

Maladies parodontales et grossesse

H.J. PHILIPPE *¹, A. SOUEIDAN ², H. LE BORGNE ³
(Nantes, La Rochelle)

Résumé

Il existe très probablement des liens entre les maladies parodontales et certaines pathologies gravidiques (prématurité, hypotrophie et prééclampsie). Les mécanismes d'action sur l'unité fœto-placentaire font intervenir soit directement les germes impliqués dans les maladies parodontales (et les endotoxines), soit indirectement via des molécules pro-inflammatoires.

Le traitement des maladies parodontales au cours de la grossesse a été proposé avec des résultats contradictoires mais il est probable que des traitements précoces voire préconceptionnels de ces pathologies et dans des populations à haut risque de prématurité devraient permettre de contribuer à réduire le risque de prématurité, de retard de croissance intra-utérin (RCIU) voire de prééclampsie. Ces éléments devraient justifier l'intérêt des obstétriciens pour l'état bucco-dentaire de leurs patientes enceintes.

1 - CHU de Nantes - Service de gynécologie et obstétrique - 38 boulevard Jean Monnet - 44093 Nantes cedex 1

2 - CHU de Nantes - Département de parodontologie - UIC odontologie - 1 place Alexis Ricordeau - 44093 Nantes cedex 1

3 - CH La Rochelle - Service de gynécologie et obstétrique - Rue du docteur Schweitzer - 17019 La Rochelle cedex

* Correspondance : henrijean.philippe@chu-nantes.fr

Mots clés : maladies parodontales, prématurité, RCIU, prééclampsie

Déclaration publique d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

INTRODUCTION

Après la première hypothèse formulée par Galloway concernant les liens entre les maladies parodontales et les pathologies gravidiques et périnatales, des liens ont commencé à être établis entre les maladies parodontales et certaines maladies systémiques depuis une vingtaine d'années [1].

En 1996, Offenbacher confirme la possibilité d'un lien entre maladies parodontales et accouchement prématuré puis d'autres auteurs mettent en évidence des liens entre maladies parodontales et hypotrophie, maladies parodontales et prééclampsie [2].

À partir de ces hypothèses, des traitements ont été proposés avec des résultats contradictoires [3].

L'objet de cette synthèse est de rapporter les données de la littérature sur l'impact des maladies parodontales sur les pathologies gravidiques, puis les données de la littérature sur les possibilités thérapeutiques avec comme objectif : convaincre les gynécologues obstétriciens de s'intéresser à l'état bucco-dentaire de leurs patientes enceintes.

I. RAPPEL SUR LES MALADIES PARODONTALES

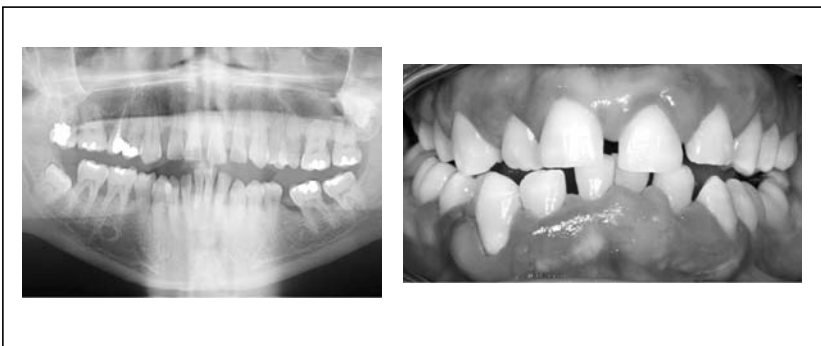
Les maladies parodontales peuvent se définir comme des pathologies d'origine infectieuse à expression inflammatoire.

On distingue les gingivites, qui sont des affections réversibles avec inflammation des gencives mais sans perte d'attache ni destruction osseuse, des parodontites qui sont irréversibles avec perte d'attache et destruction osseuse (figures 1 et 2).

Figure 1 - Aspect clinique de la gingivite



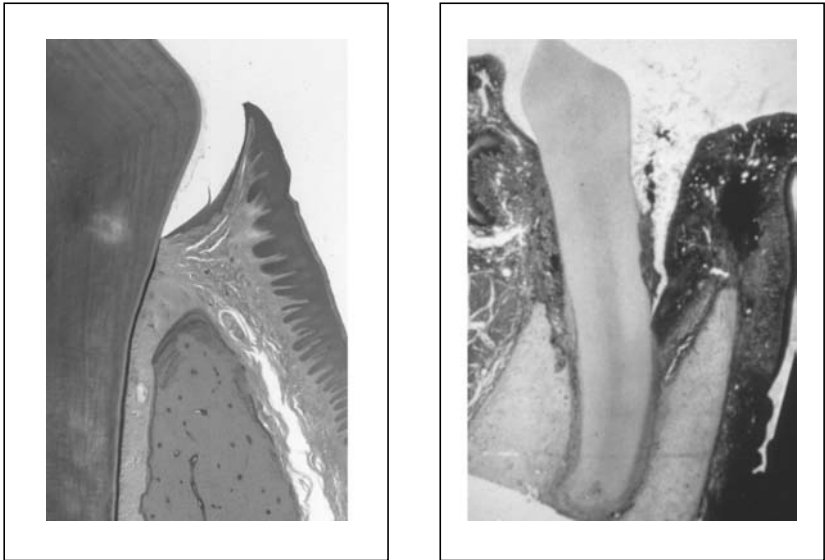
Figure 2 - Aspects radiologique et clinique de la parodontite



En cas de parodontite, au niveau du sulcus de la dent (zone d'accolement physiologique de la gencive sur la dent) devenu une poche parodontale, l'épithélium ulcéré par la plaque bactérienne et l'inflammation libère localement des cytokines pro-inflammatoires et endotoxines qui vont diffuser sur le plan général, mais les bactéries peuvent aussi traverser cette barrière et se localiser à distance par voie hémotogène. Le parodonte atteint représente donc un réservoir de bactéries, de toxines et de molécules pro-inflammatoires (figures 3 et 4).

Figure 3 - Coupe histologique d'une dent *in situ* avec son parodonte sain (à gauche)

Figure 4 - Coupe histologique d'une dent *in situ* atteinte de parodontite avec résorption osseuse et destruction de l'appareil d'attache (à droite)



Les principaux germes responsables de ces lésions sont des germes anaérobies négatifs faisant partie des complexes oranges et rouges décrits par Soransky : *Porphyromonas Gingivalis*, *Tannerella Forsythia*, *Treponema denticola* et, *Prevotella intermedia*, *Eikenella corrodons*, *Campilobacter rectus*, *Eubacterium sp.*, *Selenomonas sp.* ... ainsi que *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* [4].

Ces germes sont présents au niveau des poches parodontales dans 16 à 18 % des cas pour les accouchements à terme et dans 80 à 100 % des cas pour les accouchements prématurés [5].

En France, 50 % des patients adultes peuvent souffrir d'une perte d'attache sévère. D'après une étude longitudinale publiée en 2007, 20 à 50 % de la population adulte serait atteinte d'inflammation gingivale modérée, sévère et à risque de perte osseuse [6] (95,40 % et 82,23 % des patients adultes présentent une perte d'attache et des poches parodontales, respectivement). Les estimations de la prévalence au sein de la population indiquent que la perte d'attache ≥ 5 mm est de 46,68 % et avec des poches d'une profondeur > 5 mm dans 10,21 % des cas. L'importance des poches parodontales est caractérisée comme légère dans 78 % des cas, modérée dans 18 % et sévère dans 4 % des cas. La sévérité dépend du type de dents (molaires, incisives, canines et prémolaires).

Divers facteurs de risque des maladies parodontales ont été identifiés : génétiques (polymorphisme IL-1 bêta, IL-6) mais aussi métabolique (diabète), environnemental (stress), et comportementaux (alcool, tabac). Ainsi, le tabac augmente de manière statistiquement significative le risque de développer une maladie parodontale.

Les conséquences des maladies parodontales au niveau systémique sont multiples en agissant comme co-facteurs de risque : infarctus du myocarde, polyarthrite rhumatoïde, pneumonie, obésité [7].

II. ÉVOLUTION DES MALADIES PARODONTALES AU COURS DE LA GROSSESSE

La prévalence des maladies parodontales augmente au cours de la grossesse passant de 10 % à 40 % des femmes enceintes [8].

Différents mécanismes ont été envisagés :

- augmentation de la vascularisation capillaire liée à l'imprégnation œstrogénique ;
- diminution de l'immunité ;
- modification de l'équilibre glycémique ;
- modifications des fluides buccaux ;
- et diminution des mesures d'hygiène bucco-dentaire au cours de la grossesse [9-13].

III. CONSÉQUENCES DES MALADIES PARODONTALES PENDANT LA GROSSESSE

En 1996, Offenbacher *et al.* ont émis l'hypothèse que les maladies parodontales pouvaient être, entre autres facteurs de risque, à l'origine de complications de la grossesse dont principalement l'accouchement prématuré [2].

Nous savons que les infections bactériennes, en particulier urinaires et génitales, peuvent entraîner une chorioamniotite, provoquer une rupture prématurée des membranes et induire un accouchement prématuré comme pour la vaginose bactérienne.

Dans le cas des maladies parodontales, les bactéries parodontopathogènes, les toxines et les cytokines pro-inflammatoires produites localement au niveau du chorion gingival, peuvent atteindre le placenta et le liquide amniotique. Leur présence au niveau du compartiment fœto-placentaire pourrait stimuler la réponse immuno-inflammatoire qui se traduit par la production d'IgM contre ces pathogènes et la sécrétion de médiateurs de l'inflammation, qui à leur tour induisent la production de prostaglandines et peuvent ainsi provoquer des fausses couches et la prématurité. En outre, cette infection/inflammation d'origine parodontale peut provoquer des changements structurels au niveau du placenta conduisant vers la prééclampsie et une altération du transport de nutriments induisant le faible poids à la naissance.

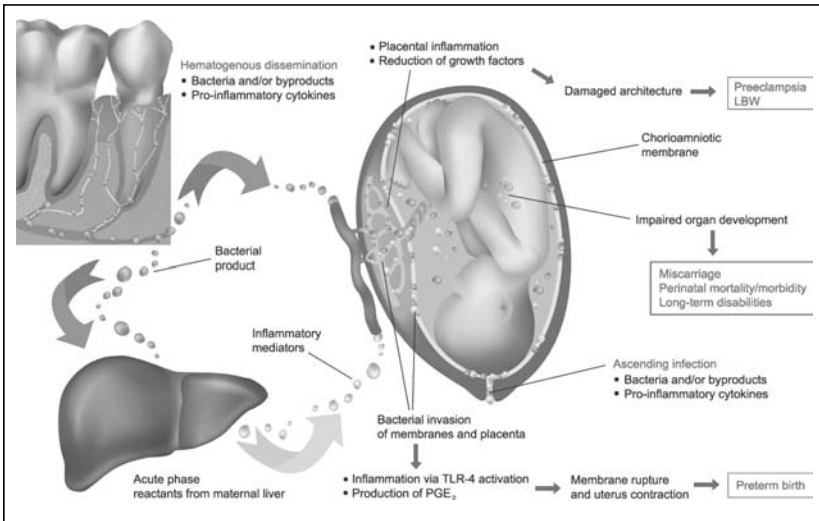
McGaw a formulé en 2002 plusieurs hypothèses concernant la relation entre les maladies parodontales et la prématurité [14] (figure 5) :

- la translocation directe des pathogènes parodontaux vers l'unité fœto-placentaire, ce qui aurait pour conséquence une augmentation de la charge bactérienne au niveau de la circulation générale. Ercan a mis en évidence une corrélation entre la présence de germes parodontopathogènes des complexes rouges et orange ainsi que Aa (*Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Campylobacter rectus* et *Eikenella corrodens*) dans le liquide amniotique et dans le liquide gingival [15] ;
- le passage des lipopolysaccharides (LPS) facilité par l'ulcération de l'épithélium gingival interne (paroi de la poche parodontale), ce qui aurait pour conséquence une réaction immunitaire à l'origine d'une inflammation au niveau de l'unité fœto-placentaire ;
- l'action d'un réservoir parodontal de molécules pro-inflammatoires sur l'unité fœto-placentaire : les LPS engendrent localement, au niveau du chorion gingival, une cascade de réactions aboutissant à

l'augmentation de la production de cytokines pro-inflammatoires (IL-1 bêta, IL-6, TNF alpha, etc.), et de prostaglandines (PGE2). Ces dernières effectueraient leur translocation jusqu'à l'unité fœto-placentaire par voie sanguine et pourraient même traverser les membranes fœtales humaines [16, 17].

Cet auteur énonce enfin une dernière possibilité : la notion de prédisposition génétique à une réponse hyper-inflammatoire lors d'une agression bactérienne chez certains patients.

Figure 5 - Mécanismes physiopathologiques des complications gravidiques secondaires à une parodontite. D'après Madianos [16]



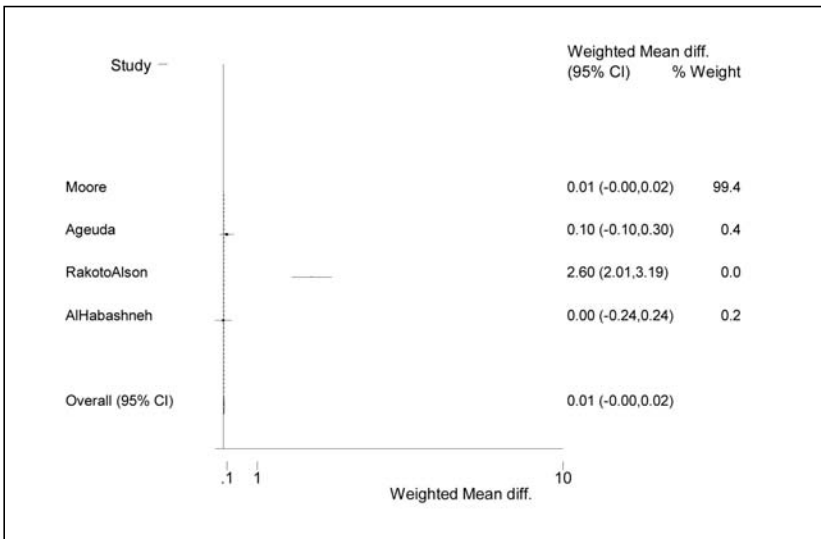
Clothier *et al.* ont analysé en 2007 les données de la littérature parfois contradictoires sur les plans clinique, biologique et bactériologique mais avec une majorité d'études confirmant ces liens entre maladies parodontales et pathologies gravidiques [18].

Vergnes *et al.* ainsi que Xiong *et al.* ont réalisé une méta-analyse et une revue systématique de la littérature en 2011. Leurs travaux concluent à une possible relation entre les maladies parodontales et la survenue de complications de grossesse, mais aussi à l'existence possible d'une prédisposition génétique à une réponse inflammatoire majorée chez une sous-population de patientes [19, 20].

• **Concernant la corrélation avec la prématurité**, le risque semble augmenté [21] :

- la méta-analyse des études cas-contrôle montre une corrélation à la limite de significativité entre prématurité et maladies parodontales, notamment en utilisant comme critères le niveau d'attache clinique, les saignements au sondage et la profondeur de poche parodontale avec OR 2,47 (IC 95 % : 2,19-2,77) ;
- dans 4 études prospectives incluant 5 515 femmes enceintes, la différence de profondeur de la poche est de 0,35 mm (IC 95 % : 0,26-0,45) (figure 6).

Figure 6 - Méta-analyse des études cas-contrôle concernant les naissances prématurées d'enfants de faible poids de naissance en fonction de la profondeur de la poche parodontale



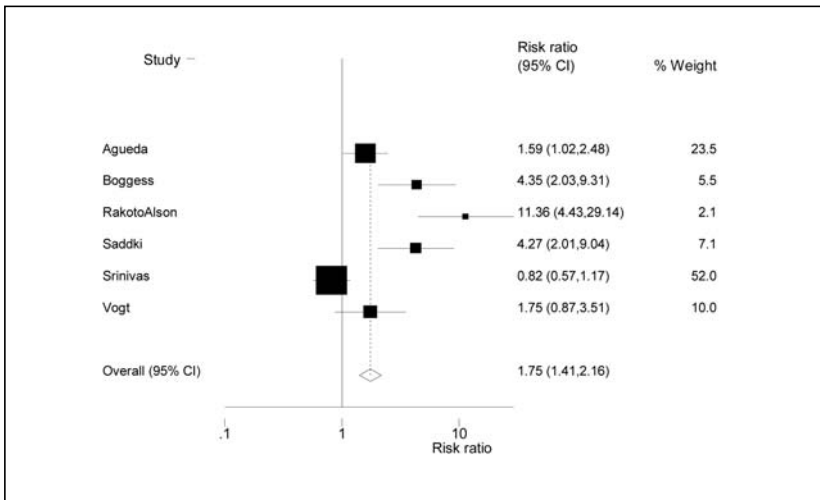
Certains auteurs n'ont trouvé une corrélation que dans les formes sévères de maladies parodontales [22].

Giannella *et al.* ont exploré la concentration en NO dans la salive et les sécrétions utérines. Il existe une forte corrélation avec NO en cas de maladies parodontales avec survenue d'un accouchement prématuré. Pour une valeur seuil de NO salivaire de 116 $\mu\text{mol/l}$, la valeur prédictive positive (VPP) est de 90,65 % et la valeur prédictive négative (VPN) de 69,65 % [23].

D'autres pathologies gravidiques semblent corrélées avec les maladies parodontales

- ***Concernant la corrélation avec le RCIU***, le risque semble augmenté :
 - dans 6 études prospectives avec 1 225 cas et 3 516 contrôles, le risque est significativement augmenté avec un OR à 1,75 (IC 95 % : 1,14-2,16) (figure 7) ;

Figure 7 - Méta-analyse des études prospectives concernant le risque de RCIU



- dans 3 études prospectives, la profondeur du décollement gingival a été analysée sans valeur significative (figure 8) ;
- dans 2 études prospectives, le niveau d'attache est corrélé avec le risque de RCIU (figure 9).

- ***Concernant la corrélation avec la prééclampsie***, le risque semble augmenté :
 - une méta-analyse de 5 études prospectives comportant 1 535 cas et 2 689 contrôles montre une corrélation entre prééclampsie et maladie parodontale avec un OR à 1,61 (IC 95 % : 1,36-1,92) (tableau 1) ;
 - une méta-analyse de 3 études prospectives montre une corrélation entre prééclampsie et une différence de profondeur de la poche parodontale de 0,89 mm (IC 95 % : 0,87-0,91) (tableau 2).

Figure 8 - Méta-analyse de 3 études prospectives concernant le risque de RCIU en fonction de la profondeur de la poche parodontale

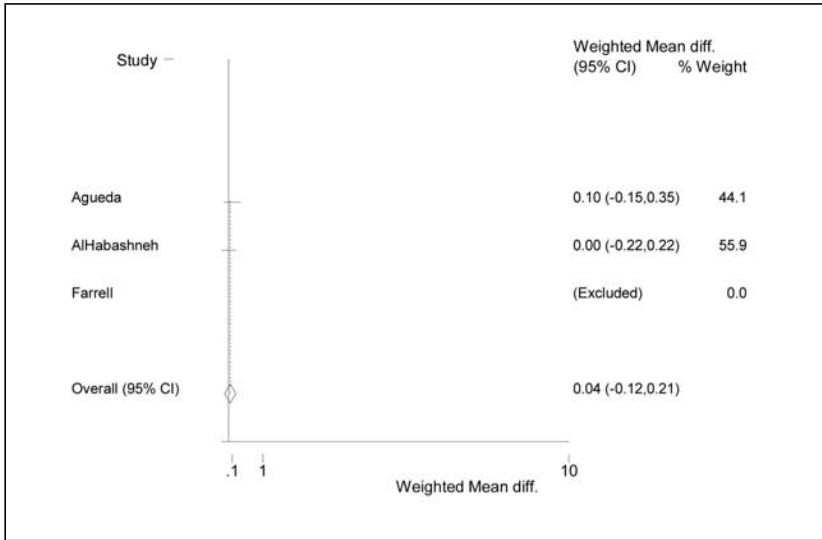


Figure 9 - Méta-analyse de 2 études prospectives concernant le risque de RCIU en fonction du degré d'attachement de la gencive

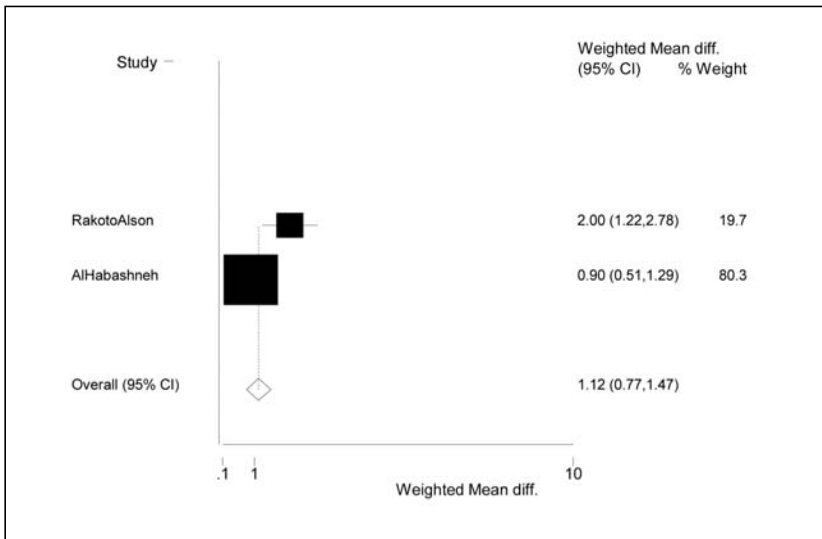


Tableau 1 - Méta-analyse concernant le risque de prééclampsie avec comme variable l'existence d'une maladie parodontale (MP)

Study	OR	[95% CI]		% weight
Canakci	1,21008	0,549283	2,66585	5,46915
Contreras	3,0557	1,96237	4,75819	10,9267
Nabet	1,27514	0,98539	1,65009	50,1239
Siqueira	2,0519	1,47069	2,8628	23,2887
Taghzouti	0,954894	0,516214	1,76636	10,1915
M-H pooled OR	1,6144	1,36011	1,91622	
<p><i>Heterogeneity chi-squared = 16,49 (d.f. = 4) ; p = 0,002</i> <i>Test of OR = 1 ; z = 5,48 ; p = 0,000</i></p>				

Tableau 2 - Méta-analyse concernant le risque de prééclampsie avec comme variable la profondeur de la poche parodontale

Study	WMD	[95% CI]		% weight
Canakci	0,65	0,499889	0,800112	1,28833
Contreras	0,9	0,882788	0,917212	97,9892
Khader	0,06	- 0,14045	0,260449	0,722513
I-V pooled WMD	0,89071	0,873672	0,907748	
<p><i>Heterogeneity chi-squared = 76,97 (d.f. = 2) ; p = 0,000</i> <i>Test of WMD = 0 ; z = 102,46 ; p = 0,000</i></p>				

IV. IMPACT DU TRAITEMENT DES MALADIES PARODONTALES CHEZ LA FEMME ENCEINTE

IV.1. Rappel sur les modalités du traitement de la maladie parodontale

Le traitement parodontal a pour objectif l'assainissement des tissus parodontaux et leur décontamination par l'élimination du tartre supra- et sous-gingival, facteurs de rétention du biofilm bactérien, et le maintien du résultat à long terme à l'aide de séances de maintenance parodontale ou thérapeutique de soutien qui ont pour objectif de prévenir la recolonisation bactérienne des surfaces radiculaires par les bactéries parodontopathogènes.

L'éducation et la motivation à l'hygiène bucco-dentaire du patient sont des facteurs essentiels ; la réussite du traitement parodontal à long terme dépendra largement de l'observance des consignes et du maintien du contrôle quotidien par le patient du biofilm bactérien.

Lorsque le contrôle du biofilm est acquis et maîtrisé par le patient, la séquence du traitement parodontal commence par un traitement non chirurgical de surfaçage (instrumentation manuelle) ou débridement (instruments ultrasoniques ou laser) radiculaire sous-gingival (à l'aveugle), qui a pour objectif l'élimination du tartre et des rugosités de surface et la désorganisation du biofilm bactérien.

En général, 4 séances étalées sur 4 semaines sont nécessaires (4 quadrants de la bouche), même s'il est parfois possible de procéder à un traitement non chirurgical en 2 séances plus longues et plus rapprochées (désinfection totale en 48 heures, dont l'intérêt peut être discuté chez la femme enceinte).

Une réévaluation du traitement non chirurgical est effectuée 2 mois après la fin des séances de surfaçage et si le résultat est satisfaisant (profondeur de poches $<$ à 4 mm et absence de saignement au sondage), le patient continuera à vie à être suivi pour des séances de maintenance parodontale, dont la fréquence est déterminée par le praticien de façon individualisée. En général, le traitement non chirurgical s'avère assez efficace lorsque les poches parodontales sont $<$ à 6 mm.

Dans le cas où le traitement non chirurgical n'a pas atteint les objectifs et qu'il persiste des poches profondes ($>$ à 5 mm) et des saignements au sondage, le traitement chirurgical peut être indiqué. Il s'agira de décoller un lambeau afin de faciliter l'accès et l'instrumentation des surfaces radiculaires et effectuer le surfaçage/débridement et parfois remodeler les procès alvéolaires et/ou faire appel à des techniques de régénération parodontale.

IV.2. Impact du traitement des parodontites sur les pathologies gravidiques induites

Les données de la littérature divergent au sujet de l'impact du traitement des maladies parodontales sur la réduction de la prévalence de la prématurité, le RCIU et même la prééclampsie.

Dans un premier temps, les méta-analyses et les essais randomisés étudiés jusqu'en 2007 suggèrent que le traitement parodontal réduit le taux d'accouchements prématurés (AP) et pourrait réduire le taux de faibles poids de naissance (RCIU) et qu'il n'existe aucun risque lié au traitement parodontal non chirurgical chez les femmes enceintes [18].

En 2010, de nouvelles méta-analyses remettent en question ces données. Il en ressort que le traitement parodontal ne peut pas réduire le taux d'AP et de RCIU [24-26].

Ces données amènent les auteurs à conclure qu'il n'y a pas de preuve scientifique démontrant que le traitement parodontal peut diminuer la survenue des AP et de RCIU.

En 2011, dans la méta-analyse de Xiong, la réduction de la prévalence de la prématurité et de RCIU après traitement parodontal pendant la période de la grossesse est à la limite de significativité [27] (figures 10 et 11).

Figure 10 - Méta-analyse concernant l'impact du traitement de la MP sur la prématurité

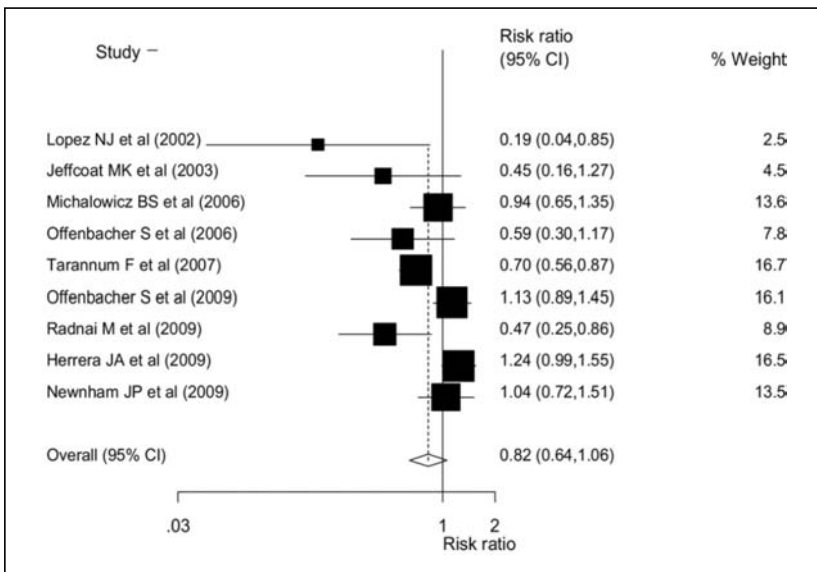
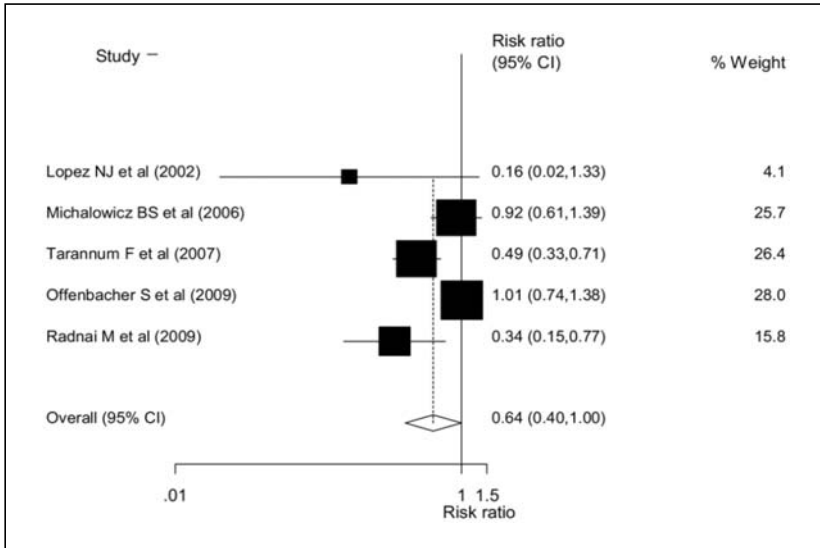


Figure 11 - Méta-analyse concernant l'impact du traitement de la MP sur le RCIU



Par ailleurs, les auteurs soulignent l'effet parfois iatrogène du traitement, responsable d'une bactériémie, de diffusion de toxines ou de molécules pro-inflammatoires à l'origine de contractions utérines ; ils soulèvent l'intérêt de développer des stratégies thérapeutiques préconceptionnelles.

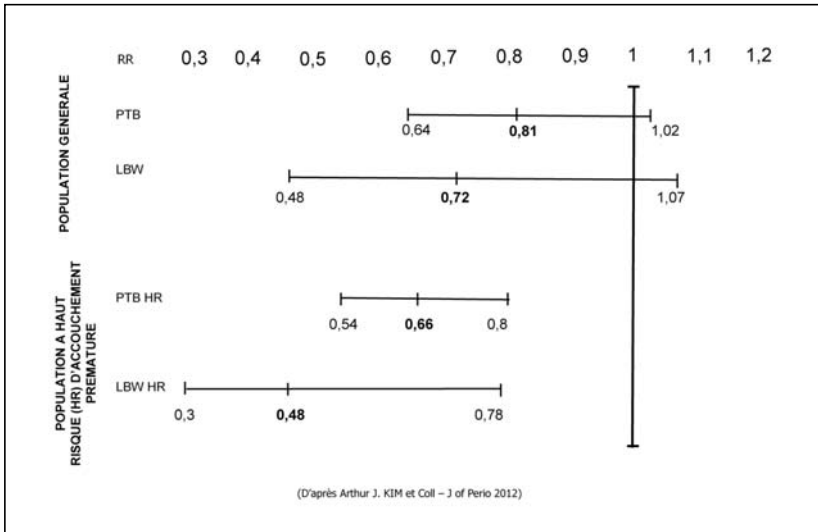
En 2012, dans la méta-analyse de Kim *et al.* (sous-groupes en fonction du risque d'AP), il semble se dégager un bénéfice du traitement parodontal lorsqu'on considère les femmes à fort risque d'accouchement prématuré. Ces résultats sont confirmés dans l'étude de Michalowicz et Gustafsson dans une population de femmes avec antécédents de prématurité [28, 29] (figure 12).

Deux essais confirment l'effet positif dans des populations à haut risque de prématurité [28, 30] et à faible risque de prématurité [30].

Plusieurs raisons et biais peuvent être proposés pour expliquer le faible impact des traitements [20, 31] :

- le nombre de cas est insuffisant dans certaines études, notamment pour les grandes et extrêmes prématurités ;
- les critères de jugement au niveau parodontal et les classifications des maladies parodontales sont variables d'une étude à l'autre (saignement, profondeur, inflammation, immunité, germes) ;

Figure 12 - Impact du traitement parodontal sur le risque relatif d'accouchement prématuré et de faible poids de naissance



- les facteurs de pathologies gravidiques sont multiples et souvent associés ;
- les traitements sont de nature variable à des termes variables ; il est probable que des analogies existent avec les vaginoses bactériennes pour lesquelles leur traitement a montré un bénéfice, essentiellement dans les populations à haut risque de prématurité et en cas de prescription avant 20 SA ;
- les conditions de couverture médicale et de prise en charge des femmes enceintes très différentes d'un pays à l'autre (Madagascar, États-Unis, Chili, France...).

Bien que les données soient insuffisantes pour recommander un traitement au cours de la grossesse en vue de réduire la morbidité périnatale, il semble souhaitable de poursuivre des études expérimentales avec des critères clinico-biologiques précis et un traitement précoce voire préconceptionnel, en particulier chez les femmes à fort risque ; et de toute manière, il est utile de profiter de la période de la grossesse pour effectuer un examen bucco-dentaire et, le cas échéant, effectuer des soins et donner des recommandations en termes d'hygiène bucco-dentaire à cette future mère pour elle et pour son enfant.

CONCLUSION

Les données de la littérature sont assez convergentes sur l'impact systémique des maladies parodontales. Les liens entre certaines pathologies gravidiques et maladies parodontales semblent de plus en plus clairs [32].

Des hypothèses pathogéniques et quelques essais thérapeutiques incitent à prendre en charge spécifiquement les groupes à risques pour avoir un bénéfice thérapeutique, mais l'ensemble des patientes devrait bénéficier d'un suivi dentaire pendant la grossesse, en attendant d'élucider les mécanismes étiopathogéniques précis qui pourront permettre une prise en charge individualisée et adaptée en fonction du risque.

L'intérêt est de traiter tout foyer infectieux à risques de conséquences générales.

Des questionnaires permettant de dépister des femmes à risque de pathologie parodontale sont en cours d'évaluation. Ils permettraient aux professionnels de la périnatalité d'identifier simplement ces femmes à risque en vue de les orienter vers un dentiste.

Le décret du JO du 31 juillet 2012, applicable dès 2013, induit une nouvelle obligation médicale et va dans ce sens : dépister les maladies parodontales au cours de la grossesse dès le 4^e mois, surtout parmi la population à risque de prématurité.

Il faut optimiser la transversalité des compétences et des disciplines médicales pour éviter la prématurité, trop fréquente et grave en termes de morbidité et de mortalité.

De plus, la grossesse est une période importante et « faste » pour la femme et pour la future mère vis-à-vis de l'éducation de ses enfants.

Bibliographie

- [1] Galloway CE. Focal infection. *Am J Surgery* 1931;14:643-5.
- [2] Offenbacher S, Katz V, Fertik G, Collins J, Boyd D, Maynor G, McKaig R, Beck J. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J Periodontol* 1996;67:1103-13.
- [3] Mealey BL, Moritz AJ. Hormonal influences: effects of diabetes mellitus and endogenous female sex steroid hormones on the periodontium. *Periodontol* 2000 2003;32:59-81.
- [4] Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol* 1998;25:134-44.
- [5] Offenbacher S, Jared HL, O'Reilly PG, Wells SR, Salvi GE, Lawrence HP, Socransky SS, Beck JD. Potential pathogenic mechanisms of periodontitis associated pregnancy complications. *Ann Periodontol* 1998;3:233-50.
- [6] Bourgeois D, Bouchard P, Mattout C. Epidemiology of periodontal status in dentate adults in France, 2002-2003. *J Periodontol Res* 2007;42(3):219-27.
- [7] Mealey BL. Influence of periodontal infections on systemic health. *Periodontol* 2000 1999 Oct;21:197-209.
- [8] Mascarenhas P, Gapski R, Al-Shammari K, Wang HL. Influence of sex hormones on the periodontium. *J Clin Periodontol* 2003;30:671-81.
- [9] Raber-Durlacher JE, van Steenberghe TJ, Van der Velden U, de Graaff J, Abraham-Inpijn L. Experimental gingivitis during pregnancy and post-partum: clinical, endocrinological, and microbiological aspects. *J Clin Periodontol* 1994; 21:549-59.
- [10] Ovadia R, Zirdok, Diaz-Romero RM. Relationship between pregnancy and periodontal disease. *Med Biol* 2007;14:10-4.
- [11] Barak S, Oettinger-Barak O, Oettinger M, Machtei EE, Peled M, Ohel G. Common oral manifestations during pregnancy: a review. *Obstet Gynecol Surv* 2003;58:624-8.
- [12] Laine MA. Effect of pregnancy on periodontal and dental health. *Acta Odontol Scand* 2002;60:257-64.
- [13] Pirie M, Cooke I, Linden G. Dental manifestations of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007;9:21-6.
- [14] McGaw T. Periodontal diseases and preterm delivery of low birth weight infants. *J Can Dent Assoc* 2002;68:165-9.
- [15] Ercan E, Eratalay K, Deren O, Gur D, Ozyuncu O, Altun B, Kanli C, Ozdemir P, Akincibay H. Evaluation of periodontal pathogens in amniotic fluid and the role of periodontal disease in pre-term birth and low birth weight. *Acta Odontol Scandinavica* 2013;71:553.
- [16] Madianos PN, Bobetsis YA, Offenbacher S. Advers pregnancy outcomes and periodontal disease: pathogenic mechanisms. *J Periodontol* 2013;84:S170-180.
- [17] Clothier B, Stringer M, Jeffcoat MK. Periodontal disease and pregnancy outcomes. *Best Practice Res Clin Obstet Gynaecol* 2007; 21:451-66.
- [18] Vergnes JN, Sixou M. Preterm low birth weight and maternal periodontal status: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2007;135:1-7.
- [19] Xiong X, Buekens P, Goldenberg RL, Offenbacher S, Qian X. Optimal timing of periodontal disease treatment for prevention of adverse pregnancy outcomes: before or during pregnancy? *Am J Obstet Gynecol* 2011;2205:1-6.
- [20] Ide M, Papapanou PN. Epidemiology of association between maternal periodontal disease and adverse pregnancy outcomes. *Systematic review. J Periodontol* 2013;84:S181-94.
- [21] Rakoto-Alson S, Tenenbaum H, Davideau JL. Periodontal diseases, preterm births, and low birth weight: findings from a homogeneous cohort of women in Madagascar. *J Periodontol* 2010;81:205-13.
- [22] Giannella L, Giulini S, Cerami LB, La Marca A, Forabosco A, Volpe A. Periodontal disease and nitroxide levels in low risk women with preterm labor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;158:47-54.
- [23] Uppal A, Uppal S, Pinto A. The effectiveness of periodontal disease treatment during pregnancy in reducing the risk of experiencing preterm birth and low birth weight: a meta-analysis. *J Am Dent Assoc* 2010;141:1423-1434.
- [24] Polyzos NP, Polyzos IP, Mauri D. Effect of periodontal disease treatment during pregnancy on preterm birth incidence: a meta-analysis of

randomized trials. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200:225-232.

[25] Chambrone L, Pannuti CM, Guglielmetti MR, Chambrone LA. Evidence grade associating periodontitis with preterm birth and/or low birth weight: II: a systematic review of randomized trials evaluating the effects of periodontal treatment. *JC Periodontol* 2011;38:9902-14.

[26] Kim J, Lo AJ, Pullin DA, Thornton-Johnson DS, Karimbux NY MMSc. Scaling and root planing treatment for periodontitis to reduce preterm birth and low birth weight: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Periodontol* 2012;83:1508-19.

[27] Michalowicz BS, Gustafsson A, Thumbigere-Math V, Buhlin K. The effects of periodontal treatment on pregnancy outcomes. *J Periodontol* 2013;84:S195-208.

[28] Pimentel Lopes De Oliveira GJ, Amaral Fontanari L, Chaves De Souza JA, Ribeiro Costa M, Cirelli JA. Effect of periodontal treatment on the incidence of preterm delivery: a systematic

review. *Minerva Stomatol* 2010;59:543-50.

[29] George A, Shamim S, Johnson M, Ajwani S, Bhole S, Blinkhorn A, Ellis S, Andrews K. Periodontal treatment during pregnancy and birth outcomes: a meta-analysis of randomised trials. *Int J Evid Based Health* 2011;9:122-47.

[30] Lamont RF, Duncan SL, Mandal D, Bassett P. Intravaginal clindamycin to reduce preterm birth in women with abnormal genital tract flora. *Obstet Gynecol* 2003;101:516-22.

[31] Ugwumadu A, Manyonda I, Reid F, Hay P. Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:83-8.

[32] Le Borgne H, Soueidan A, Caroit-Cambazard Y, Boutigny H, Jean-Baptiste K, Nguyen JM, Philippe HJ. Maladies parodontales et accouchements prématurés: étude clinique pilote. *Gynécologie Obstétrique Fertilité* 2011;39:399-401.