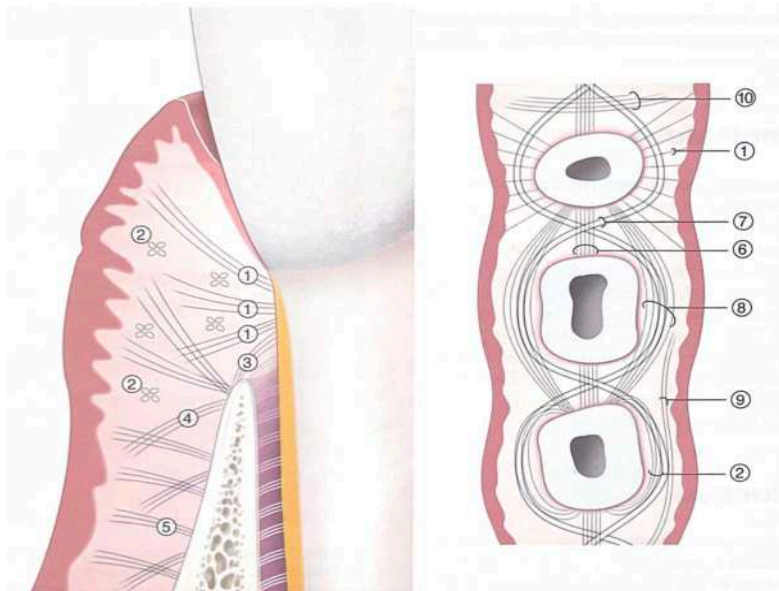
**Figure 6 :** *Lame basale. A, lame basale observée au microscope électronique ; B, schéma de la lame basale (1).*

### 3. Le tissu conjonctif

Le chorion gingival est un tissu conjonctif, il est donc constitué de cellules, principalement des fibroblastes, d'une matrice extra-cellulaire, elle-même constituée de fibres (collagénique et non collagénique). Cet ensemble est traversé par des vaisseaux sanguins, apportant les nutriments nécessaires au bon développement tissulaire (9).

#### a) Les fibres

Ce tissu conjonctif, soutenant l'épithélium gingival, peut aussi être appelé « lamina propria » et est divisible en 2 couches : la couche papillaire (superficielle et associée aux crêtes épithéliales) et la couche réticulaire (plus profonde). Ces 2 couches se distinguent par la concentration et la disposition des fibres de collagène. Effectivement, au sein de la couche papillaire, les fibres de collagène sont fines et disposées de manière lâche. Alors qu'au sein de la couche réticulaire, c'est le contraire, les fibres de collagènes sont agencées en faisceaux épais avec une orientation précise (1). L'ensemble des faisceaux de collagène, au sein de la couche réticulaire, forment le ligament gingival. Le ligament gingival, grâce à l'ensemble des faisceaux de collagène, confère à la gencive une forme stable et permet de former une arcade fermée. En fonction de leurs localisations au sein du ligament gingival, les faisceaux de collagène ont des dénominations différentes, on retrouve : les faisceaux dento-gingivaux (coronaires, horizontaux, apicaux), alvéolo-gingivaux, interpapillaires, transgingivaux, circulaires, dento-periostés, transeptaux, periosto-gingivaux, intercirculaires et intergingivaux (10). On notera que le ligament gingival associé à l'attache épithéliale forme l'attache épithélio-conjonctive ; et que le ligament gingival associé au ligament alvéolo-dentaire forme le ligament parodontal (9). Le collagène retrouvé dans la lamina propria est principalement de type I et de type III ; le type V peut être présent dans les tissus enflammés. En plus du collagène, un autre type de fibre est présent dans le tissu conjonctif : l'élastine. L'élastine, comme son nom l'indique, confère l'élasticité au tissu, et contrairement au collagène, les fibres élastiques se ramifient, s'anastomosent et fonctionnent seules plutôt qu'en faisceaux (1).



**Figure 7: Les fibres gingivales (2).**

1 : dentogingivales ; 2 : circulaire/semi-circulaires ; 3 : dentopériostées ; 4 : alvéologingivales ; 5 : gingivoperiosteées ; 6 : transseptales ; 7 : transgingivales ; 8 : intercirculaires ; 9 : intergingivales ; 10 : interpapillaires.

*b) La substance fondamentale*

La substance fondamentale du chorion gingival est constituée de protéoglycanes (noyau polypeptidique auquel sont attachés des glycosaminoglycanes) et de glycoprotéines (chaîne polypeptidique ramifiée sur laquelle sont attachés quelques hexoses simples). Les protéoglycanes de la substance fondamentale, interagissent avec ceux des membranes cellulaires (par exemple les intégrines), ces interactions sont importantes pour moduler les comportements cellulaires (1).

*c) Les cellules*

Les fibroblastes gingivaux représentent 65% des cellules du tissu conjonctif gingival. Les fibroblastes sont capables de proliférer rapidement, ainsi le chorion gingival présente, lui aussi, un taux de renouvellement très élevé (bien supérieur à la peau ou à l'os alvéolaire). Les autres types cellulaires retrouvés au sein de ce tissu sont principalement des cellules immunitaires (2).

## **C. Les cellules constitutives de la gencive**

### **1. L'ultrastructure des kératinocytes**

Nous allons maintenant nous intéresser à l'ultrastructure des principales cellules constitutives des épithélia gingivaux. Au sein de ces cellules, on retrouve des organites couramment retrouvés dans la plupart des cellules, tels que le noyau, les mitochondries, les ribosomes, le réticulum endoplasmique etc.

On retrouve également des structures caractéristiques des cellules épithéliales, tel que les tonofilaments. Les tonofilaments sont des filaments intra-cellulaires de types intermédiaires, participant à la composition du cytosquelette. Ce sont des protéines fibreuses synthétisées par les ribosomes et correspondent à une classe de protéines intra-cellulaires appelées cytokératines. C'est d'ailleurs leur forte concentration intra-cellulaire en cytokératine, qui confère le nom de « kératinocytes » aux cellules épithéliales. La présence de ces tonofilaments permet de distinguer, au sein d'un épithélium, les cellules épithéliales (kératinocytes) et les cellules non épithéliales (que nous détaillerons juste après). Les cytokératines sont classées en fonction de leurs poids moléculaires et de leurs charges ; le type de kératine varie entre les différents épithélia et même entre les différentes couches cellulaires d'un même épithélium stratifié. Généralement au sein des épithélia stratifiés kératinisés, les kératines sont de poids moléculaires élevés et agrégés en faisceaux pour former des tonofibrilles. Alors qu'au sein des épithélia stratifiés non kératinisés, on retrouve des kératines de poids moléculaire intermédiaire, qui restent dispersées et sont moins visibles.

En plus des tonofilaments, les kératinocytes présentent des granules intracytoplasmiques. Ces granules « de revêtement membranaire » ou « lamellaires », sont des organites, apparaissant dans la partie supérieure de la couche de cellules épineuses. Ces granules sont des petites structures (d'environ 250 nm), qui proviennent du complexe de Golgi et contenant des glycolipides. Au fur et à mesure que les cellules se déplacent vers la surface de l'épithélium, ces granules s'alignent près de la membrane cellulaire superficielle. Dans la partie supérieure de la strate suivante, appelée couche granuleuse pour l'épithélium oral gingival (kératinisé) et couche intermédiaire pour l'épithélium oral sulculaire (non kératinisé), les granules semblent fusionner avec la membrane cellulaire superficielle et décharger leur contenu dans l'espace intercellulaire. Cette décharge de contenu est plus importante dans l'épithélium kératinisé que celui non kératinisé. Cette décharge, participe à la formation d'une barrière de perméabilité riche en lipides, qui limite le mouvement des substances aqueuses à travers les espaces intercellulaires de la strate la plus superficielle de l'épithélium.

### **2. Les jonctions inter-cellulaires des cellules épithéliales gingivales**

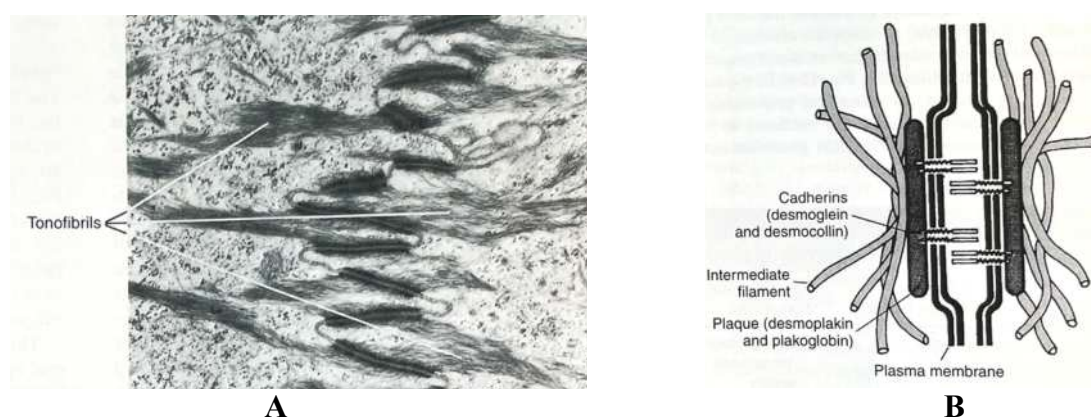
Ces jonctions ont une importance capitale au sein d'un épithélium car elles permettent à l'épithélium d'assurer son rôle principal, celui de barrière. La cohésion entre les cellules est assurée par des complexes protéiques glucidiques, synthétisés par les cellules épithéliales elles-mêmes.

Le complexe de jonction inter-cellulaires le plus courant, au sein des épithélia gingivaux, est le desmosome (autrement appelé macula adhérentes). Les desmosomes sont constitués de plaques d'attachements protéiques (desmoplakines ou plakoglobines) localisées sous la membrane cellulaire des cellules épithéliales. Au niveau de ces plaques protéiques viennent s'attacher, d'une part, des protéines constitutives du cytosquelette (les tonofilaments) et d'autres par des cadhérines. Les cadhérines sont des protéines transmembranaires, qui se lient avec les cadhérines des cellules adjacentes, dans la région inter-cellulaires. Comme les intégrines des héli-desmosomes, au niveau de la lamina lucida, qui assure la jonction entre le cytosquelette des cellules épithéliales et la lame basale, les cadhérines des desmosomes assurent

la jonction entre les cytosquelettes des cellules adjacentes. Pour résumer, un desmosome est un système de jonction qui assure la cohésion entre les cytosquelettes de cellules adjacentes, par l'intermédiaire de protéines transmembranaires et de plaques protéiques.

Deux autres types de jonctions inter-cellulaires sont observées, de manière plus rare, entre les cellules des épithélia gingivaux : les jonctions communicantes et les jonctions serrées. Les jonctions communicantes (autrement appelées nexus), sont des zones où de petites interconnexions entre les membranes de cellules adjacentes sont apparentes. Ces dernières assurent la communication, par voie électrique ou chimique, entre 2 cellules. Les jonctions serrées (ou tight junction) correspondent à des zones où les membranes des cellules adjacentes sont si étroitement apposées que l'espace inter-cellulaire est inexistant.

Pour finir, la jonction entre les cellules basales des épithélia gingivaux et le tissu conjonctif sous-jacent, est assurée par les héli-desmosomes. Les desmosomes et les héli-desmosomes forment ensemble, une liaison mécanique résistante, qui dissipe et répartie les forces appliquées à la surface épithéliale, sur une large zone (1).



**Figure 8:** Desmosome. **A**, Desmosomes observés au microscope électronique ; **B**, schéma d'un desmosome (1).

### 3. Les autres cellules de l'épithélium gingival

Ces cellules non épithéliales représentent jusqu'à 10% de la population cellulaires des épithélia gingivaux. Ces cellules sont aussi appelées « non kératinocytes » car ne possèdent pas (ou peu) de tonofilaments et de desmosomes (1).

Au sein de la couche basale, on retrouve des mélanocytes. Les mélanocytes sont des cellules de la lignée pigmentaire et sont responsables des pigmentations ethniques gingivales endogènes (9). Effectivement, ces cellules sont capables de synthétiser de la mélanine, c'est pourquoi au sein de leur cytoplasme, on observe des granules pigmentaires contenant de la mélanine, appelés « mélanosomes ». Pour continuer, au sein de la couche basale, nous pouvons également retrouver des cellules de Merkel, ces cellules sont des mécanorécepteurs responsables de la sensation tactile très fine.

Ensuite, dans les strates supra-basales, on retrouve des cellules immunitaires, telles que des cellules de Langerhans, qui sont des cellules dendritiques, capable de phagocyter des micro-organismes pathogènes et de présenter l'antigène aux cellules T.

Enfin, en cas d'inflammation, des lymphocytes peuvent être présents au sein des différentes couches des épithélia gingivaux (1).



#### **4. Les fibroblastes**

Comme évoqué précédemment, les fibroblastes, sont les principales cellules constitutives du tissu conjonctif. Les fibroblastes sont fusiformes ou stellaires avec un réticulum endoplasmique granuleux étendu. En plus de ces organites développés, le fibroblaste gingival exprime une grande diversité d'enzyme ; de ce fait, il est capable de maintenir l'intégrité tissulaire en synthétisant et en renouvelant les fibres et la substance fondamentale (1).

Pour pouvoir préserver l'attache de la gencive, au ciment et à l'os alvéolaire, malgré les différentes contraintes qui s'exercent sur celle-ci, les fibroblastes doivent :

- Synthétiser de nouveaux éléments matriciels (collagène, réseau élastique, etc.) :
- Sécréter des protéases capables de dégrader les structures endommagées et de favoriser le remodelage (par exemple les métalloprotéases);
- Proliférer afin de remplacer les cellules vieillissantes ;
- Sécréter des facteurs de croissance et des cytokines (2).

Vis-à-vis de ces multiples aptitudes, des chercheurs ont étudié les fibroblastes gingivaux et ont mis en évidence l'existence d'une très grande hétérogénéité de sous-populations de fibroblastes gingivaux (12). Chacune de ces sous-populations se caractérise par des synthèses matricielles, des activités collagénolytiques et un pouvoir prolifératif très différent (2). Tipton et al. en 1991, démontrent cela à travers leur étude ; sous l'influence de ciclosporine, les différentes sous-populations de fibroblastes gingivaux, issues de la même gencive, montrent de très importantes variations quant à la production de collagénase et de TIMP (tissu inhibitors of metalloproteinase) (13). Pour résumer, au sein du tissu conjonctif gingival, on retrouve un grand nombre de souches cellulaires fibroblastiques différentes. Et chacune de ces sous-populations, montrent des réponses métaboliques très variables vis-à-vis d'une sollicitation particulière (physiologiques, pathologiques, hormonales, médicamenteuses...) (2).

Pour finir, les fibroblastes s'adaptent et répondent aux contraintes environnementales, par exemple, suite à une lésion de la muqueuse buccale, les fibroblastes participent à la cicatrisation de la plaie, en proliférant et en devenant contractiles (1).

#### **5. Les autres cellules constitutives du tissu conjonctif gingival**

Au sein du tissu conjonctif on retrouve d'autres types cellulaires, notamment des cellules immunitaires.

Les macrophages ressemblent aux fibroblastes ; néanmoins, les macrophages ont un noyau et un réticulum endoplasmique plus petit, de plus, les macrophages présentent, dans leur cytoplasme, des vésicules (tels que des lysosomes). Le macrophage a plusieurs fonctions, dont la principale est d'ingérer du tissu endommagé ou des matières étrangères dans des vacuoles phagocytaires qui fusionnent, par voie intracytoplasmique, avec des lysosomes et initient la dégradation des éléments à éliminer. Une autre fonction importante est, qu'en cas de lésion du tissu, les macrophages stimulent la prolifération des fibroblastes, nécessaires à la réparation.

Les mastocytes sont de grandes cellules sphériques possédant un petit noyau et de nombreux granules intracytoplasmiques. Les granules intracytoplasmiques, contiennent principalement, des médiateurs de l'inflammation et des agents vasoactifs tels que l'héparine et de l'histamine.

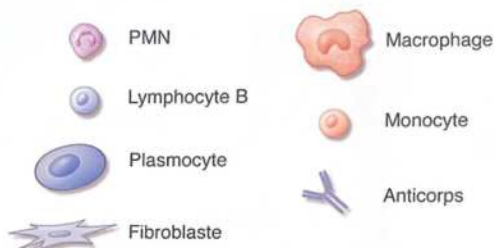
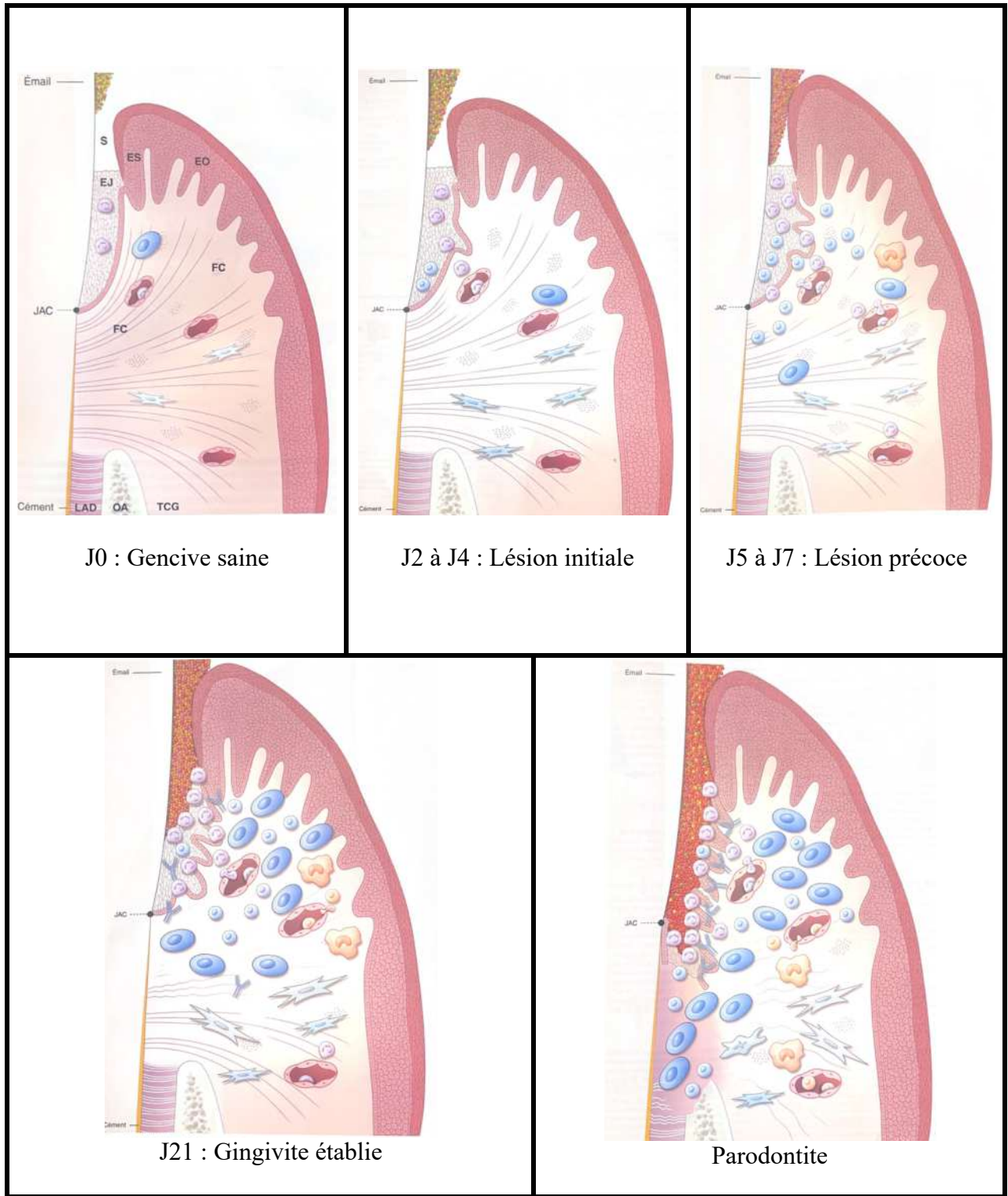
On retrouve aussi des polynucléaires neutrophiles, des lymphocytes et des plasmocytes. Le nombre et le type de cellules inflammatoires est variable en fonction, de la nature et de la durée de la blessure ou de la pathologie, à la laquelle est confrontée la muqueuse gingivale.

Effectivement, dans le cas de lésion aiguës (par exemple une incision chirurgicale), ce sont les polynucléaires neutrophiles qui sont présents en quantité plus importante. Alors que pour des pathologies plus chroniques tels que la maladie parodontale, ce sont les lymphocytes et les plasmocytes qui sont majoritairement présents (1).

## **D. Les parodontopathies**

### **1. Histopathologie de la maladie parodontale**

Après avoir décrit histologiquement les muqueuses gingivales, nous allons brièvement décrire les modifications histopathologiques qui apparaissent au cours d'une gingivite puis d'une parodontite. Pour commencer, la « lésion initiale » fait suite à l'accumulation de plaque dentaire (et donc de bactéries parodontopathogènes) dans le sillon gingivo-dentaire. Les vaisseaux sanguins du tissu conjonctif se dilatent, ce qui favorise la diapédèse des polynucléaires neutrophiles, des monocytes, et des lymphocytes. Ces leucocytes s'accumulent dans l'épithélium de jonction et arrivent dans le sillon gingivo-dentaire. Si le contrôle de plaque n'est pas amélioré, l'envahissement bactérien sous-gingival augmente et, au bout de 4 à 7 jours, on atteint le stade de « lésion précoce », avec une multiplication des éléments décrits précédemment. En l'absence d'hygiène bucco-dentaire suffisante, pendant 2 à 3 semaines, la « lésion établie » se met en place. Ce stade de lésion établie, correspond au tableau clinique de la gingivite chronique. A ce stade, on observe une amplification de la vasodilatation et de l'infiltrat inflammatoire, une lyse collagénique importante et l'apparition de plasmocytes et d'immunoglobulines. L'épithélium se détache de la dent, formant une poche gingivale. En cas de sondage de cette poche, le saignement est important, du fait de, l'amincissement de l'épithélium (dans les zones situées entre les digitations) et de l'ulcération du tissu conjonctif gorgé de capillaires néoformés. Si le contrôle de plaque reste défectueux, on atteint le stade de « parodontite ». Le tableau histopathologique décrit juste avant est exacerbé, et aboutit à la destruction de la crête de l'os alvéolaire. En parallèle, l'épithélium prolifère en direction apicale, on passe de la poche gingivale à poche parodontale. Le temps d'apparition et la vitesse de destruction osseuse sont variables d'un sujet à l'autre (9).



E : émail ; S : sulcus ; EJ : épithélium de jonction ; ES : épithélium sulculaire ; EO : épithélium oral ; JAC : jonction amélo-cémentaire ; FC : fibres de collagènes ; LAD : ligament alvéolo-dentaire ; OA : os alvéolaire ; TCG : tissu conjonctif gingival.

**Figure 9** : Les stades anatomopathologiques de la santé à la parodontite (2).

## 2. Les cellules et médiateurs de l'inflammation

L'homéostasie parodontale est obtenue lorsqu'on a un équilibre entre les agressions et le système de défense du parodonte. Lorsque cet équilibre est rompu, le processus d'inflammation se met en place pour éliminer les agents agresseurs. L'inflammation fait partie de l'immunité innée et a pour but :

- D'éliminer les agents pathogènes ;
- D'éliminer les cellules nécrotiques ;
- D'initier la réparation tissulaire.

La réponse immunitaire innée, est la première ligne de défense face à la plaque bactérienne. Il est important de préciser qu'une réponse inflammatoire exacerbée peut être délétère pour les tissus (2).

Le processus inflammatoire est déclenché par les cellules sentinelles, qui libèrent des molécules de l'inflammation, lorsqu'elles identifient des agents pathogènes. Les pathogènes sont porteurs de PAMPs (Pathogens Associated Molecular Patterns) qui caractérisent chaque type de bactéries. Les cellules de l'hôte sont équipées de PRRs (Pattern Recognition Receptors) à la surface de leurs membranes qui permettent de reconnaître les PAMPs. Les PRRs sont fortement exprimés par les cellules du système immunitaire : macrophage, polynucléaire neutrophile, cellules dendritiques, cellules T, ... Mais aussi par les cellules parodontales, tels que les kératinocytes et les fibroblastes gingivaux. La reconnaissance d'un PAMP par un PRR induit une réponse inflammatoire. Par exemple, lorsqu'un kératinocyte, équipé de PRRs dont TLR2 et TLR4, reconnaît un PAMP, cela active les voies de signalisation intra-cellulaires aboutissant à la production de cytokines pro-inflammatoires (2).

Au cours d'une parodontite, il y a une augmentation de l'expression de TLR2 et TLR4 par tous les types cellulaires, et donc une production exagérée de cytokines pro-inflammatoires entraînant l'accentuation de la destruction tissulaire. Par ailleurs, au cours d'une parodontite, différents types cellulaires, se trouvant dans l'épithélium ou le tissu conjonctif gingival, entrent en jeu avec chacun un rôle bien précis :

- Les polynucléaires neutrophiles (PNN), correspondent au deuxième type de cellules à rencontrer les bactéries, après les kératinocytes. Les PNN se trouvent dans le fluide gingival et sont attirés dans les tissus par la chemokine IL8. Les PNN sont capables de phagocyter les agents pathogènes et de sécréter des ROS (molécules très oxydatives pouvant détruire les bactéries).
- Les macrophages sont des cellules phagocytaires, produisant des cytokines pro-inflammatoires et des molécules du complément. Les macrophages sont capables de produire des dérivés azotés NO pour détruire les bactéries.
- Les cellules de Langerhans ont pour rôle de présenter les antigènes aux cellules T.
- Les cellules Natural Killers détruisent les cellules infectées et produisent des cytokines pro-inflammatoires (2).

## II. Les œstrogènes

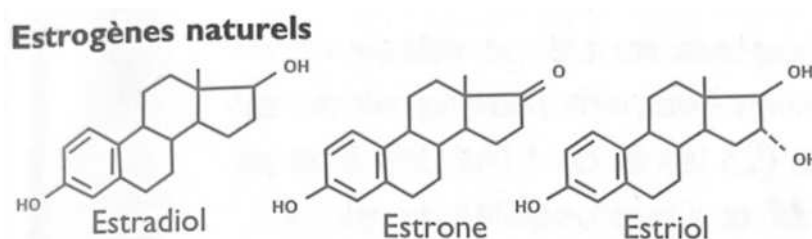
### A. Définition des œstrogènes

Les œstrogènes sont des hormones sexuelles, lipidiques, de types stéroïdes. Comme tous stéroïdes naturels, les œstrogènes sont des dérivés du noyau estrane, comportant un cycle aromatique. Dans l'ouvrage « Gynécologie endocrinienne du praticien », le Professeur Empereire donne une définition biochimique des œstrogènes : « Les œstrogènes, autrement appelées les hormones estrogéniques endogènes, sont des stéroïdes à 18 atomes de carbone, dont le premier cycle n'est pas saturé » (3).

Néanmoins, selon Henri Rozenbaum, la chimie est insuffisante pour définir un œstrogène car certains ont une structure stéroïdienne et d'autre non (14).

Malgré les progrès de la science, nous sommes contraints de définir les œstrogènes par leurs propriétés biologiques observées sur l'animal. Cette définition est donnée par Lieberman : « Les œstrogènes sont des substances qui, lorsqu'elles sont administrées à des rongeurs femelles sexuellement immatures ou castrées, induisent une kératinisation des cellules épithéliales du vagin » (15).

Les œstrogènes sont présents naturellement dans l'organisme, sous forme d'estrone (E1), estradiol (17- $\beta$  E2) et estriol (E3). A concentration égale, l'E2 exerce un effet biologique plus puissant que l'E1 qui lui est plus puissant que l'E3 (16). Les œstrogènes peuvent également être synthétisés et utilisés en thérapeutique. Les œstrogènes artificiels ont une structure chimique dérivée ou semblable aux œstrogènes biologiques, ils ont été élaborés pour améliorer l'efficacité et la biodisponibilité des œstrogènes en thérapeutique. Aujourd'hui, les œstrogènes synthétiques n'ont plus aucune indication thérapeutique en dehors de la carcinologie (3).



*Figure 10: Structure chimique des œstrogènes naturels (14).*

Il est intéressant de rappeler qu'aujourd'hui deux orthographes sont admises : estrogènes et œstrogènes, en anglais et en français (14).

### B. La biosynthèse des œstrogènes

Tous les stéroïdes, dont les œstrogènes, dérivent du cholestérol après coupure de la chaîne latérale du cholestérol et plusieurs réactions d'oxydation, d'hydroxylation et de réduction. Dans un premier temps, le cholestérol est transformé en prégénolone, qui est transformé en androgène (testostérone et en androsténone). Ensuite l'aromatase à cytochrome P-450 transforme la testostérone et l'androsténone en estradiol et en estrone (16). L'aromatase, par le cytochrome P450, des androgènes en œstrogènes comporte 2 hydroxylations du groupement méthyl en C19 et une hydroxylation sur le C3, suivies de la perte du carbone 19 et du réarrangement phénolique du cycle A (17). Cette enzyme protéique, la cytochrome P450 aromatasase, agit sous l'action de la FSH, est codée par le gène CYP 19, est présente majoritairement au sein des ovaires et en plus faible proportion, dans d'autres organes (tels que le tissu adipeux, le tissu osseux, le testicule, l'hypothalamus, le cerveau, les surrénales...) (3).

L'œstrogénèse produit au niveau des ovaires exerce une fonction paracrine sur les tissus environnants (4), mais aussi une fonction endocrine de par sa libération dans la circulation sanguine (17).

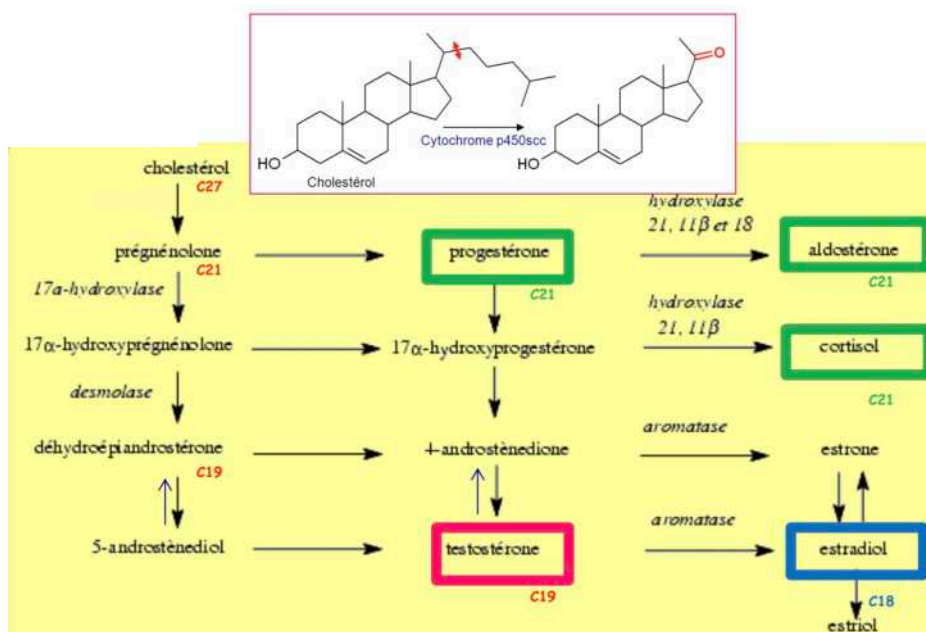


Figure 11 : Synthèse des hormones stéroïdes à partir du cholestérol (17).

La synthèse d'œstrogènes fonctionne sous l'influence d'hormones peptidiques, les gonadotrophines hypophysaires : LH (Hormone Lutéinisante) et FSH (Hormone Folliculostimulante) (3). LH et FSH sont des hormones protéiques, produites par l'hypophyse (et le placenta lors de la grossesse). Leur fonction principale est la régulation des gonades (ovaires et testicules). La LH déclenche l'ovulation, maintient le corps jaune au cours du cycle menstruel et induit la production des androgènes (précurseurs des œstrogènes). La FSH promeut la croissance des follicules ovariens chez la femme, la spermatogénèse chez l'homme et active le cytochrome P450 aromatasase (ce qui permet la conversion des androgènes en œstrogènes) (4). En étudiant le rôle de LH et de FSH, nous constatons que durant le cycle menstruel, la production ovarienne d'œstrogènes, par le follicule en développement est sous la dépendance de FSH (car il active l'aromatasase), mais nécessite un taux de LH suffisant (car la LH participe à la production des précurseurs des œstrogènes) (4). La sécrétion de LH et de FSH par l'hypophyse est sous le contrôle de différents régulateurs tels que la GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone d'origine hypothalamique) et les œstrogènes ovariens (18).

Les gonadotrophines hypophysaires (LH et FSH) régulent la synthèse des œstrogènes ; les œstrogènes ovariens participent à la régulation de la sécrétion de LH et FSH. Les œstrogènes ovariens exercent donc un rétrocontrôle (positif et négatif) sur les gonadotrophines hypophysaires (18).

Les œstrogènes sont des protéines lipophiles, ne pouvant donc pas (ou peu) circuler librement dans le sang. On peut les retrouver sous différentes formes dans la circulation sanguine :

- Lié à une protéine non spécifique : L'albumine sérique. 60%, soit la majorité de l'œstradiol (E2) circule sous cette forme.
- Lié à une protéine de liaison spécifique : la SBP (Sex Binding Protein) sécrétée par le foie. 38% de l'E2 circulant est lié à cette protéine. Lorsque l'E2 est lié à cette protéine, il est inactif.
- Libre : Sous cette forme les œstrogènes sont directement accessibles aux cellules cibles. Seulement 2% de l'E2 circulant est libre (14).

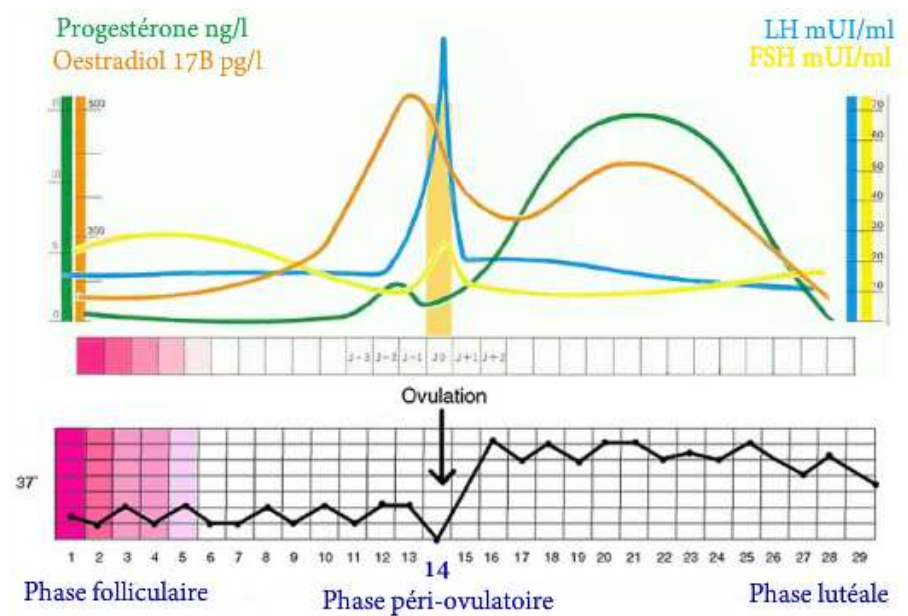
L'inactivation des hormones stéroïdes, dont les œstrogènes, se fait au niveau du foie, par réaction d'hydroxylation et de réduction ou par phénomène de conjugaison avec des sulfates ou des glucuronates (4).

### C. Sécrétion des œstrogènes

La sécrétion des œstrogènes augmente à partir de la puberté chez l'homme et la femme. Les femmes sont les principales productrices d'œstrogènes. Les hommes en produisent aussi mais en quantité réduite, environ 2 à 5 fois moins qu'une femme non ménopausée (19). Le taux d'œstradiol chez l'homme est inférieur à 52 ng/L, alors que chez la femme non ménopausée il est d'en moyenne 189 ng/L (20).

Chez la femme, la concentration d'œstrogène est variable tout au long de sa vie, en fonction de son âge et de ses conditions physiologiques (19) :

- Chez une femme non ménopausée, au cours du cycle menstruel (de 28 jours), nous observons des variations importantes du taux plasmatique d'œstradiol :
  - Les 8 premiers jours, lors de la phase folliculaire, le taux d'œstradiol est en moyenne de 85,5 ng/L, en augmentant progressivement au fil des jours.
  - Puis du 9<sup>ème</sup> au 13<sup>ème</sup> jours, il y a un pic d'œstrogène pré-ovulatoire, le taux d'œstradiol atteint 357 ng/L.
  - Juste avant l'ovulation (qui a lieu le 14<sup>ème</sup> jour), le taux d'œstradiol chute légèrement mais de manière brutale (20).
  - Puis du 15<sup>ème</sup> jours au 28<sup>ème</sup> jours, au cours de la phase lutéale, le taux d'œstradiol est globalement constant et d'en moyenne 135 ng/L (20). Les œstrogènes, sont alors synthétisés, en partie, par le corps progestatif (issus du follicule de graff, qui s'est divisé en ovule et en corps progestatif, autrement appelé le « corps jaune ») (4).



**Figure 12** : Courbes hormonales et thermique au cours du cycle menstruel, chez une femme non ménopausée et pas enceinte (4).

- Au cours de la grossesse, il y a un pic d'œstrogène. Pendant cette période, le placenta est la première source de production d'œstrogènes. Le taux de production augmente, progressivement et de manière continue, pour atteindre en fin de grossesse, 100 à 120 mg/24h (21). À la fin du troisième trimestre, les œstrogènes atteignent des niveaux plasmatiques maximaux de 6000 ng/L, ce qui représente 10 et 30 fois les niveaux observés au cours du cycle menstruel (22).
- Après la ménopause, une fois que les cycles menstruels se sont définitivement arrêtés, il y a un effondrement du taux d'œstrogène (16). Chez la femme ménopausée, le taux d'œstradiol est inférieur à 32 ng/L (20).
- La prise d'un contraceptif oral entraîne une diminution du taux d'œstrogène (20).

La plage de référence pour l'œstradiol dans la salive est de 3 à 12 pg/ml chez les femmes préménopausées et de 0,5 à 1,7 pg/ml chez les femmes ménopausées (23).

La sécrétion des œstrogènes est variable en fonction du type d'œstrogène naturels :

### **1. L'œstradiol, E2**

Il est le produit de référence car son action biologique est prédominante. Chez la femme, sa sécrétion est principalement ovarienne, de la puberté à la ménopause (19). Les androgènes sont produits sous l'influence de la LH par les cellules thécales entourant le follicule. La conversion des androgènes en E2 a lieu dans les cellules de la granulosa du follicule grâce à l'aromatase à cytochrome P-450, activée par la FSH. Chez la femme post-ménopausée, il ne peut plus y avoir de production d'œstrogène ovarienne, de ce fait, le faible taux d'E2 provient de l'aromatase périphérique (foie, tissus adipeux et muscles) des androgènes sécrétés par les surrénales. Chez l'homme, l'E2 circulant provient à 20% d'une production testiculaire par les cellules de Sertoli et à 80% de la conversion périphérique des androgènes (18).

### **2. L'estrone, E1**

Il est sécrété par l'ovaire et le tissu graisseux et est nettement moins actif que l'E2 (14). La production ovarienne de l'estrone se déroule de la même manière que la production d'E2 avec la conversion des androgènes en E1 par l'aromatase à cytochrome P450, activée par la FSH, dans les cellules de la granulosa du follicule. Chez l'homme et la femme ménopausée, l'estrone est le principal œstrogène circulant (18).

### **3. L'estriol, E3**

Est un métabolite d'élimination des œstrogènes précédents, il est beaucoup moins actifs (14). Chez l'homme et chez la femme ménopausée l'E3 est produit par l'hydroxylation hépatique de l'E1 et l'E2. Au cours de la grossesse, l'E3 est produit en quantité massive par l'unité foeto-placentaire ; en effet au cours de cette période, le taux d'estriol représente 60 à 70% de la totalité des œstrogènes, donc l'E3 est nettement supérieurs à l'E1 et l'E2 (21). En effet, la prégnéolone placentaire est réduite en dehydroepiandrosterone sulfate (DHAS) dans la surrénale fœtale. La DHAS retourne au placenta où elle est transformée en androstènedione puis en E3. Le dosage de l'E3 à pendant longtemps été utilisé pour le suivi des grossesses à risque car il est le reflet de la coopération foeto-placentaire (18).



## D. Les différents récepteurs œstrogéniques

Les œstrogènes peuvent agir de différentes manières en fonction du type de récepteur sur lequel ils se fixent (14). On distingue actuellement :

- Les effets génomiques lorsque les œstrogènes se fixent sur les récepteurs nucléaires des cellules cibles ;
- Les effets non génomiques via les récepteurs membranaires des cellules cibles.

Les œstrogènes sont de petites tailles (leur poids moléculaire est d'environ 300 daltons) et sont lipophiles, donc pénètrent au sein des cellules cibles par simple diffusion à travers les membranes cellulaires, sans nécessité de système de transport spécifique (3). Par conséquent, la plupart du temps, les œstrogènes agissent en se fixant, avec une haute affinité, sur les récepteurs intra-cellulaires des œstrogènes (RE), dont la localisation initiale n'est pas cytoplasmique mais d'emblée nucléaire (3,14). Les récepteurs des œstrogènes (RE) sont des membres typiques de la superfamille des récepteurs nucléaires. Au sein de cette superfamille de récepteurs nucléaires, on retrouve les récepteurs qui médient les effets des hormones stéroïdes, des hormones thyroïdiennes, des rétinoïdes et de la vitamine D (24). Les RE fonctionnent principalement comme des facteurs de transcription (comme la plupart des récepteurs stéroïdiens), donc quand un œstrogène se lie à RE, RE s'active (il se dimérise en générale sous forme d'homodimères) et va se fixer sur des séquences spécifiques de l'ADN, localisées dans les régions promotrices des gènes dont l'expression est régulée par les œstrogènes. Par ce mécanisme les œstrogènes modulent la transcription de certains gènes (notamment des gènes impliqués dans les processus de prolifération, d'apoptose et de différenciation cellulaire) (14). Ces effets ne sont pas instantanés et durent environ 24 à 36 heures (14).

Il existe deux types de récepteurs nucléaires des œstrogènes : le RE $\alpha$  et le RE $\beta$  (14). Leurs concentrations respectives est variable d'un tissu à l'autre, par exemple, RE $\beta$  est prédominant dans les vaisseaux et les ovaires, alors que, RE $\alpha$  est plus abondant dans le foie et l'utérus. Ces deux isoformes de RE agissent de manière différentes, en effet, RE $\alpha$  stimule l'activité transcriptionnelle alors que RE $\beta$  l'inhibe (14).

L'étude menée par le M.Szego en 1977 a permis de mettre en évidence la présence, sur les membranes cellulaires, de récepteur aux œstrogènes (25). D'une manière moins fréquente, les œstrogènes agissent en se fixant sur des récepteurs présents à la surface des membranes cellulaires. Lorsque que les œstrogènes se fixent sur ER $\alpha$  et ER $\beta$  membranaire, cela active les protéines G $\alpha$  et G $\beta\gamma$ , ce qui entraîne la génération de calcium et l'activation des kinases, aboutissant à une cascade de phosphorylation et provoquant des actions non génomiques (tels que la migration, la survie et la prolifération cellulaires). La signalisation de la membrane améliore également les effets transcriptionnels de l'ER $\alpha$  nucléaire par plusieurs mécanismes (26). Ces effets non génomiques sont quasiment immédiat (contrairement aux effets génomiques, qui eux, sont différés) (14).

Les œstrogènes, via leurs récepteurs RE ont de nombreuses fonctions. La dérégulation de leurs voies de signalisations peut conduire à plusieurs types de maladies telles que les cancers hormono-dépendants (du sein, de l'endomètre et de l'ovaire...), les maladies neurodégénératives, les maladies cardiovasculaires et l'ostéoporose (24).

## E. Actions des œstrogènes sur les diverses muqueuses de l'organisme

Les œstrogènes, via leurs actions paracrines et endocrines, agissent sur de nombreux sites (4). Les œstrogènes peuvent induire des effets retardés, lorsqu'ils se fixent sur leurs récepteurs intranucléaires. Ou au contraire, les œstrogènes peuvent induire des effets non génomiques rapides, comme la vasodilatation, qui s'explique par l'activation par l'œstradiol de canaux potassique de la membrane plasmique entraînant une sortie de potassium et aboutissant à la relaxation de la fibre lisse vasculaire (16).

Les principales actions des œstrogènes, sur l'ensemble de l'organisme, s'énumèrent comme suit (4) :

1. Stimulent la croissance des ovaires et des follicules (effets locaux).
2. Stimulent la croissance du muscle lisse et la prolifération du revêtement épithélial du tractus génital. De plus :
  - a) Trompes de Fallope : augmentent les contractions et l'activité ciliaire.
  - b) Utérus : augmentent les contractions myométriales et la réponse à l'ocytocine. Stimule la sécrétion d'un mucus cervical liquide et abondant. Présente l'endomètre aux effets de la progestérone en induisant des récepteurs à la progestérone.
  - c) Vagin : augmentent le nombre de couches des cellules épithéliales.
3. Stimulent la croissance des organes génitaux externes, notamment à la puberté.
4. Stimulent la croissance des seins, notamment des canaux, ainsi que les dépôts de graisse à la puberté.
5. Stimulent le développement d'une morphologie corporelle féminine à la puberté : épaules étroites, hanches larges, distribution féminine des graisses (dépôts sur les hanches et les seins)
6. Stimulent une sécrétion plutôt liquidienne des glandes sébacées cutanées (cet effet « anti-acné » s'oppose à l'effet « pro-acné » des androgènes).
7. Stimulent la croissance osseuse et finalement l'arrêt de la croissance osseuse (soudure des cartilages de conjugaison ; protègent contre l'ostéoporose ; n'ont pas d'effet anabolisant.
8. Effets vasculaires (leur carence provoque des « bouffées de chaleur »).
9. Ont des effets de rétrocontrôle sur l'hypothalamus et l'antéhypophyse.
10. Stimulent la sécrétion de prolactine mais inhibent ses effets sur la production de lait par les seins.
11. Protègent contre l'athérosclérose en agissant sur le cholestérol plasmatique, les vaisseaux sanguins et la coagulation.

*Tableau 1: Quelques effets des œstrogènes (4).*

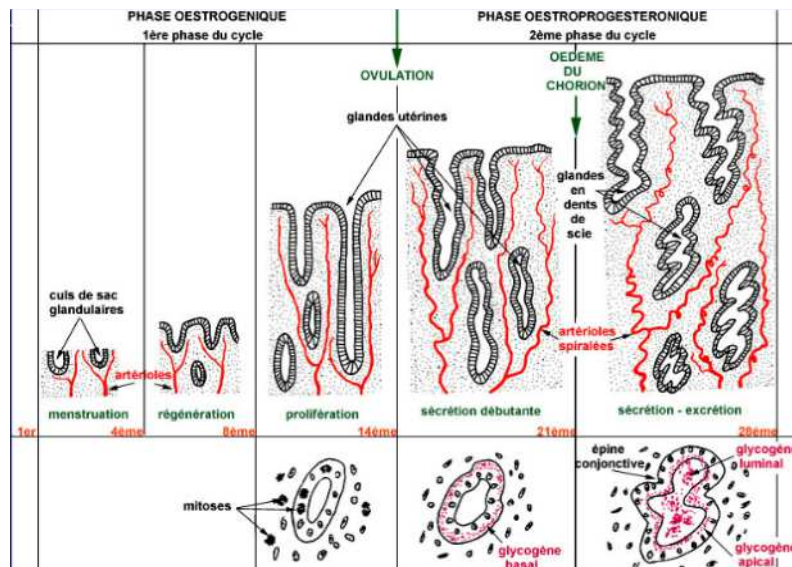
## 1. Exemple – Action des œstrogènes sur la muqueuse utérine (l'endomètre)

L'endomètre subit des remaniements histologiques tout au long du cycle menstruel. Ces remaniements se font sous un contrôle hormonal et se répètent à chaque cycle. En effet, au cours des cycles, les variations importantes du taux d'œstrogènes impactent la muqueuse utérine. L'action des œstrogènes, notamment du  $17\beta$ -œstradiol, sur l'épithélium, le stroma et l'endothélium de l'endomètre se fait par la fixation des œstrogènes sur leurs récepteurs spécifiques présents dans le noyau des cellules endométriales (27).

Différentes phases peuvent être identifiées au cours du cycle menstruel, chacune de ces phases, correspondent à un aspect histologique spécifique de l'endomètre (4):

- La phase menstruelle, est la première phase du cycle menstruel, et dure environ 3 à 5 jours (pour un cycle typique de 28 jours). La menstruation (autrement appelée « les règles ») est induite par la baisse des concentrations plasmatiques d'œstrogènes et de progestérones, secondairement à la dégénérescence du corps jaune. Cette chute hormonale induit la synthèse de prostaglandine par l'endomètre. Les prostaglandines provoquent une vasoconstriction intense des vaisseaux sanguins utérins, ce qui diminue l'apport d'oxygène et de nutriment aux cellules endométriales, aboutissant à la nécrose de l'endothélium. En parallèle, les prostaglandines induisent, une contraction rythmique du muscle lisse utérin. Le délitement du revêtement utérin associé à des hémorragies (induite par la rupture des parois capillaires affaiblies) conduisent à l'écoulement du liquide menstruel. A la fin de cette phase, l'épaisseur de l'endomètre est de 1mm (4).
- La phase 5<sup>ème</sup> jours au 9<sup>ème</sup> jour correspond à la phase de régénération. Au cours de cette phase, le taux d'œstrogène augmente progressivement, ce qui stimule la croissance de l'endomètre à partir des culs-de-sac glandulaires (4). L'augmentation du taux de récepteurs activés par le  $17\beta$ -œstradiol induit, de plus en plus, de mitoses au niveau des cellules épithéliales, du chorion et des glandes, aboutissant à l'épaississement de la muqueuse (27).
- Puis du 10<sup>ème</sup> au 14<sup>ème</sup> jour se déroule la phase de prolifération au cours de laquelle la muqueuse continue sa croissance sous l'influence du pic d'œstrogène (4). Les glandes deviennent légèrement sinueuses et les artères débutent leurs spiralisations. Les cellules épithéliales augmentent en hauteur et ont un pôle apical clair. Au cours de la phase proliférative, l'élévation de la concentration d'œstrogène plasmatique stimule la croissance à la fois, de l'endomètre et du muscle lisse utérin sous-jacent (le myomètre). De plus, elle stimule la synthèse des récepteurs pour la progestérogène dans les cellules endométriales (4).
- La phase de sécrétion débutante a lieu du 15<sup>ème</sup> au 21<sup>ème</sup> jours (4). Au cours de cette phase le taux d'œstrogène reste relativement élevé (même s'il a chuté brutalement à J13); on remarque que le taux de progestérogène augmente progressivement. Sous l'action combinée de ces 2 hormones, les glandes deviennent de plus en plus longues et sinueuses, la spiralisation des artérioles s'accroît, les cellules épithéliales produisent du glycogène (au niveau du pôle basal, les noyaux sont en position médiane, voire apicale) (4).
- Pour finir du 22<sup>ème</sup> jour au 28<sup>ème</sup> jour se déroule la phase de sécrétion-excrétion (4). Au cours de cette phase les glandes et les artérioles se développent beaucoup plus vite que le chorion. De ce fait les glandes ont un contour en dents de scie et les artérioles atteignent leur spiralisation maximale (l'épaisseur du chorion est 10 fois plus faible que la longueur des artérioles). La lumière glandulaire est donc déformée par les épines conjonctives, le glycogène a gagné le pôle apical des cellules épithéliales, le tout provoque l'excrétion du glycogène, en dehors des cellules (28). Au cours de cette phase l'épaisseur de l'endomètre atteint 5 mm (4).

Nous pouvons préciser que l'ensemble de ces modifications sont essentielles pour faire de l'endomètre un environnement favorable à la nidation et à la nutrition de l'embryon en développement ; de ce fait, à partir de J21, l'endomètre est prêt à accueillir un embryon (4). L'embryon sécrèterait, à son tour, des œstrogènes (et de la progestérones), ce qui permettrait de maintenir une épaisseur suffisante de l'endomètre tout au long de la grossesse (pour éviter un avortement ou un accouchement prématuré). En revanche, s'il n'y a pas de nidation d'embryon, le corps progestatif fini par disparaître (vers J26); entraînant une diminution importante de la quantité d'œstrogène sécrétés et induisant la répétition du cycle menstruel à J1 (4).



*Figure 13 : Histologie de la muqueuse utérine au cours d'un cycle menstruel (4).*

## 2. Exemple – Action des œstrogènes sur la muqueuse vaginale

Au sein de l'épithélium malpighien du vagin, les œstrogènes participent à la formation de glycogène. Les bactéries saprophytes du vagin (les bacilles de Döderlein), utilisent le glycogène comme source d'énergie et transforment le glycogène en acide lactique ce qui contribue au maintien du pH vaginal acide. Le pH vaginal doit être acide car il permet de diminuer les infections par les germes pathogènes (streptocoques, staphylocoques). Les œstrogènes assurent également la stabilité histologique de la muqueuse vaginale car en l'absence des œstrogènes les cellules de l'épithélium prolifèrent, le collagène se dégrade (il se hyalinite) et l'élastine se fragmente. En résumé, les œstrogènes participent à la protection de la muqueuse vaginale contre d'éventuelles pathologies infectieuses et contribuent au maintien de l'épaisseur et de l'hydratation de l'épithélium (29).

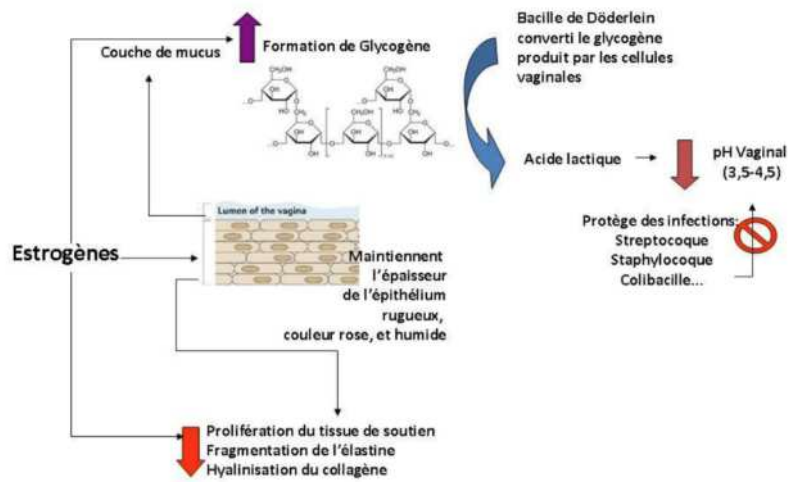


Figure 14: Schéma récapitulatif de l'action des œstrogènes sur la muqueuse vaginale (29).

### 3. Exemple – Action des œstrogènes sur le parodonte

Les œstrogènes possèdent un rôle déterminant dans le développement et l'intégrité de la cavité buccale. Dr Bouchard Philippe, chirurgien-dentiste, résume le rôle des œstrogènes sur le parodonte, dans son œuvre « Parodontologie & dentisterie implantaire : *Volume 1 Médecine parodontale* » :

- Réduction de l'efficacité de la barrière épithéliale par diminution de la kératinisation et augmentation de la charge en glycogène des cellules épithéliales superficielles ;
- Augmentation de la perméabilité vasculaire au sein de la microcirculation ;
- Stimulation de la phagocytose des neutrophiles ;
- Inhibition du chimiotactisme des neutrophiles ;
- Propriétés anti-inflammatoires : suppression de la production de leucocyte et inhibition de la libération de cytokine pro-inflammatoires ;
- Diminution de l'immunité à médiation cellulaire liées aux lymphocytes T lors de l'inflammation ;
- Stimulation de la prolifération des fibroblastes gingivaux ;
- Stimulation de la synthèse et de la maturation du tissu conjonctif.

**Tableau 2** : *Effets des œstrogènes sur le parodonte (2).*

Ainsi, des variations physiologiques du taux d'œstrogène peuvent soit constituer un facteur déclenchant de maladies gingivales en entraînant une rupture de l'homéostasie parodontale, soit augmenter les signes cliniques d'une gingivite préexistante en provoquant un déficit de la réponse inflammatoire. Ces maladies gingivales modifiées par des variations hormonales conservent le qualificatif de « gingivite » car elles ne sont en aucun cas pathognomoniques du facteur modifiant. Les gingivites gravidiques, les gingivites menstruelles et les gingivites pubertaires sont le plus souvent observées chez des sujets présentant une gingivite, préexistante, uniquement lié à la plaque (2).

L'effet des hormones sexuelles sur le parodonte est le plus souvent limité à la gencive. De ce fait, les œstrogènes ne sont pas associés aux pertes d'attache, même s'ils peuvent augmenter leur sévérité dans le cas d'une parodontite préexistante (2).

Nous allons maintenant analyser les études qui ont permis de déterminer les effets des œstrogènes sur les différents types de cellules gingivales, afin d'en comprendre les mécanismes.

### III. Action des œstrogènes sur les cellules gingivales

Les hormones stéroïdes sexuelles semblent jouer un rôle important dans la physiologie de la cavité buccale humaine. Un certain nombre d'études suggèrent que les tissus mous buccaux sont sensibles aux changements des taux sanguins de stéroïdes sexuels féminins, et plus précisément au taux d'œstrogènes. (30)

Par exemple, pendant la grossesse, on observe une corrélation entre l'augmentation du taux sérique d'œstrogène et la sévérité de l'inflammation gingivale. Effectivement, la gingivite gravidique est fréquente et touche 30 à 100% des femmes enceintes, la variabilité importante de la prévalence de la gingivite gravidique peut être liée à la diversité des critères de jugement employés pour définir la gingivite dans les différentes études (2). La gingivite gravidique est la conséquence de la combinaison de biofilm dentaire associée à la flore microbienne et aux niveaux hormonaux (5). Une méta-analyse récente, a mis en évidence que la prévalence des parodontites est de 40% chez les femmes enceintes. Cette même méta-analyse, démontre que la prévalence du saignement au sondage, de la profondeur de poche > à 4 mm et de la perte d'attache clinique > à 4 mm sont augmentés chez les femmes en cours de gestation (31).

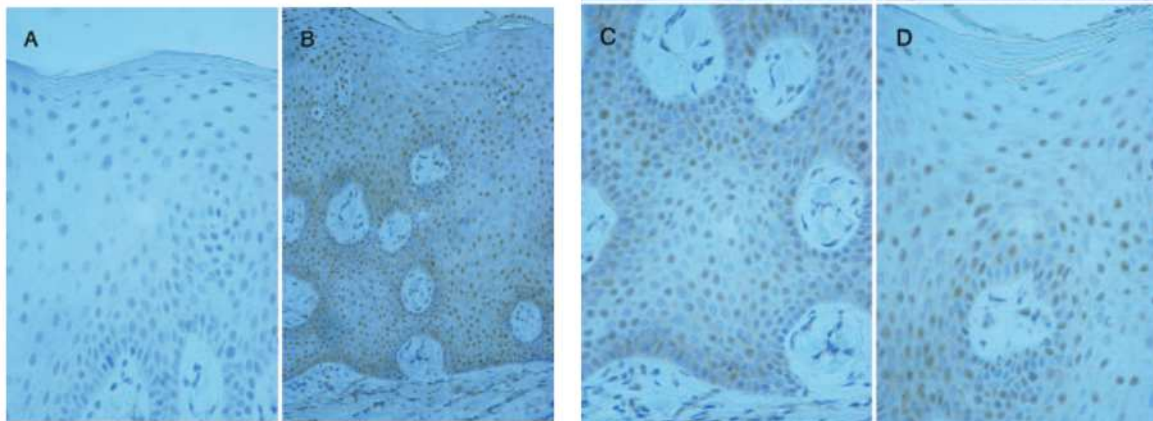
Par ailleurs, Machtei et al. en 2004 ont montré l'influence du cycle menstruel sur la santé parodontale (32). Dans leur étude prospective longitudinale, ils ont mesuré l'indice gingivale chez 18 femmes à trois moments différents de leur cycle menstruel. Ils ont pu constater que l'inflammation gingivale était significativement plus faible au cours des menstruations qu'en période d'ovulation ou de pré-menstruation. L'augmentation de l'inflammation gingivale est corrélée aux fluctuations des taux hormonaux observées tout au long du cycle menstruel, et notamment aux fluctuations du taux d'œstrogènes. En effet, au cours du cycle, le taux sérique d'œstradiol présente 2 pics : un pic principal au moment de l'ovulation (qui diminue directement après) et un second pic juste avant le début des règles. Ces 2 pics d'œstrogènes correspondent aux deux périodes d'augmentation de l'inflammation gingivale (32).

Concernant les femmes ménopausées, elles peuvent présenter des symptômes d'inconforts buccaux caractérisés par une sensation de brûlure, une sensation de sécheresse buccale et une altération de la perception du goût (33). Dans une étude de série de cas, Jafri et al 2015, ont pu montrer par analyse histologique la présence d'atrophies cellulaires dans les couches épineuses et granuleuses de l'épithélium buccal de patientes atteintes de gingivostomatites post-ménopausique se manifestant par des lésions rouges et blanches sous forme de plaques, avec des zones d'ulcération sur la muqueuse gingivale (34). Ces atrophies épithéliales et leurs conséquences liées à la chute des oestrogènes au cours de la ménopause peuvent être compensées par des supplémentations hormonales. En effet, il a été montré que les femmes de 50 à 64 ans prenant une supplémentation hormonale en œstrogènes présentaient une proportion significativement inférieure d'unités gingivales saignantes par rapport à un groupe témoin apparié selon l'âge (35). Par ailleurs la chute hormonale serait aussi corrélée avec la perte des dents, et la prise d'un traitement substitutifs des œstrogènes réduirait le risque d'édentement (36).

Face à l'ensemble de ces constats cliniques, nous avons cherché à savoir de quelle manière les œstrogènes interagissent avec la muqueuse gingivale. Nous souhaitons également déterminer quelle est la part de responsabilité des œstrogènes dans la physiopathologie gingivale. Nous avons pour cela réalisé une revue de la littérature concernant les études analysant l'effet des oestrogènes sur les cellules gingivales.

## A. Sur l'épithélium

Plusieurs études ont mis en évidence la présence de récepteurs spécifiques des œstrogènes sur les cellules de l'épithélium gingival. Comme indiqué dans la partie précédente, il existe deux sous-types de récepteurs spécifiques des œstrogènes (ER) : le sous-type  $\alpha$  et le sous-type  $\beta$ . Après analyse par immunohistochimie, d'échantillons de gencive attachée et de gencive marginale, il a été identifié que les kératinocytes gingivaux expriment la protéine ER $\beta$  mais pas la protéine ER $\alpha$  (30) (37). ER $\beta$  a été identifié dans toutes les couches cellulaires de l'épithélium pavimenteux kératinisé, sauf dans les cellules de la couche superficielle (la couche cornée). L'immunoréactivité de ER $\beta$  était uniquement nucléaire, et même si ER $\beta$  est présent dans toutes les couches cellulaires de l'épithélium, nous pouvons noter qu'il n'était toutefois pas présent dans la totalité des noyaux des kératinocytes gingivaux (30).



**Figure 15:** Immunomarquage pour ER $\alpha$  et ER $\beta$  dans la muqueuse buccale.

*Tous les échantillons de muqueuse étaient ER $\alpha$  négatifs (A). ER $\beta$  a été détecté dans toutes les couches cellulaires de l'épithélium squameux stratifié, au niveau nucléaire, à l'exclusion des cellules aplaties de la couche superficielle (B, C et D). Grossissement objectif x40 (A, C et D), x 20 (B) (30).*

L'étude de Nebel D et al. 2011, a mis en évidence que tous les échantillons de gencives étaient immunopositifs à ER $\beta$  qu'ils proviennent d'un homme ou d'une femme. Ce qui indique que les œstrogènes peuvent avoir un impact sur l'épithélium, aussi bien chez l'homme que chez la femme.

Cette même étude a évalué si le taux d'expression du récepteur était le même selon le niveau d'inflammation liée à la maladie parodontale. Ils ont pu constater que les échantillons de gencives étaient tous immunopositifs à ER $\beta$  qu'ils soient issus d'une gencive saine ou d'une gencive atteinte de maladie parodontale; ce qui nous permet de dire que l'inflammation gingivale n'impacte pas le niveau d'expression d'ER $\beta$  (37).

L'épithélium gingival peut donc constituer un organe cible des œstrogènes via la présence du récepteur ER $\beta$  (30). Cette expérience permet d'expliquer les résultats contradictoires de différentes expérimentations, sur l'expression du récepteur aux œstrogènes, dans les tissus buccaux. En effet, pendant longtemps les chercheurs ont pensé que les récepteurs aux œstrogènes n'étaient pas exprimés dans la gencive car les expérimentations se focalisaient sur ER $\alpha$  (30).

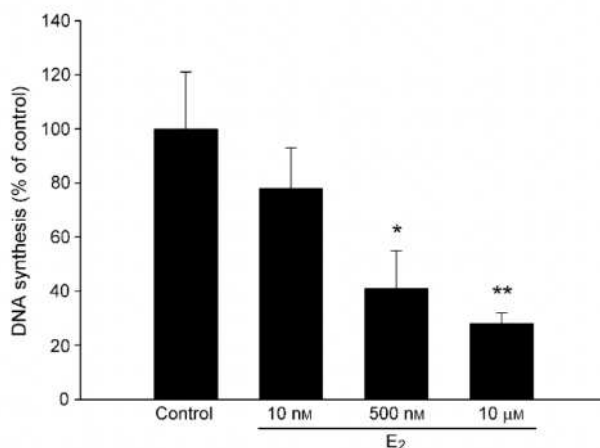
Après avoir défini l'épithélium gingival comme étant un organe cible des œstrogènes, nous allons identifier l'impact que les œstrogènes peuvent avoir sur cet épithélium. Tout d'abord, le fait que les récepteurs spécifiques des œstrogènes soient présents dans toutes les couches de l'épithélium gingival, cela signifie que les œstrogènes peuvent jouer un rôle tout au long du processus de maturation des kératinocytes gingivaux (30).



Par conséquent, l'atrophie de l'épithélium identifié dans l'étude clinique de Jafri Z et al. en 2015 (34), peut être expliquée par le fait que le déficit d'œstrogène chez les femmes ménopausées provoque une altération de maturation de cet épithélium gingival, aboutissant à l'apparition d'un épithélium atrophique. La substitution de cette déficience par un traitement hormonal peut restaurer, au moins en partie, une prolifération et une maturation épithéliale normale, diminuant ainsi l'inconfort buccal (30).

Des études ont été menées pour évaluer l'impact des œstrogènes sur la maturation de l'épithélium gingival.

La première étude de Nebel D et al. 2011 a consisté à mettre en culture des kératinocytes gingivaux et à les stimuler avec de l'œstradiol ( $17\beta$ -E<sub>2</sub>), à différentes concentrations, pendant 24 heures (37). Au bout de 24 heures, les chercheurs ont mesuré la synthèse d'ADN de ces kératinocytes. Ils ont pu montrer que 10 nM d'E<sub>2</sub> n'avaient pas d'effet sur la synthèse d'ADN mais qu'une concentration de 500 nM d'E<sub>2</sub> réduisait sa synthèse de 60%, et que à 10  $\mu$ M la réduction atteignait 70%. Après analyse des résultats de cette expérimentation, nous pouvons conclure que l'augmentation de la concentration en œstrogène a un impact sur la synthèse d'ADN des cellules épithéliales gingivales (et donc sur leur prolifération et la maturation des cellules épithéliales), et ce, de manière dose-dépendante. (37).



**Figure 16:** Effets de la stimulation par  $17\beta$ -œstradiol (E<sub>2</sub>) pendant 24 heures sur la synthèse d'ADN par des fibroblastes gingivaux humains. \* $p < 0.05$  et \*\* $p < 0.01$  vs control (37).

Litwack D al. en 1970, ont étudié, la réponse de l'épithélium gingival à l'ovariectomie et l'administration d'œstradiol, chez le singe (38). Une ovariectomie a été réalisée sur 8 singes, puis pendant 4 mois, 4 d'entre eux ont reçu une dose d'œstradiol 3 fois par semaines. A la fin de ces 4 mois, des échantillons de gencive marginale ont été prélevés et les cellules de l'épithélium ont été étudiées. Les chercheurs ont pu observer une augmentation significative de la taille des cellules basales suite à l'injection d'œstrogène chez les singes ovariectomisés. Cela peut indiquer qu'un changement est en train de s'opérer sous l'influence des œstrogènes. En revanche, pour ce qui concerne la surface de la membrane basale et le nombre de cellule basale, aucune différence significative n'a été mise en évidence (38). Cette absence de différence est probablement liée à la courte durée de l'expérimentation. En effet, l'expérience n'a duré que 4 mois, alors que l'impact sur la gencive, des variations hormonales, peut mettre du temps à apparaître ; par exemple, les effets de la ménopause sur la gencive apparaissent environ 1 an après le début de la ménopause (39). De plus, le faible nombre de paramètres relevés peut impacter l'absence de différence, et il aurait pu être judicieux de mesurer la quantité d'ADN synthétisée par les cellules basales (comme dans l'expérimentation précédente).

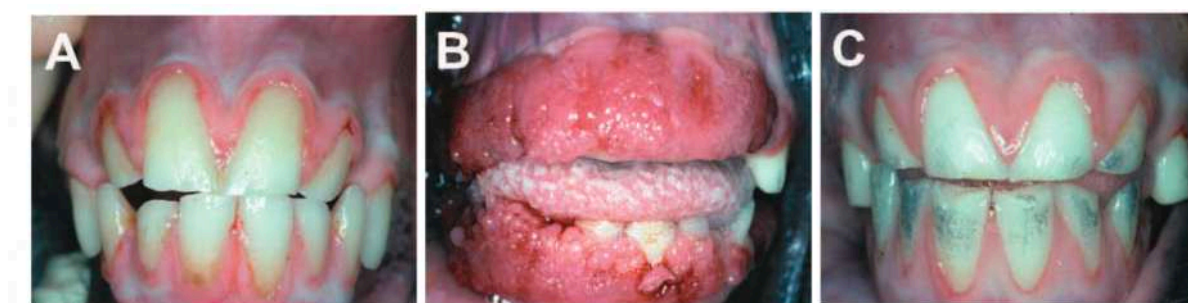
Une étude de Reynolds MA et al. en 2004, a voulu identifier les actions régulatrices de l'augmentation des œstrogènes sur l'épithélium gingival pendant la grossesse chez 20 babouins. Le choix de cet animal est pertinent car il est connu pour être phylogénétiquement apparenté aux humains (40). Chez certaines de ces femelles enceintes, un puissant inhibiteur non stéroïdien et hautement spécifique de l'aromatase (CGS 20267) a été administré, dans le but d'étudier les effets cliniques et histologiques de la suppression des œstrogènes sur la gencive (40). A l'approche du terme de la grossesse, des biopsies de la gencive marginale et papillaire sont réalisées et analysées. Chez les babouins ayant reçu des injections d'inhibiteurs de l'aromatase (CGS 20267), le taux sérique d'œstradiol est descendu à 0,1 ng/mL, ce qui a provoqué l'apparition de différentes manifestations caractéristiques de la gingivite (40):

- Cliniquement, la gencive est devenue érythémateuse, œdématisée et hémorragique et la présence d'une prolifération gingivale papillaire a été mise en évidence.
- Histologiquement, l'épithélium était hyperplasique et hyperkératosique. Il a été constaté également un allongement et des anastomoses des crêtes épithéliales.
- Il a été mis en évidence la présence d'un infiltrat de cellule inflammatoire (telles que des polynucléaires neutrophiles et des lymphocytes) ainsi qu'une augmentation de la production de cytokine pro-inflammatoires (IL-6).

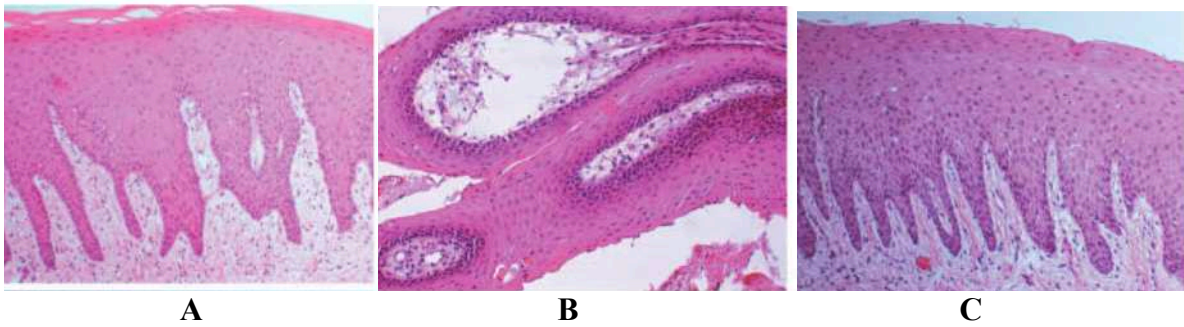
Nous retrouvons la notion de « dose-seuil » puisque ces signes apparaissent quand la concentration sérique en œstrogène est inférieure à 100 pg/mL. L'hyperplasie gingivale régresse puis disparaît dès l'arrêt de l'injection de l'inhibiteur de l'aromatase (au moment de l'accouchement par césarienne) (40).

Chez les babouins témoins (en gestation et sans inhibiteur) et ceux ayant reçu à la fois l'inhibiteur de l'aromatase (CGS 20267) et des injections de benzoate d'œstradiol, le taux sérique d'œstradiol était de 2,5 ng/mL. Ces derniers ne présentaient pas de prolifération gingivale et l'épithélium squameux kératinisé était normal (40).

Il est important de souligner que l'ensemble des prélèvements gingivaux ont aussi été examinés pour infections fongiques ou virales potentielles. Aucuns signes d'agents fongiques ou viraux n'ont été identifiés. En outre, les babouins ne présentaient pas de tartre ou de plaque dentaire (40).



**Figure** : photographies cliniques de la gencive des babouins au 145<sup>ème</sup> jour de gestation (terme = 184 jours). **A.** Femelle témoin présentant une inflammation gingivale modérée et généralisée. **B.** Femelle ayant reçu uniquement l'inhibiteur de l'aromatase (CGS 20267) présentant une inflammation gingivale sévère, généralisée et proliférative. **C.** Femelle ayant reçu à la fois l'inhibiteur de l'aromatase (CGS 20267) et des injections de benzoate d'œstradiol, présentant une inflammation gingivale modérée et généralisée (40).



**Figure 17 :** Photographies microscopique de la gencive marginale issue de babouins en fin de gestation. (Grossissement original x125 ; coloration à l'hématoxyline et l'éosine) (40).

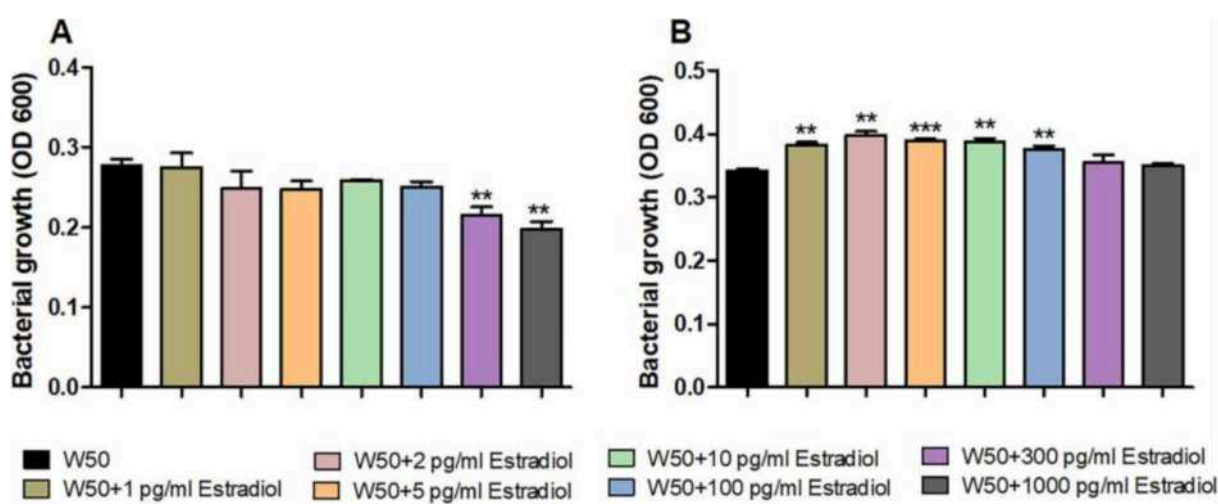
- A.** Gencive d'une femelle témoin. **B.** Gencive d'une femelle ayant reçu uniquement l'inhibiteur de l'aromatase (CGS 20267). **C.** Gencive d'une femelle ayant reçu à la fois l'inhibiteur de l'aromatase (CGS 20267) et des injections de benzoate d'œstradiol.
- A et C.** La gencive marginale présente un épithélium stratifié et kératinisé normal, ainsi que de longues et rectilignes interdigitations avec le tissu conjonctif sous-jacent.
- B.** La gencive marginale présente un épithélium hypertrophique caractérisé par une hyperkératose et une acanthose, ainsi qu'un tissu conjonctif sous-jacent lâche avec des zones isolées d'infiltrat inflammatoire (40).

En conclusion, cette expérimentation nous démontre que la suppression des œstrogènes, en l'absence de micro-organismes pathogènes, induit une situation clinique caractéristique de la gingivite. Cependant, notre postulat de départ était que la grossesse, associée à une augmentation du taux sérique d'œstrogène, avait tendance à induire une inflammation parodontale. Cette contradiction s'explique par le fait que les œstrogènes exercent aussi un rôle de régulateur de la transcription des gènes de certaines cytokines pro-inflammatoires (tel que IL-6 et IL-8) (41,42). Payne JB et al. en 1993 ont mis en évidence que les œstrogènes suppriment la production de cytokine, en se fixant sur les récepteurs, qui agissent sur l'activité du promoteur de transcription du gène codant pour ces cytokines (42). De plus, Ray A et al. en 1994 ont démontré que les œstrogènes sont capables de provoquer des interférences transcriptionnelles et de réprimer l'expression génique de ces molécules pro-inflammatoires (41). Les œstrogènes ont donc un effet anti-inflammatoire, de ce fait, un déficit en œstrogène induit une régulation à la hausse de la transcription de cytokines pro-inflammatoires, provoquant l'augmentation de la concentration d'IL-6 et d'IL-8 dans le sérum et le liquide du sulcus gingival (42). Cela initie une réaction inflammatoire ; c'est le phénomène qui se produit au moment de la ménopause (34).

Au cours de la grossesse, l'effet anti-inflammatoire des œstrogènes est à double tranchant. Chez les babouins gravides avec un taux sériques d'œstrogène élevé, l'absence de micro-organisme pathogène et le bon contrôle de plaque a permis d'éviter la gingivite. Néanmoins, en suivant cette logique, chez la femme enceinte, un fort taux d'œstrogène induit un effet anti-inflammatoire et donc une baisse de l'immunité innée. La présence de micro-organismes pathogènes peut alors, rapidement, provoquer une réaction infectieuse importante puisque les défenses de l'hôte sont altérées par le taux élevé d'œstrogènes ; c'est ce qui explique les gingivites gravidiques (5).

Par ailleurs, en plus de son effet anti-inflammatoire, il a été mis en évidence, par Sooriyamoorthy M et al. 1989, que les œstrogènes altèrent l'efficacité de la barrière épithéliale. En effet, les œstrogènes réduisent la synthèse de tonofilament de cytokeratine, augmentent la production de glycogène épithéliale et diminuent le degré de polymérisation des composants de la substance fondamentale, par les kératinocytes gingivaux (43). De ce fait, l'épithélium gingival ne peut assurer efficacement son rôle de protection, toute irritation bactérienne aboutit donc à une réponse exagérée de l'hôte.

Pour terminer l'étude de l'impact des œstrogènes sur l'épithélium gingival nous allons nous intéresser aux interactions entre les œstrogènes, les bactéries parodontopathogènes et les cellules épithéliales gingivales. Un travail de recherche a été mené par Demirel KJ et al. en 2022, pour expliquer l'impact de l'exposition à l'œstradiol sur les caractéristiques de virulence de *Porphyromonas gingivalis* (*P.gingivalis*) auprès de kératinocytes gingivaux (44). *Porphyromonas gingivalis* est l'une des espèces du complexe rouge ; les espèces du complexe rouge sont des agents parodontopathogènes établis de la maladie parodontale et participent à sa progression. Au cours de cette étude, il a été mis en évidence que l'exposition des souches de *P.gingivalis* à l'œstradiol, augmente leur virulence, de manière dose-dépendante. Effectivement, l'œstradiol favorise la croissance de *P.gingivalis* et la formation du biofilm ; ainsi le biofilm devient extrêmement tolérant aux agents anti-microbiens conventionnel. En outre, l'œstradiol augmente la production de certains facteurs de virulence de *P.gingivalis* tel que les gingipaines. Les gingipaines sont des protéases à cystéine de type trypsine, un facteur de virulence essentiel associé à *P.gingivalis* qui jouent un rôle capital dans l'adhérence, la colonisation, et la destruction des tissus. De cette manière, l'œstradiol, en augmentant la synthèse de gingipaines par *P.gingivalis*, augmente la colonisation et l'invasion des cellules épithéliales gingivales, par ces agents pathogènes. Enfin, dans cette étude il a été montré que les kératinocytes gingivaux, précédemment exposés à l'œstradiol, libèrent moins, en présence de *P.gingivalis*, de molécules pro-inflammatoires telles que IL-1 $\beta$  et CXCL10 par rapport au groupe contrôle exposé uniquement à *P.gingivalis*. (44). Cette étude confirme la capacité anti-inflammatoire des œstrogènes au niveau des cellules de l'épithélium gingival, mais aussi sa capacité à favoriser la prolifération des bactéries parodontopathogènes.



**Figure 18:** Croissance de *P. gingivalis* W50 avec ou sans présence d'œstradiol (1 pg/ml, 2 pg/ml, 5 pg/ml, 10 pg/ml, 100 pg/ml, 300 pg/ml et 1000 pg/ml,) après 24h (A) et 72h (B).  
 $**p < 0,01$ ,  $***p < 0,001$  vs. *P. gingivalis* W50 non stimulé (44).

Pour résumer l'épithélium gingival est un tissu cible des œstrogènes, et ce grâce à la présence du récepteur ER $\beta$  (30) (37). Les œstrogènes semblent être nécessaires au bon développement et à la maturation des kératinocytes de l'épithélium gingival de la couche basale jusqu'à la couche cornée (37). Néanmoins, les œstrogènes affectent la fonction de barrière immunitaire, qu'exerce l'épithélium gingival, en diminuant la transcription de molécules pro-inflammatoires (41,42) et en altérant la synthèse de kératine (43). En outre, les œstrogènes favorisent la virulence et la colonisation des bactéries parodontopathogènes (44). L'ensemble des effets des œstrogènes sont dose-dépendants (37).

Si on applique cela à la clinique, au cours de la grossesse, lorsque le taux sérique d'œstrogène est élevé, les systèmes de défense de l'épithélium gingival sont affaiblis, de ce fait, la moindre exposition à un micro-organisme pathogène peut induire, de manière fulgurante, une réaction inflammatoire et infectieuse (5), comme au cours de la gingivite gravidique.

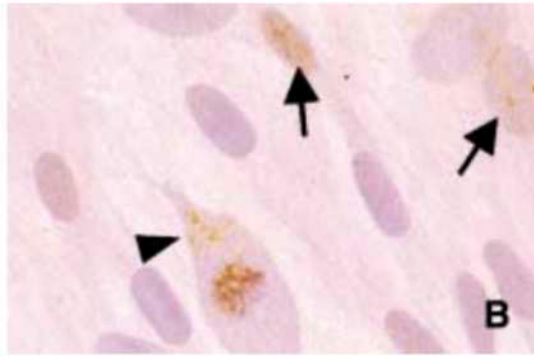
A contrario, au cours de la ménopause, le taux sérique d'œstrogène est abaissé. Ainsi la maturation de l'épithélium est altérée et le processus inflammatoire n'est plus régulé. De ce fait l'épithélium gingival devient atrophique et érythémateux (34).

## **B. Sur le tissu conjonctif**

### **1. Les récepteurs spécifiques des œstrogènes dans les fibroblastes gingivaux**

Après avoir identifié l'épithélium gingival comme étant un tissu cible des œstrogènes, nous allons nous intéresser au tissu conjonctif et plus précisément aux fibroblastes gingivaux, qui sont les principales cellules constitutives de ce tissu conjonctif. Pour ce faire, nous avons cherché à savoir si les fibroblastes du tissu conjonctif gingival exprimaient un récepteur spécifique des œstrogènes (ER). En 1981, Aufdemorte TB et al. ont réalisé une étude, sur des babouins, dont le but est de mettre en évidence la présence de récepteurs aux œstrogènes dans les fibroblastes gingivaux (45). Pour ce faire, l'équipe de chercheurs a administré des hormones stéroïdes marquées au tritium, dont de l'estradiol-17 $\beta$  tritié (3H-E2), chez 12 babouins (6 mâles et 6 femelles). Des échantillons de gencives ont ensuite été prélevés chez ces babouins et analysés par autoradiographies. Cela a permis de mettre en évidence, la présence de 3H-E2 dans les noyaux de certains fibroblastes. L'estradiol-17 $\beta$  tritié a été localisé seulement dans certains fibroblastes et de manière dispersée dans la lamina propria, alors qu'au niveau cémentaire et périosté, la quasi-totalité des fibroblastes présentaient de l'estradiol-17 $\beta$  tritié au sein de leur noyau (45). La présence du marquage dans les noyaux de certains fibroblastes gingivaux suggère la présence de récepteurs spécifiques des œstrogènes au sein du tissu conjonctif gingival. Les mâles et les femelles présentaient du 3H-E2 dans des sites similaires, cependant l'intensité du signal est plus importante chez les mâles que chez les femelles (45). Cette expérimentation a permis de mettre en évidence la présence d'un plus grand nombre de récepteurs aux œstrogènes chez les mâles que chez les femelles. Cette différence peut indiquer que pour un même niveau d'hormone circulante, les effets ne seront probablement pas les mêmes.

Une étude menée en 2003 par Kawahara K et Shimazu A, confirme la présence de récepteur aux œstrogènes dans certaines lignées de fibroblastes gingivaux (46). Ces chercheurs ont prélevé des échantillons de gencives chez 6 patients, puis ont mis en culture les fibroblastes gingivaux avec des anticorps monoclonaux spécifiques des récepteurs aux œstrogènes. L'analyse immuno-cytochimique de ces cultures démontre la présence de récepteurs aux œstrogènes dans 2 lignées cellulaires sur 6. La réactivité des récepteurs aux œstrogènes dans les fibroblastes gingivaux est relativement faible. Les récepteurs sont à la fois présents dans le cytoplasme et dans le noyau des fibroblastes gingivaux, comme le montre la figure ci-dessous (46).



**Figure 19 :** Analyse immuno-cytochimique de la présence des récepteurs aux œstrogènes dans les fibroblastes gingivaux. La coloration ER montre une réaction positive dans certains noyaux (flèches entières) et/ou cytoplasme (tête de flèche) de fibroblastes gingivaux

(x 500)(46).

La présence de récepteurs ER au sein de certains fibroblastes gingivaux, nous permet de le classer dans les tissus cibles des œstrogènes. La réactivité du tissu conjonctif à ces hormones semble toutefois, plus faible que celle des cellules épithéliales. La majorité des kératinocytes expriment ER (30), alors que seuls quelques fibroblastes, dispersés dans l'ensemble du tissu conjonctif gingival l'expriment (45) (46). Toutefois, ces résultats restent controversés en fonction de la méthode d'analyse. En effet, Parkar MH et al. en 1996 ont tenté d'analyser par RT-PCR l'expression du récepteur des œstrogènes dans les fibroblastes du tissu conjonctif gingival humain (47). Pour ce faire des fibroblastes gingivaux, issus de gencives humaines, ont été mis en culture dans 2 milieux différents : un milieu contenant de l'œstrogène diéthylstilbestrol (E-DES) et un milieu sans œstrogène. Ensuite, l'ARNm des fibroblastes a été extraite et analysé par RT-PCR à la recherche d'une séquence codante pour le gène du récepteur ER. Les transcrits du récepteur des œstrogènes n'ont pas été détectés dans les échantillons d'ARN issu des fibroblastes gingivaux. La présence d'E-DES dans le milieu de culture n'a pas induit l'expression de l'ARNm du récepteurs des œstrogènes (47). Ce résultat, contradictoire par rapport aux 2 études précédentes, peut être lié au fait que les chercheurs utilisaient, pour l'amplification, une séquence codante pour un autre sous-type de récepteurs aux œstrogènes que celui présent au niveau des tissus gingivaux. En effet, comme exposé dans la partie précédente, ce n'est qu'en 2004, grâce aux recherches de Valimaa H et al., que la présence unique, du sous-type  $\beta$  du récepteurs aux œstrogènes, dans le tissu gingival, a été mis en évidence (30).

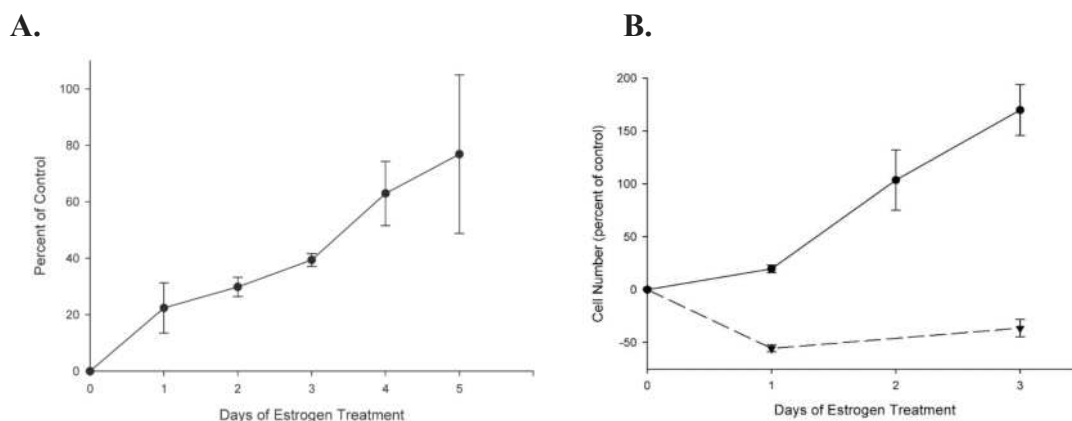
## 2. L'influence des œstrogènes sur la prolifération des fibroblastes gingivaux

Maintenant nous allons nous intéresser aux effets des œstrogènes sur la croissance des fibroblastes gingivaux.

Christoffers AB et al. en 2003, mènent une étude in vitro, dont le but est d'examiner l'effet de l'œstradiol et de la progestérone sur le taux de prolifération des fibroblastes gingivaux humains provenant d'individus sains et diabétiques (type II) (48). Après 72 heures d'incubation des fibroblastes gingivaux avec de l'œstradiol, à différentes concentrations, aucun effet significatif n'a été mis en évidence sur la croissance des fibroblastes gingivaux humains sains ou diabétiques (48).

Par la suite, Mariotti AJ et al. en 2005, ont mis en culture des fibroblastes gingivaux, issus de prélèvements chez des femmes non-ménopausées (entre 25 et 36 ans). Les cellules ont ensuite été incubées pendant 5 jours avec 1 nM d'œstradiol ou sans œstradiol (groupe contrôle). Grâce à une analyse par cytométrie en flux, ils ont pu observer une augmentation de 67% du taux de cellules entrant en phase S du cycle cellulaire (phase de réplication de l'ADN) chez les cellules exposées à l'œstradiol (49). Un tri des cellules activées a permis d'identifier 2 sous-

populations de fibroblastes : une population de cellules enrichies sensibles aux œstrogènes (ESE), représentant environ 45% de l'ensemble des fibroblastes en culture, et une autre population non sensible aux œstrogènes (ESD). Ces 2 sous-populations ont été mises en culture séparément, avec 1 nM d'œstradiol pendant 72 heures. Pour les fibroblastes ESE, ils ont pu constater une augmentation significative du nombre de cellules, alors que, pour les fibroblastes ESD il n'a pas été observé d'augmentation de la prolifération cellulaire. Cette expérimentation démontre l'existence d'une sous-population distincte de fibroblastes sensibles aux œstrogènes dans la gencive, et que cette sous-population semble présente chez toutes les femmes en âge de procréer (49). Nous pouvons donc conclure que l'œstradiol peut induire la prolifération d'un certain sous-type de fibroblastes gingivaux.



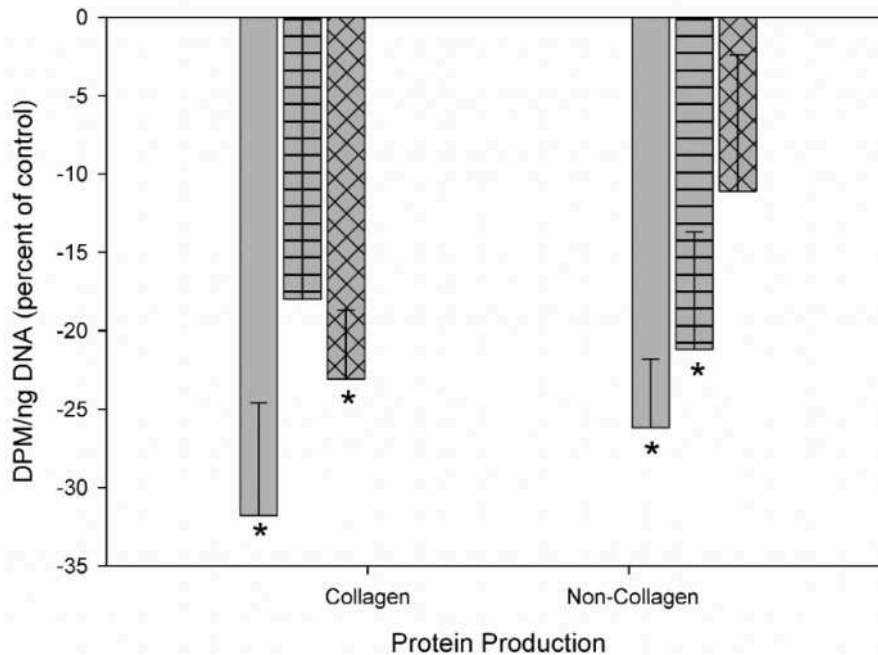
**Figure 20:** Relation temporelle entre le traitement aux œstrogènes et la prolifération cellulaire. Des fibroblastes gingivaux au repos ont été incubés avec de l'œstradiol (1 nM) pendant plusieurs jours (49).

*A. Quantification de l'ensemble des fibroblastes gingivaux incubés avec de l'œstradiol pendant 5 jours.*

*B. Quantification des fibroblastes enrichis sensibles aux œstrogènes (ESE) et des fibroblastes non sensibles aux œstrogènes (ESD). Les fibroblastes ESE (●) et ESD (▼) ont été incubés avec de l'œstradiol pendant 3 jours (49).*

### 3. L'impact des œstrogènes sur le métabolisme des fibroblastes gingivaux

Les œstrogènes ont-ils un impact sur le métabolisme des fibroblastes gingivaux ? Nous avons poursuivi l'étude la littérature pour pouvoir répondre à cette question. Mariotti AJ et al. en 2005, ont étudié l'impact des œstrogènes sur la production de protéine de la matrice extra-cellulaire (MEC) (49). Sur les mêmes échantillons que ceux précédemment décrits, incubés avec 1 nM d'œstradiol ou sans œstradiol (groupe contrôle), ils ont mesuré la production de collagène et de protéine non collagénique à l'aide d'un microdosage radioactif. Ils ont pu observer que la quantité de collagène et de protéine non collagénique était respectivement abaissées de 31,8 % et 26,2 % par rapport au groupe contrôle (49). Les œstrogènes réduisent donc la capacité des fibroblastes à synthétiser les constituants de la matrice extra-cellulaire.



**Figure 21 :** Influence de la matrice et des œstrogènes sur la production, par les fibroblastes gingivaux, de protéines de collagène et de protéines non-collagéniques. Des souches de fibroblastes gingivaux ont été incubées avec 1 nM d'œstradiol sur des matrices de plastique (ouvert), de collagène I (hachures horizontales) ou de collagène IV (hachures croisées).

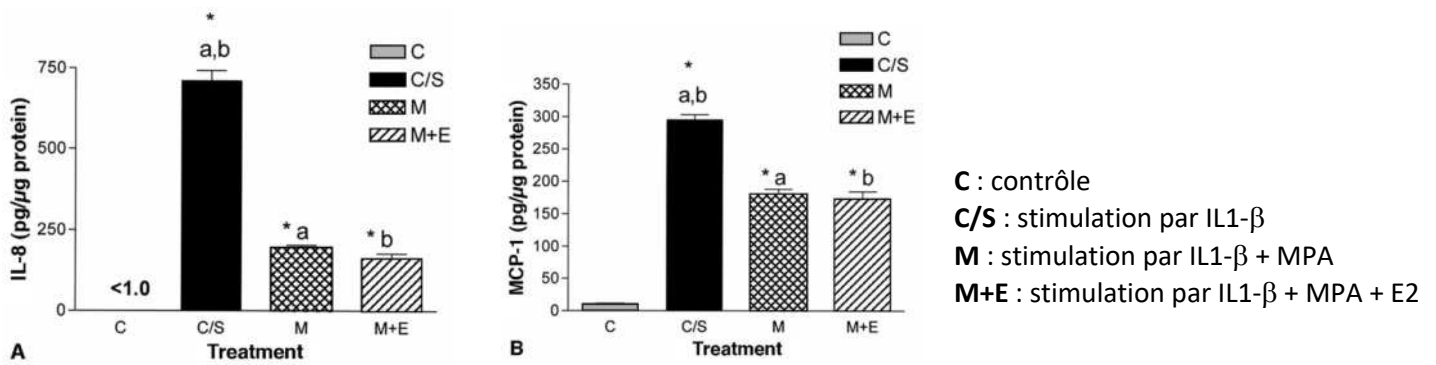
La radioactivité de la protéine digestible collagénase et la protéine résistante à la collagénase produite par les cellules a été mesurée en utilisant la spectrophotométrie à scintillation liquide.

\*  $P < 0,05$  vs par rapport aux protéines synthétisées par des fibroblastes gingivaux non stimulés par de l'œstradiol (49).

Lapp CA et al. en 2005 ont évalué l'effet des œstrogènes sur les fibroblastes gingivaux en conditions inflammatoires (50). Au cours de cette étude des fibroblastes gingivaux ont été mis en culture, avec ou sans exposition aux œstrogènes pendant 6 à 8 h et stimulés par IL1- $\beta$ . Puis les concentrations de certains facteurs de croissance (GF) et métalloprotéinases (MMP) ont été analysé par un protocole ELISA. Lorsque les fibroblastes sont stimulés par IL1- $\beta$  et par un progestatif (acétate de médroxyprogestérone ou MPA) la quantité GF et de MMP est significativement diminuée ; puis quand les fibroblastes sont stimulés par IL1- $\beta$ , MPA et par de l'œstradiol (E2), la quantité de facteurs de croissance et de MMP est encore plus significativement diminuée (50). Par exemple : Le niveau d'Hepatocyt Growth Factor (HGF) est diminué d'un facteur 1,6 avec MPA et d'un facteur 2,5 avec MPA et E2. De même le niveau de MMP10 est diminué d'un facteur 2,68 avec MPA et d'un facteur 4,78 avec MPA et E2. Or les facteurs de croissance et les métalloprotéinases sont des molécules essentielles pour le remaniement de la matrice extra-cellulaire. De ce fait, les variations de concentration en œstrogènes, peuvent influencer le remodelage tissulaire et donc la cicatrisation des plaies (50).

Dans le même article, la présence de MPA et E2 induisait une diminution de la quantité de d'IL-8 et MCP1 (CCL2) produite par les fibroblastes gingivaux. IL-8 est un chémoattractant des polynucléaires neutrophiles, et CCL2 des monocytes macrophages. L'expérimentation a aussi montré une diminution de la production des récepteurs de ces chémokines. Ces diminutions d'expression de chémokines par les œstrogènes montre à nouveau leur effet anti-inflammatoire mais cette fois-ci sur les fibroblastes.

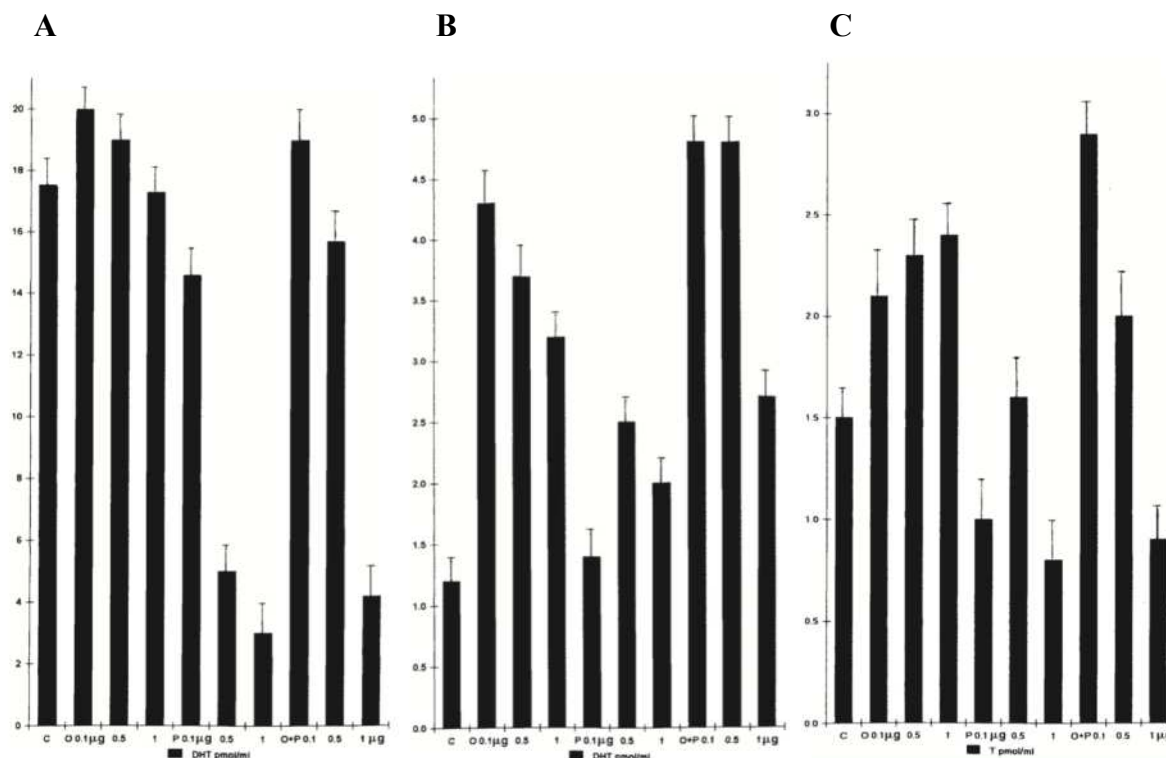




**Figure 22:** Production de chimiokines après 24 heures de stimulation par IL-1β, mesurée par ELISA. **A.** Sécrétion de IL-8, présentée sous forme de pg par μg de protéine. **B.** Sécrétion de MCP-1 en pg/μg de protéine. Les astérisques indiquent une différence significative ( $P < 0,05$ ) par rapport à C/S (50).

Dans un troisième temps, nous allons nous intéresser à l'influence qu'ont les œstrogènes sur le métabolisme des androgènes par les fibroblastes gingivaux. En effet, l'étude de ces interactions est intéressante car Sooriyamoorthy M et al. 1989, mettent en évidence que les androgènes, en particulier la 5α-dihydrotestostérone ont des effets anabolisants sur le tissu conjonctif avec des implications sur la cicatrisation parodontale (43). De plus, ces chercheurs ont prouvé la présence de récepteurs spécifiques aux androgènes à la surface des fibroblastes gingivaux humains ; que le principal métabolite obtenu à partir des androgènes (notamment de la testostérone) est la 5α-dihydrotestostérone (DHT) ; et que la métabolisation des androgènes par les fibroblastes gingivaux est augmentée en situation inflammatoire (43). Par ailleurs, Narayanan AS et al. 1983 suggèrent que les androgènes (la testostérone et le DHT), favorisent l'augmentation de la synthèse d'acide hyaluronique de haut poids moléculaire, par les fibroblastes gingivaux lors des phases inflammatoires (51).

C'est pourquoi en 1999, Tilakaratne A et Soor M, décident de mener une étude, in vitro, visant à observer l'influence de l'œstrogène sur le métabolisme des androgènes par les fibroblastes gingivaux (52). Des fibroblastes, issus du tissu conjonctif gingival, ont été prélevés chez 4 patients (2 hommes et 2 femmes) ayant des parodontites chroniques. Ces fibroblastes ont été incubés avec de la 14C-testostérone ou de la 14C-4 androsténodione ; et avec des concentrations en série d'estradiol-17β et/ou de progestérone (0,1 ; 0,5 et 1μg/mL). Ensuite, les métabolites ont été analysés puis quantifiés grâce à une technique de scanner radio-isotopique. Les résultats sont comparés au groupe contrôle, non stimulé par des œstrogènes et/ou de la progestérone, et sont représentés dans la figure ci-dessous (52).



**Figure 23** : La métabolisation par les fibroblastes gingivaux humains, en réponse à des concentrations en séries d'œstradiol-17β (O), de progestérone (P) et de O+P.

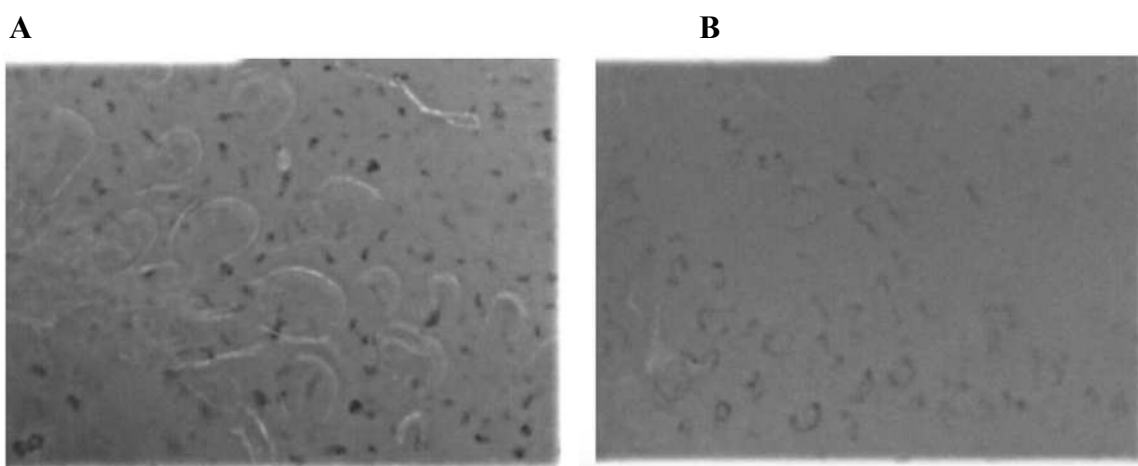
- A. Métabolisation de 14C-testostérone en DHT.
- B. Métabolisation de 14C-4-androsténodione en DHT.
- C. Métabolisation de 14C-4-androsténodione en testostérone (52).

Nous pouvons constater que la synthèse de DHT à partir du 14C-testostérone (figure A) ou du 14C-4-androsténodione (figure B) est significativement plus élevée en présence d'œstrogène. A partir du 14C-testostérone, avec 0,1μg/mL d'œstradiol-17β, la quantité de DHT métabolisée par les fibroblastes gingivaux humains est augmentée de 18% et pour 0,5μg/mL la quantité de DHT est augmentée de 12% par rapport au groupe contrôle. La métabolisation de 14C-4-androsténodione en DHT est multipliée par 3,6, 3 et 2,6 en présence, respectivement, de 0,1, 0,5 et 1 μg/mL d'œstradiol-17β par rapport au groupe contrôle. Enfin, sur la figure C, nous remarquons que la synthèse de testostérone à partir de 14C-4-androsténodione, par les fibroblastes gingivaux humains, est augmentée de 40% et de 60% en présence, respectivement, de 0,1 et 1 μg/mL d'œstradiol-17β par rapport au groupe contrôle. Cela signifie que les œstrogènes favorisent l'activité de la 5α-réductase au sein des fibroblastes gingivaux (52). A travers cette expérience Tilakaratne A et Soory M, mettent en évidence, qu'à des concentrations physiologiques, les œstrogènes stimulent le métabolisme des androgènes, favorisant ainsi, leurs actions anabolisantes (52). Ces mêmes chercheurs ont poursuivi leurs investigations en 2003, en réalisant une étude visant à analyser le métabolisme des androgènes, dans les fibroblastes gingivaux humains, en réponse à l'œstradiol, l'anti-œstrogène tamoxifène et la phénytoïne (53). De la même manière que dans l'étude précédente, des fibroblastes, issus de gencives inflammatoires, ont été mis en culture dans des milieux avec ou sans œstrogène, tamoxifène et phénytoïne ; puis les métabolites des androgènes (principalement le DHT) ont été quantifiés par chromatographie en phase gazeuse. Cette expérience, *in vitro*, montre que la quantité de DHT synthétisée par les fibroblastes gingivaux humains à partir de 14C-testostérone est multipliée par 1,8 dans un milieu enrichi en œstrogène par rapport à un milieu sans œstrogènes. En revanche, lorsque les fibroblastes sont cultivés dans un milieu contenant des œstrogènes et du tamoxifène, la synthèse de DHT, à partir de 14C-testostérone, est divisée par 2 par rapport

au groupe contrôle. Notons que le tamoxifène est un médicament, ayant une action anti-œstrogène, par inhibition compétitive de la liaison de l'œstradiol à son récepteur spécifique. De ce fait, nous pouvons conclure, que les œstrogènes stimulent de manière significative la métabolisation des androgènes par les fibroblastes gingivaux humains, et ce, en se fixant sur leurs récepteurs spécifiques (53). A travers leurs expériences, Tilakaratne A et Soory M, mettent en évidence, qu'à des concentrations physiologiques, les œstrogènes, semblent agir en synergie avec les androgènes en stimulant leur métabolisme ; favorisant ainsi, les actions anabolisantes des androgènes (52) (53). Les action des androgènes sur la synthèse et la réparation tissulaire, sont intéressantes pour la guérison des lésions inflammatoires parodontales (51).

#### 4. L'impact des œstrogènes sur la vascularisation du tissu conjonctif gingival

Plusieurs études ont mis en évidence la capacité des œstrogènes à moduler la microcirculation tissulaire, en agissant sur les cellules endothéliales vasculaires, via des effets génomique ou non génomique. Lorsque les œstrogènes se fixent sur leurs récepteurs spécifiques au sein des cellules endothéliales vasculaires, cela induit, via des effets génomiques, la synthèse d'un puissant vasodilatateur (l'oxyde nitrique) (54). Les œstrogènes sont également capables de réguler l'influx de  $Ca^{2+}$  au niveau des récepteurs membranaires des cellules endothéliales vasculaires, ce qui provoque différents effets non génomiques, tel que l'augmentation du volume des cellules endothéliales, l'augmentation de la prolifération vasculaire et l'augmentation de l'adhérence des granulocytes (55). Il a aussi été mis en évidence que les œstrogènes jouent un rôle important dans l'angiogenèse (56). Toutes ces découvertes ont poussé Scardina GA et al. en 2011 à mener une étude évaluant la microcirculation buccale chez les femmes ménopausées (57). Pour ce faire, une étude clinique, en double aveugle, a été réalisée chez 27 femmes pré-ménopausées et 27 femmes post-ménopausées en bonne santé et non fumeuses. L'analyse de la microcirculation est faite, in vivo, par imagerie avec une technique de vidéocapillaroscopie informatisée. Grâce à cette technique, nous pouvons constater que la densité capillaire dans le tissu conjonctif gingivale chez les femmes pré-ménopausées est de  $89,62 \pm 17,83 \text{ mm}^2$ , alors qu'elle est de  $28,86 \pm 10,92 \text{ mm}^2$  chez les femmes ménopausées. La vidéocapillaroscopie nous montre aussi que l'anatomie des capillaires est modifiée. Effectivement, les femmes pré-ménopausées présentent des boucles en forme de virgule typique, alors que les femmes post-ménopausées présentent des boucles en « C » ou en anneaux (57).



**Figure 24 :** Les boucles des capillaires sanguins au sein de la muqueuse gingivale observées par vidéocapillaroscopie. **A.** Les boucles typiques en forme de virgule chez les femmes pré-ménopausées. **B.** Les boucles en forme de C chez les femmes post-ménopausées (57).

Pour conclure, au sein du tissu conjonctif gingival des femmes ménopausées, chez qui le taux d'œstrogène sérique est très faible, la densité capillaire est moins importante et l'anatomie de ces capillaires est modifiée, par rapport aux femmes non ménopausées (57). Le déficit en œstrogènes altère l'angiogenèse également au sein du tissu conjonctif gingival ; or l'angiogenèse est nécessaire pour la réparation tissulaire (56). Le déficit en œstrogène, chez les femmes ménopausées, peut être responsable d'une diminution des capacités du tissu conjonctif gingival à cicatriser et donc du risque accru de développement d'une maladie parodontale (57).

En résumé, le tissu conjonctif gingival est un tissu cible des œstrogènes, car une sous-population de fibroblastes gingivaux humains, présente des récepteurs spécifiques des œstrogènes (46). Les œstrogènes sont capables de stimuler la prolifération de ces fibroblastes (49) et de moduler leur métabolisme et la synthèse de protéine de la matrice extra-cellulaire (50). Néanmoins, les œstrogènes stimulent le métabolisme des androgènes, par les fibroblastes gingivaux humains, et ainsi modulent la synthèse d'éléments de la matrice extracellulaire (52) (53). Pour finir les œstrogènes ont tendance à favoriser l'angiogenèse, et un déficit en œstrogène altère la perfusion du tissu conjonctif gingival (57).

Les œstrogènes ont donc un rôle ambivalent au sein du tissu conjonctif gingival. D'une part, les œstrogènes sont capables de favoriser la réparation parodontale, en stimulant la prolifération des fibroblastes, et en maintenant la bonne vascularisation du tissu conjonctif gingival. Mais d'une autre part, les œstrogènes ralentissent le processus de cicatrisation tissulaire en diminuant la synthèse de protéine de la MEC et de molécules pro-inflammatoires.

## CONCLUSION

Ce travail de revue de littérature concernant les effets des oestrogènes sur les tissus gingivaux nous permet de mieux comprendre, à l'échelle cellulaire, les mécanismes par lesquels les variations hormonales et plus spécifiquement, les variations oestrogéniques, peuvent influencer la santé gingivale notamment chez les femmes (chez qui le taux de ces hormones varie tout au long de la vie).

Au cours de cette revue, nous avons pu constater que les œstrogènes peuvent avoir un impact sur différentes muqueuses de l'organisme et plus particulièrement sur la muqueuse gingivale, de par la présence de récepteurs spécifiques aux œstrogènes, mis en évidence dans les kératinocytes de l'épithélium gingival (37) et dans les fibroblastes du tissu conjonctif (45). Toutefois, seul le sous-type  $\beta$  de récepteurs spécifiques des œstrogènes a été identifié (30). La présence de ce récepteur, permet aux oestrogènes d'agir sur la gencive de manière dose-dépendante (37). L'action des œstrogènes sur la muqueuse gingivale est ambivalente.

En effet, ils participent au bon développement et à la maturation des kératinocytes de l'épithélium gingival (37), permettent la prolifération des fibroblastes gingivaux (49) et favorisent l'angiogénèse au sein du tissu conjonctif gingival (57).

Cependant, les œstrogènes peuvent aussi altérer la synthèse de kératine au sein de l'épithélium (43); diminuer la synthèse de protéines de la matrice extra-cellulaire (MEC) du tissu conjonctif (50), réduire la transcription de molécules pro-inflammatoire (41,42) et favoriser la virulence et la colonisation des bactéries parodontopathogènes (44).

Ces différents rôles ambivalents au sein de la muqueuse gingivale peuvent conduire à l'apparition de pathologies parodontales, tels que des gingivites (par l'accroissement de l'angiogénèse, l'altération de la synthèse de kératine, et la réduction de synthèse de protéine de la MEC). Ces effets sont encore plus accentués dans le cas d'un contrôle de plaque insuffisants et en présence de bactéries parodontopathogènes.

La présence de récepteurs à oestrogènes dans la muqueuse gingivale, peut nous permettre d'étendre notre réflexion sur la possibilité, pour les perturbateurs endocriniens, d'induire de potentiels effets sur la muqueuse gingivale. En effet, les perturbateurs endocriniens, sont capables d'agir comme des leurres en se fixant sur les récepteurs spécifiques des hormones stéroïdiennes (58).

## Bibliographie

1. Nanci, Antonio. Ten Cate's Oral Histology : Development, Structure, and Function. sixième. USA: Mosby; 1998. 445 p.
2. Bouchard P. Parodontologie et dentisterie implantaire : Médecine parodontale. [Internet]. Lavoisier Médecine Sciences. Vol. 1. Paris; 2015 [cité 19 avr 2023]. 722 p. Disponible sur: <https://r2.vlreader.com/Reader?ean=9782257705556#>
3. Empereur JC. Gynécologie endocrinienne du praticien - Bases théoriques et conduite pratique. 6<sup>e</sup> édition. Paris: Frisson-Roche; 2007. 324 p.
4. P. Widmaier E, Raff H, T. Strang K. Vander's Human Physiology. The Mechanisms of body function. 12<sup>e</sup> édition. New York: McGraw-Hill Companies; 2011. 766 p.
5. Markou E, Eleana B, Lazaros T, Antonios K. The Influence of Sex Steroid Hormones on Gingiva of Women. *Open Dent J*. 5 juin 2009;3:114-9.
6. Armitage GC. Development of a Classification System for Periodontal Diseases and Conditions. *Annals of Periodontology*. 1999;4(1):1-6.
7. Mattout C, Houvenaeghel B, Rachlin G, Mattout P. Nouvelle classification des conditions saines et pathologiques des tissus parodontaux et péri-implantaires. *Journal de Parodontologie*. 2018;
8. PlaqueetteGSK\_NvllleCalssificationMalParo.pdf [Internet]. [cité 21 juin 2023]. Disponible sur: [https://www.sfpio.com/images/Articles/PlaqueetteGSK\\_NvllleCalssificationMalParo.pdf](https://www.sfpio.com/images/Articles/PlaqueetteGSK_NvllleCalssificationMalParo.pdf)
9. Bercy, Tenenbaum. Parodontologie. Du diagnostic à la pratique. 1<sup>ere</sup> édition. Paris, Bruxelles: De Boeck Université; 1996. 289 p.
10. Herbert F. Wolf, Edith M. Rateitschak, Klaus H. Rateitschak. Parodontologie. 3<sup>e</sup> édition. Paris: Masson; 2005. 532 p.
11. Luciano Fonzi, Riccardo Garberoglio, Carlo Zerosi. Anatomie microscopique de la dent et du parodonte. Correlations anatomo-cliniques. Italie: Piccin Nuova Libreria; 1994. 165 p.
12. Lekic PC, Pender N, McCulloch CA. Is fibroblast heterogeneity relevant to the health, diseases, and treatments of periodontal tissues? *Crit Rev Oral Biol Med*. 1997;8(3):253-68.
13. Tipton DA, Stricklin GP, Dabbous MK. Fibroblast heterogeneity in collagenolytic response to cyclosporine. *Journal of Cellular Biochemistry*. 1991;46(2):152-65.
14. Rozenbaum Henri. Les estrogènes. Phase 5; 2001. 143 p.
15. Lieberman S. Are the differences between estradiol and other estrogens, naturally occurring or synthetic, merely semantical? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 févr 1996;81(2):850-1.
16. Bossis E, Robert- Piessard, Sylvie. Le rôle des oestrogènes dans la dépression chez la femme. [Internet] [Thèse d'exercice]. [Nantes]: Faculté de pharmacie de Nantes; 2012. Disponible sur: <http://archive.bu.univ-nantes.fr/pollux/show.action?id=85c95f05-75e9-49d6-a985-ea25bcd787e3>
17. La physiologie et la physiopathologie des ovaires.pdf [Internet]. [cité 25 sept 2022]. Disponible sur: <https://fac.unc.edu.dz/snv/bibliotheque/biblio/mmf/2019/La%20physiologie%20et%20la%20physiopathologie%20des%20ovaires.pdf>
18. Les hormones sexuelles [Internet]. [cité 19 sept 2022]. Disponible sur: [https://www.gfmer.ch/Presentations\\_Fr/Hormones\\_sexuelles.htm](https://www.gfmer.ch/Presentations_Fr/Hormones_sexuelles.htm)
19. Deroo M. La pollution environnementale par les hormones oestrogéniques [Thèse d'exercice]. [Picardie]: Université Jules Verne-UFR Pharmacie; 2018.
20. Gilot N. OESTRONE - OESTRADIOL [Internet]. IBC - ULB. [cité 23 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.ulb-ibc.be/oestrone-oestradiol/>
21. Morel Y, Roucher F, Plotton I, Goursaud C, Tardy V, Mallet D. Evolution of steroids during pregnancy: Maternal, placental and fetal synthesis. *Annales d'endocrinologie (Paris)*. juin 2016;77(2):82-9.

22. Mariotti A. Sex Steroid Hormones and Cell Dynamics in the Periodontium. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*. 1 janv 1994;5(1):27-53.
23. Lončar-Brzak B, Vidranski V, Andabak-Rogulj A, Vidović-Juras D, Todorić-Laidlaw I, Gabrić D, et al. Salivary Hormones and Quality of Life in Female Postmenopausal Burning Mouth Patients—A Pilot Case-Control Study. *Dent J (Basel)*. 1 oct 2020;8(4):111.
24. Pakdel F. Molecular Pathways of Estrogen Receptor Action. *Int J Mol Sci*. 31 août 2018;19(9):2591.
25. Pietras RJ, Szego CM. Specific binding sites for oestrogen at the outer surfaces of isolated endometrial cells. *Nature*. janv 1977;265(5589):69-72.
26. Levin ER. Plasma Membrane Estrogen Receptors. *Trends Endocrinol Metab*. déc 2009;20(10):477-82.
27. Bergeron C. Effets sur l'endomètre des œstrogènes et des antiœstrogènes. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 1 déc 2002;30(12):933-7.
28. Le cycle menstruel [Internet]. [cité 25 sept 2022]. Disponible sur: <http://www.cngof.fr/communiqués-de-presse/103-le-cycle-menstruel>
29. Sturdee DW, Panay N. Recommandations pour la prise en charge de l'atrophie vaginale post ménopausique. 2010;28.
30. Valimaa H, Savolainen S, Soukka T, Silvonieni P, Makela S, Kujari H, et al. Estrogen receptor-beta is the predominant estrogen receptor subtype in human oral epithelium and salivary glands. *Journal of Endocrinology*. 1 janv 2004;180(1):55-62.
31. Chen P, Hong F, Yu X. Prevalence of periodontal disease in pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *J Dent*. oct 2022;125:104253.
32. Machtei EE, Mahler D, Sanduri H, Peled M. The Effect of Menstrual Cycle on Periodontal Health. *Journal of Periodontology*. 2004;75(3):408-12.
33. Zachariassen RD. Oral manifestations of menopause. *Compendium*. déc 1993;14(12):1584, 1586-91; quiz 1592.
34. Jafri Z, Bhardwaj A, Sawai M, Sultan N. Influence of female sex hormones on periodontium: A case series. *J Nat Sci Biol Med*. août 2015;6(Suppl 1):S146-9.
35. Norderyd OM, Grossi SG, Machtei EE, Zambon JJ, Hausmann E, Dunford RG, et al. Periodontal Status of Women Taking Postmenopausal Estrogen Supplementation. *Journal of Periodontology*. 1993;64(10):957-62.
36. Krall P Elizabeth A, Dawson-Hughes M Bess, Hannan P Marian T, Wilson M Peter WF, Kiel MM Douglas P. Postmenopausal Estrogen Replacement and Tooth Retention. *The American Journal of Medicine*. 1 juin 1997;102(6):536-42.
37. Nebel D, Bratthall G, Ekblad E, Norderyd O, Nilsson BO. Estrogen regulates DNA synthesis in human gingival epithelial cells displaying strong estrogen receptor  $\beta$  immunoreactivity. *Journal of Periodontal Research*. 2011;46(5):622-8.
38. Litwack D, Kennedy J e., Zander H a. Response of oral epithelia to ovariectomy and estrogen replacement. *Journal of Periodontal Research*. 1970;5(4):263-8.
39. Richman MJ, Abarbanel AR. Effects of Estradiol, Testosterone, Diethylstilbestrol and Several of Their Derivatives upon the Human Oral Mucous Membrane. *The Journal of the American Dental Association*. 1 juin 1943;30(11):913-23.
40. Reynolds MA, Aberdeen GW, Pepe GJ, Sauk JJ, Albrecht ED. Estrogen Suppression Induces Papillary Gingival Overgrowth in Pregnant Baboons. *Journal of Periodontology*. 2004;75(5):693-701.
41. Ray A, Prefontaine KE, Ray P. Down-modulation of interleukin-6 gene expression by 17 beta-estradiol in the absence of high affinity DNA binding by the estrogen receptor. *Journal of Biological Chemistry*. 29 avr 1994;269(17):12940-6.
42. Payne JB, Reinhardt RA, Masada MP, DuBois LM, Allison AC. Gingival crevicular fluid IL-8: correlation with local IL-1 beta levels and patient estrogen status. *J Periodontal Res*. nov 1993;28(6 Pt 1):451-3.
43. Sooriyamoorthy M, Gower DB. Hormonal influences on gingival tissue: relationship to periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*. 1989;16(4):201-8.

44. Demirel KJ, Guimaraes AN, Demirel I. Effects of estradiol on the virulence traits of *Porphyromonas gingivalis*. *Sci Rep*. 16 août 2022;12:13881.
45. Aufdemorte TB, Sheridan PJ. Nuclear uptake of sex steroids in gingiva of the baboon. *J Periodontol*. août 1981;52(8):430-4.
46. Kawahara K, Shimazu A. Expression and intracellular localization of progesterone receptors in cultured human gingival fibroblasts. *Journal of Periodontal Research*. 2003;38(3):242-6.
47. Parkar MH, Newman HN, Olsen I. Polymerase chain reaction analysis of oestrogen and androgen receptor expression in human gingival and periodontal tissue. *Archives of Oral Biology*. 1 oct 1996;41(10):979-83.
48. Christoffers AB, Kreisler M, Willershausen B. Effects of estradiol and progesterone on the proliferation of human gingival fibroblasts. *Eur J Med Res*. 9 déc 2003;8(12):535-42.
49. Mariotti AJ. Estrogen and Extracellular Matrix Influence Human Gingival Fibroblast Proliferation and Protein Production. *Journal of Periodontology*. 2005;76(8):1391-7.
50. Lapp CA, Lapp DF. Analysis of Interleukin-Activated Human Gingival Fibroblasts: Modulation of Chemokine Responses by Female Hormones. *Journal of Periodontology*. 2005;76(5):803-12.
51. Narayanan AS, Page RC. Connective tissues of the periodontium: a summary of current work. *Coll Relat Res*. 1983;3(1):33-64.
52. Tilakaratne A, Soory M. Modulation of Androgen Metabolism by Estradiol-17 $\beta$  and Progesterone, Alone and in Combination, in Human Gingival Fibroblasts in Culture. *Journal of Periodontology*. 1999;70(9):1017-25.
53. Soory M, Tilakaratne A. Modulation of androgen metabolism by phenytoin, oestradiol and tamoxifen in human gingival fibroblasts. *Journal of Clinical Periodontology*. 2003;30(6):556-61.
54. Sakamoto M, Uen T, Nakamura T, Hashimoto O, Sakata R, Kin M, et al. Estrogen upregulates nitric oxide synthase expression in cultured rat hepatic sinusoidal endothelial cells. *J Hepatol*. juin 2001;34(6):858-64.
55. Smolders RGV, van der Mooren MJ, Sipkema P, Kenemans P. Estrogens, homocysteine, vasodilatation and menopause: basic mechanisms, interactions and clinical implications. *Gynecol Endocrinol*. août 2003;17(4):339-54.
56. Miller VM, Duckles SP. Vascular actions of estrogens : Functional implications. *Pharmacol Rev*. juin 2008;60(2):210-41.
57. Scardina GA, Messina P. Oral microcirculation in post-menopause: a possible correlation with periodontitis. *Gerodontology*. 2012;29(2):e1045-51.
58. Robert Barouki. Inserm. 2018 [cité 1 juill 2023]. *Perturbateurs endocriniens - Inserm*. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/perturbateurs-endocriniens/>



## Table des figures

<b>Figure 1</b> : Les 4 composants du parodonte (2).....	12
<b>Figure 2</b> : Les différentes portions de la gencive (G) : la gencive libre (L), la gencive fixe (F) et la gencive inter-dentaire (II).....	13
<b>Figure 3</b> : Faisceaux de fibres parodontales, ligament parodontal (A+B).....	15
<b>Figure 4</b> : La jonction dento-gingivale. <b>A</b> , schéma des différents types d'épithéliums gingivaux : épithélium oral gingival (OE), épithélium oral sulculaire (OSE) et épithélium jonctionnel (JE). L'émail dentaire (E) ; la lame basale interne (IBL) ; cément (C) ; lame basale (BL) ; tissu conjonctif (CT); dentine (D); crête gingivale (GC) ; sillon gingival (SG). <b>B</b> , Coupe histologique montrant les tissus illustrés dans A. (1). .....	16
<b>Figure 5</b> : Coupes histologiques des principaux types de maturation épithéliale chez l'homme (au même grossissement). <b>A</b> , Orthokératinisation ; <b>B</b> , Parakératinisation ; .....	18
<b>Figure 6</b> : Lame basale. <b>A</b> , lame basale observée au microscope électronique ; <b>B</b> , schéma de la lame basale (1). .....	19
<b>Figure 7</b> : Les fibres gingivales (2). .....	20
<b>Figure 8</b> : Desmosome. <b>A</b> , Desmosomes observés au microscope électronique ; <b>B</b> , schéma d'un desmosome (1). .....	22
<b>Figure 9</b> : Les stades anatomopathologiques de la santé à la parodontite (2). .....	25
<b>Figure 10</b> : Structure chimique des œstrogènes naturels (14).....	27
<b>Figure 11</b> : Synthèse des hormones stéroïdes à partir du cholestérol (17).....	28
<b>Figure 12</b> : Courbes hormonales et thermique au cours du cycle menstruel, chez une femme non ménopausée et pas enceinte (4).....	29
<b>Figure 13</b> : Histologie de la muqueuse utérine au cours d'un cycle menstruel (4). .....	34
<b>Figure 14</b> : Schéma récapitulatif de l'action des œstrogènes sur la muqueuse vaginale (29). 35	
<b>Figure 15</b> : Immunomarquage pour ER $\alpha$ et ER $\beta$ dans la muqueuse buccale.....	38
<b>Figure 16</b> : Effets de la stimulation par 17 $\beta$ -œstradiol (E2) pendant 24 heures sur la synthèse d'ADN par des fibroblastes gingivaux humains. *p < 0.05 et **p < 0.01 vs control (37).....	39
<b>Figure 17</b> : Photographies microscopique de la gencive marginale issue de babouins en fin de gestation. (Grossissement original x125 ; coloration à l'hématoxyline et l'éosine) (40)...	41
<b>Figure 18</b> : Croissance de <i>P. gingivalis</i> W50 avec ou sans présence d'œstradiol (1 pg/ml, 2 pg/ml, 5 pg/ml, 10 pg/ml, 100 pg/ml, 300 pg/ml et 1000 pg/ml,) après 24h (A) et 72h (B). **p < 0,01, ***p < 0,001 vs. <i>P. gingivalis</i> W50 non stimulé (44). .....	42
<b>Figure 19</b> : Analyse immuno-cytochimique de la présence des récepteurs aux œstrogènes dans les fibroblastes gingivaux. La coloration ER montre une réaction positive dans certains noyaux (flèches entières) et/ou cytoplasme (tête de flèche) de fibroblastes gingivaux.....	44
<b>Figure 20</b> : Relation temporelle entre le traitement aux œstrogènes et la prolifération cellulaire. Des fibroblastes gingivaux au repos ont été incubés avec de l'œstradiol (1 nM) pendant plusieurs jours (49). .....	45
<b>Figure 21</b> : Influence de la matrice et des œstrogènes sur la production, par les fibroblastes gingivaux, de protéines de collagène et de protéines non-collagéniques. Des souches de fibroblastes gingivaux ont été incubées avec 1 nM d'œstradiol sur des matrices de plastique (ouvert), de collagène I (hachures horizontales) ou de collagène IV (hachures croisées).....	46
<b>Figure 22</b> : Production de chimiokines après 24 heures de stimulation par IL-1 $\beta$ , mesurée par ELISA. <b>A</b> . Sécrétion GF d'IL-8, présentée sous forme de pg par $\mu$ g de protéine. <b>B</b> . Sécrétion de MCP-1 en pg/ $\mu$ g de protéine. Les astérisques indiquent une différence significative (P < 0,05) par rapport à C/S (50).....	47
<b>Figure 23</b> : La métabolisation par les fibroblastes gingivaux humains, en réponse à des concentrations en séries d'œstradiol-17 $\beta$ (O), de progestérone (P) et de O+P.....	48
<b>Figure 24</b> : Les boucles des capillaires sanguins au sein de la muqueuse gingivale observées par vidéocapillaroscopie. <b>A</b> . Les boucles typiques en forme de virgule chez les femmes pré-ménopausées. <b>B</b> . Les boucles en forme de C chez les femmes post-ménopausées (57). .....	49

## **Table des tableaux**

<i>Tableau 1: Quelques effets des œstrogènes (8).</i> .....	32
<i>Tableau 2 : Effets des œstrogènes sur le parodonte (11).</i> .....	36

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

---

**Vu le Président du Jury,**

**VU ET PERMIS D'IMPRIMER**

**Vu le Doyen,**

**Pr Assem SOUEIDAN**

**MERLAUD (Charlotte).** – Les effets des œstrogènes sur les cellules gingivales – 56 f. ; ill. ; 2 tabl. ; 58 réf. ; 30cm (Thèse : Chir. Dent. ; Nantes ; 2023)

## **RESUME**

La santé de la muqueuse gingivale, et plus généralement la santé parodontale, résulte d'un équilibre entre les agressions bactériennes et les mécanismes de défenses de l'hôte. Cet équilibre est étroit et peut être perturbé par des facteurs propres à l'hôte telles que les variations hormonales. En effet, chez la femme le taux d'hormone stéroïdiennes varie au cours des cycles menstruels mais aussi au cours des moments de la vie (puberté, grossesse ménopause), induisant des variations cliniques parodontales, conduisant à l'apparition de gingivite ou à l'aggravation de parodontite. Ces pathologies, d'origine hormonales, sont reconnues dans les classifications des maladies parodontales.

Dans ce travail de thèse, au travers d'une revue de la littérature d'études *in vitro* et *in vivo*, nous nous sommes intéressés à l'impact des œstrogènes sur les cellules du parodonte superficiels.

Nous avons pu constater que les œstrogènes peuvent avoir un impact sur différentes muqueuses de l'organisme et plus particulièrement sur la muqueuse gingivale, de par la présence de récepteurs spécifiques aux œstrogènes, mis en évidence dans les kératinocytes de l'épithélium gingival et dans les fibroblastes du tissu conjonctif.

La présence de ce récepteur, permet aux œstrogènes, d'agir sur la gencive de manière ambivalente. D'une part, les œstrogènes participent à la maturation et à la prolifération des cellules gingivales, et favorisent l'angiogenèse au sein du tissu conjonctif. D'autre part, les œstrogènes, altèrent la synthèse de kératine et de protéines de la matrice extra-cellulaire, ont un effet anti-inflammatoire et favorisent la virulence des bactéries parodontopathogènes au sein de la muqueuse gingivale.

## **RUBRIQUE DE CLASSEMENT**

Histologie bucco-dentaire  
Parodontologie

## **MOTS CLEFS MESH**

Cellules gingivales – Gum cells  
Gencive - Gum  
Gingivite - Gingivitis  
Œstrogènes - estrogen  
Hormones stéroïdes féminines – femal steroid hormon

## **JURY**

Président : Pr SOUEIDAN Assem  
Assesseur : Dr AMADOR DEL VALLE Gilles  
Assesseur : Dr SERISIER Samuel

Directeur de thèse : Dr RENARD Emmanuelle