



**HAL**  
open science

# Gingivite chez les femmes enceintes à haut risque de prééclampsie : considérations cliniques, épidémiologiques et prophylactiques

Jocelyne Gare

► **To cite this version:**

Jocelyne Gare. Gingivite chez les femmes enceintes à haut risque de prééclampsie : considérations cliniques, épidémiologiques et prophylactiques. Médecine humaine et pathologie. Université Claude Bernard - Lyon I; Université Joseph Ki-Zerbo (Ouagadougou, Burkina Faso), 2023. Français. NNT : 2023LYO10226 . tel-04603003

**HAL Id: tel-04603003**

**<https://theses.hal.science/tel-04603003>**

Submitted on 6 Jun 2024

**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.



**THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE  
CLAUDE BERNARD LYON 1**

**EN COTUTELLE AVEC**

**L'UNIVERSITE JOSEPH KI ZERBO De  
OUAGADOUGOU BURKINA FASO**

**Ecole Doctorale N° 205  
École Doctorale Interdisciplinaire Sciences-Santé**

**Discipline : Santé Publique**

Soutenue publiquement le 10/11/2023, par :  
**Jocelyne Valerie Wendkouni Gare**

---

**Gingivite chez les femmes enceintes à haut risque de  
prééclampsie : considérations cliniques,  
épidémiologiques et prophylactiques**

---

Devant le jury composé de :

Dussart, Claude	Professeur des Universités	Université Claude Bernard Lyon 1	Président
Clément Céline	Maitre de conférences	Université de Lorraine	Rapportrice
Guinan Jean Claude	Professeur des universités	Université Felix Houphouët Boigny	Rapporteur
Drabo Maxime Koiné	Directeur de recherche	Université Joseph KI ZERBO	Rapporteur
Doughan Bassel	Professeur des Universités	Université Côte d'Azur	Examineur
Mansilla Edmée Clémence	Professeur des Universités	Université Felix Houphouët Boigny	Examinatrice
Carrouel Florence	Maitre de conférences	Université Claude Bernard Lyon 1	Directrice de thèse
Meda Nicolas	Professeur des universités	Université Joseph KI ZERBO	Directeur de thèse

## REMERCIEMENTS

Au terme de ce travail, je tiens à remercier très sincèrement mes co-directeurs de thèse, Madame Florence CARROUEL et Monsieur Nicolas MEDA. Merci d'avoir accepté de diriger ce travail, de m'avoir fait confiance et de m'avoir soutenue tout au long de ce parcours doctoral.

Tout particulièrement à Madame Florence CARROUEL, Maître de Conférences des Universités à l'Université Lyon 1,

Je vous remercie pour votre encadrement dynamique, votre disponibilité permanente et votre grande patience. J'ai beaucoup appris durant ses années passées à vos côtés. Vous m'avez permis de me surpasser, de ne jamais baisser les bras jusqu'au bout. Je vous suis reconnaissante de m'avoir fait bénéficier de votre grande compétence, votre rigueur intellectuelle. Soyez assurée de mon attachement et de ma profonde gratitude.

A Monsieur Nicolas MEDA, Professeur des Universités à l'université Joseph KI ZERBO

Je vous remercie de m'avoir accueilli au sein du département de santé Publique de l'université Joseph KI ZERBO puis au sein du laboratoire de santé Publique. Merci d'avoir accepté de diriger ce travail malgré vos multiples responsabilités et d'avoir facilité mon intégration dans l'équipe de santé Publique. Je vous remercie infiniment de m'avoir initié au domaine de la recherche.

A Monsieur Denis BOURGEOIS Professeur des Universités à l'Université Claude Bernard Lyon 1, Ancien Doyen de l'UFR d'Odontologie de Lyon

Vous avez été à l'origine de ce doctorat et vous m'avez tant appris ces dernières années. Je vous remercie pour cette belle opportunité et cette collaboration productive. Je reste très reconnaissante pour tout.

A Madame Aida KANOUTÉ, Professeur des universités à l'Université Cheikh Anta Diop de Dakar et à toute son équipe. Sans vous et votre équipe, ce travail n'aurait pas pu être menée jusqu'au bout. Je vous remercie pour cette franche collaboration et votre soutien. Je vous remercie de m'avoir permis d'utiliser les données. Je vous suis très reconnaissante.

Aux membres de mon jury de thèse,

A Madame Céline CLEMENT, Maitre de conférences à l'Université de Lorraine

Je vous exprime ma reconnaissance d'avoir accepté d'être examinateur de cette thèse de doctorat. Je tiens à vous remercier de votre temps précieux.

A Monsieur Bassel DAUGHAN, Professeur des universités associé à l'Université de Côte d'Azur

Je vous exprime ma gratitude d'avoir accepté d'être examinateur de cette thèse de doctorat. Je tiens à vous remercier de votre temps précieux.

A Monsieur Maxime DRABO, Directeur de recherche

Je vous exprime ma reconnaissance d'avoir accepté d'être rapporteur de cette thèse de doctorat. Je tiens à vous remercier de votre temps précieux.

A Monsieur Claude DUSSART, Professeur des universités, Directeur du laboratoire « Parcours Santé Systémique »

Je vous exprime ma gratitude d'avoir accepté d'être examinateur de cette thèse de doctorat. Je tiens à vous remercier de votre temps précieux.

A Monsieur Jean Claude GUINAN, Professeur des Universités à l'Université Felix Houphouët Boigny de Côte d'Ivoire

Je vous exprime ma reconnaissance d'avoir accepté d'être examinateur de cette thèse de doctorat. Je tiens à vous remercier de votre temps précieux.

A Madame Edmée Clémence MANSILLA. Professeur des Universités à l'Université Felix Houphouët Boigny de Côte d'Ivoire

Je vous exprime ma gratitude d'avoir accepté d'être examinatrice de de cette thèse de doctorat. Je tiens à vous remercier de votre temps précieux.

Un profond remerciement à Monsieur Wendpoulomé Aimé Désiré KABORÉ, Maître de conférences agrégé à l'Université Joseph KI ZERBO qui a suivi ce travail de thèse du début à la fin et qui m'a été d'un soutien sans faille. Merci pour vos encouragements qui m'ont permis de surmonter les moments difficiles.

Je remercie Monsieur Abdoulaye Hama Diallo, Maître de conférences agrégé à l'Université Joseph KI ZERBO, pour la formation reçue et la confiance. Vous m'avez intégré dans une équipe de travail. C'est à vos côtés que j'ai compris ce que rigueur, précision et cohésion incarnent dans une équipe. Je vous remercie pour votre amitié et vos observations bien avisées qui ont permis de mener à bien ce travail.

Mes remerciements au coordonnateur de la section de Chirurgie dentaire de l'unité de formation et de recherche en sciences de la santé de l'Université Joseph KI ZERBO, Monsieur Tarcissus KONSEM, Professeur des Universités à l'université Joseph KI ZERBO et à tous les enseignants de la section.

Mes sincères remerciements également à tout le personnel du Département de santé publique de l'unité de formation et de recherche en sciences de la santé particulièrement Docteur Ahmed KABORÉ, Madame Samira SANON... C'est enfin fini !

Mes sincères remerciements à l'équipe du laboratoire P2S. Nous avons apprécié particulièrement l'organisation, les réunions périodiques et la convivialité au sein de l'équipe.

À titre plus personnel tous mes proches pour leur soutien.

A mon époux Moumouny KOPIHO, pour tous les sacrifices que tu as dû consentir, pour les encouragements et les soutiens multiformes durant ces études, sois-en remercié.

Merci à ma mère, ma sœur et mes frères, d'avoir cru en moi, de m'avoir accordée leur soutien inconditionnel. Je vous serai éternellement reconnaissante pour vos encouragements, pour vos prières.

A mon défunt père, si j'ai tenu à aller jusqu'au bout c'est en partie pour toi. Je voudrais que tu sois fière de ta fille là où tu es.

## RESUME FRANÇAIS

---

### Gingivite chez les femmes enceintes à haut risque de prééclampsie : considérations cliniques, épidémiologiques et prophylactiques

---

Les troubles hypertensifs sont les complications les plus fréquentes de la grossesse et incluent la pré-éclampsie (PE) qui est la deuxième source directe de mortalité maternelle. De récentes données montrent que la grossesse induit une dysbiose du microbiome maternel dans la cavité buccale et que les pathogènes parodontaux, peuvent être liés au risque de PE. La prophylaxie orale individuelle pourrait réduire la dysbiose du microbiote oral, l'inflammation gingivale, et donc le risque que des bactéries parodontales migrent pour atteindre l'endothélium placentaire.

Cette thèse a permis de montrer qu'il existe une relation cumulative bidirectionnelle entre les conditions parodontales, les agents pathogènes et la PE et qu'il est nécessaire d'inclure une approche communautaire de prophylaxie orale individuelle pour réduire l'incidence de la PE. De plus, chez les femmes enceintes de 3 mois, les cas de gingivite étaient élevés. L'âge des femmes, l'indice de plaque, le niveau d'attachement clinique, l'IMC et la consommation de fruits et légumes ont été identifiés comme des facteurs associés à la gingivite. Enfin, l'utilisation des applications mobiles en lien avec l'hygiène orale représente un réel espoir pour favoriser la littératie, l'éducation à la santé en hygiène oral et ainsi améliorer la santé bucco-dentaire à condition que l'ensemble de la population ait accès à ces applications, y compris les plus défavorisés.

Par conséquent, il est nécessaire de mettre en place des politiques de santé publique afin d'implanter des mesures d'hygiène orale individuelles chez la femme enceinte de 3 mois pour réduire le risque de gingivite et le risque de PE. En parallèle, une approche communautaire via les applications mobiles afin de promouvoir l'hygiène orale est nécessaire.

Mots clés : Femme enceinte, pré-éclampsie, gingivite, prophylaxie individuelle, brosse interdentaire, hygiène orale, application mobile, santé bucco-dentaire

#### Laboratoires de rattachement :

Laboratoire Parcours Santé Systémique UR4129  
Faculté de Médecine Laennec  
11 rue Guillaume Paradin  
69372 Lyon Cedex 08

Laboratoire de santé publique, ED2S  
Université Joseph KI ZERBO  
221, Av. de l'Université  
03 BP 7021 Ouagadougou 03

## RESUME ANGLAIS – ENGLISH SUMMARY

---

### Gingivitis in pregnant women at high risk of preeclampsia: clinical, epidemiological and prophylactic considerations

---

Hypertensive disorders are the most frequent complications of pregnancy, and include pre-eclampsia, which is the second most direct source of maternal mortality. Recent data show that pregnancy induces dysbiosis of the maternal microbiome in the oral cavity, and that periodontal pathogens may be linked to the risk of PE. Individual oral prophylaxis could reduce dysbiosis of the oral microbiota, gingival inflammation, and thus the risk of periodontal bacteria migrating to reach the placental endothelium.

This thesis has demonstrated that there is a cumulative bidirectional relationship between periodontal conditions, pathogens and EP, and that it is necessary to include a community-based approach to individual oral prophylaxis to reduce the incidence of EP. Furthermore, in 3 months pregnant women, the cases of gingivitis were high. Women's age, plaque index, clinical attachment level, BMI and fruit and vegetable consumption have been identified as factors associated with gingivitis. Finally, the use of mobile applications related to oral hygiene represents a real hope for promoting literacy, health education in oral hygiene, and thus improving oral health, provided that the entire population has access to these applications, including the most disadvantaged.

Therefore, public health policies are needed to implement individual oral hygiene measures for 3 months pregnant women to reduce the risk of gingivitis and PE. At the same time, a community approach via mobile applications to promote oral hygiene is necessary.

Key words: Pregnant woman, pre-eclampsia, gingivitis, individual prophylaxis, interdental brush, oral hygiene, mobile application, oral health

#### Laboratories

Health, Systemic, Process (P2S), UR 4129  
Research Unit  
University Claude Bernard Lyon 1  
University of Lyon, 69008 Lyon, France

Public Health Laboratory (LASAP), ED2S  
Doctoral School of Sciences and Health  
University Joseph Ki Zerbo,  
03 BP 7021, Ouagadougou, Burkina Faso

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1.</b> Théorie placentaire de pré-éclampsie .....	20
<b>Figure 2.</b> Facteurs de risque associés à la pré-éclampsie (D'après Alanazi et al. (68)). .....	22
<b>Figure 3.</b> Changements immunologiques pendant la grossesse (32).....	45
<b>Figure 4.</b> Microbiote oral associé à la grossesse (32).....	46
<b>Figure 5.</b> Schéma de la translocation des bactéries orales vers l'unité fœto-placentaire (D'après Haar et al (2018)).....	50

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau I.</b> Critères de diagnostic de la prééclampsie (D'après Fox et al (47)).	16
<b>Tableau II.</b> Classification de la santé parodontale et des maladies gingivales (131).	34
<b>Tableau III.</b> Critères de diagnostic de la santé gingivale et de la gingivite par la plaque (132).	35
<b>Tableau IV.</b> Classification de la parodontite selon des stades définis par la gravité (basée sur le niveau de perte d'attache, la perte osseuse radiographique, la perte de dents), la complexité, l'étendue et la distribution (138).	37
<b>Tableau V.</b> Classification de la parodontite en fonction de caractéristiques biologiques, y compris la preuve ou le risque d'une progression rapide, la réponse précoce au traitement et les effets globaux sur la santé (138).	38
<b>Tableau VI.</b> Classification des maladies parodontales nécrosantes (141).	39
<b>Tableau VII.</b> Critères de diagnostic des maladies péri-implantaires (143).	40



## LISTE DES ABREVIATIONS

A:Cr	Rapport albumine/créatinine
ACM	Artère cérébrale moyenne
ADN	Acide DésoxyriboNucléique
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> ()
BID	Brossette interdentaire
BPP	Profil biophysique
<i>C. rectus</i>	<i>Campylobacter rectus</i>
CA	<i>Clinical Attachment Loss</i> Perte d'attache clinique
CRP	Protéine C-réactive
ECR	Essai Clinique Randomisé
<i>F. nucleatum</i>	<i>Fusobacterium nucleatum</i>
Flt-1	Tyrosine kinase-1 de type fms
HELLP	<i>Haemolysis, Elevated Liver enzyme, Low Platelet count</i> Hémolyse, enzymes hépatiques élevées, faible numération plaquettaire
IC	Intervalle de Confiance
IL	Interleukine
IMC	Indice de Masse Corporelle
IP	Indice de plaque
MARS	<i>Mobile Apps Rating Scale</i> Échelle d'évaluation d'applications mobiles
MARS-F	<i>Mobile Apps Rating Scale - French version</i> Échelle d'évaluation d'applications mobiles - version française
MP	Maladie Parodontale
NICE	<i>National Institut for Health and Care Excellence</i> Institut national pour la santé et l'excellence des soins
OMS	Organisation mondiale de la Santé
OR	Odds Ratio
<i>P. gingivalis</i>	<i>Porphyromonas gingivalis</i>
<i>P. intermedia</i>	<i>Prevotella intermedia</i>
PAD	Pression Artérielle Diastolique
PAS	Pression Artérielle Systolique
P:Cr	Rapport protéines/créatinine
PCR	Polymerase Chain Reaction Réaction de polymérisation en chaîne
PIGF	<i>Placental Growth Factor</i> Facteur de croissance placentaire
PS	Profondeur de sondage
RCIU	Retard de Croissance Intra-Utérin

SA	Semaine d'aménorrhée
SS	Saignement au sondage
<i>T. Denticola</i>	<i>Treponema Denticola</i>
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
	Facteur de nécrose tumorale
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
	Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

# TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES	6
LISTE DES TABLEAUX	7
LISTE DES ABREVIATIONS	8
CHAPITRE 1 : INTRODUCTION GENERALE	12
1. Introduction	13
2. État des connaissances	16
2.1. La pré-éclampsie	16
2.1.1. Définition	16
2.1.2. Différentes formes cliniques de pré-éclampsie	17
2.1.3. Diagnostic de la pré-éclampsie	17
2.1.4. Physiopathologie de la pré-éclampsie	19
2.1.5. Épidémiologie de la pré-éclampsie	20
2.1.6. Facteurs de risque de pré-éclampsie	22
2.1.7. Conséquences pour le fœtus	26
2.1.8. Surveillance et diagnostic des complications pour le foetus	26
2.1.9. Management et prévention de la pré-éclampsie	30
2.1.10. Impact à long terme sur l'enfant	32
2.2. Lien entre maladie parodontale et prééclampsie	33
2.2.1. Prise en considération des maladies systémiques dans la nouvelle classification parodontale	33
2.2.2. Maladie parodontale pendant la grossesse	41
2.2.3. Changements hormonaux, immunologiques et du microbiote buccal et leur impact sur la maladie parodontale pendant la grossesse	42
2.2.4. Pathogènes parodontaux et pré-éclampsie	47
2.2.5. Mécanismes de colonisation du microbiote vaginal	49
2.2.6. Les habitudes d'hygiène orale en tant qu'acteur de la réduction de l'incidence des agents pathogènes parodontaux et de la maladie parodontale	51
	10

2.2.7. Les technologies numériques : une alternative pragmatique au déficit de personnels de santé pour accroître la littératie des futures femmes enceintes en santé bucco-dentaire ?	52
3. Construction de notre travail de thèse	55
3.1. Questions de recherche	55
3.2. Hypothèses	56
3.3. Objectifs	57
3.4. Ma thèse	57
CHAPITRE 2 : METHODES	58
1. La revue systématique	59
2. Le protocole de recherche	60
3. L'étude transversale analytique	63
4. L'étude transversale descriptive	64
CHAPITRE 3 : RESULTATS	67
1. Prophylaxie individuelle chez la femme enceinte	68
1.1. Affections parodontales et agents pathogènes associés à la pré-éclampsie : une revue de l'étendue des recherches	68
1.2. Nécessité d'implémenter des mesures de prophylaxie orale individuelle chez les femmes enceintes à haut risque de pré-éclampsie	86
1.3. Mise en œuvre du protocole	100
2. Éducation à l'hygiène orale chez les enfants	120
CHAPITRE 4 : DISCUSSION GENERALE	138
1. Synthèse des principaux résultats	140
2. Vérification des hypothèses	141
3. Originalité de la thèse et contribution à l'avancement des connaissances	146
4. Contraintes et limites	147
5. Implications en santé publique	148
CHAPITRE 5 : CONCLUSION ET PERSPECTIVES	150
CHAPITRE 6 : REFERENCES	155
ANNEXES	174

## **CHAPITRE 1 : INTRODUCTION GENERALE**

# 1. Introduction

La grossesse entraîne des changements uniques et significatifs dans les réponses immunitaires et le métabolisme maternel, mais on ne sait pas encore si/comment ces altérations peuvent être liées aux infections (1). Cependant, il existe des preuves scientifiques solides que la grossesse peut induire une dysbiose bactérienne, en particulier dans le microbiome vaginal et intestinal, entraînant des altérations métaboliques et des complications chez la mère et le nouveau-né (1–3). L'hypertension est la complication la plus fréquente de la grossesse, affectant 10% des grossesses dans le monde (4). Les troubles hypertensifs pendant la grossesse incluent la pré-éclampsie (PE), l'hypertension chronique et la PE-éclampsie (5).

La PE est la deuxième source directe de mortalité maternelle, causant en moyenne 500 000 décès fœtaux et néonataux et environ 76 000 décès maternels directs chaque année (6). La PE complique 2 à 8 % des grossesses (5). La PE, dont la gravité varie de légère à sévère, est un trouble gestationnel multisystémique caractérisé par une protéinurie et une hypertension maternelle après la 20<sup>ème</sup> semaine de gestation (7). Bien que les causes de la PE soient encore discutées, la recherche a suggéré que le placenta joue un rôle central dans la pathogenèse de cette maladie. Il est prouvé que les fœtus et les nouveau-nés des femmes pré-éclamptiques sont particulièrement affectés par l'état de la mère, indépendamment de la restriction du flux utéro-placentaire (8). La PE est considérée comme une perturbation endothéliale où le stress physiopathologique oxydatif et la perturbation du statut lipidique ont une implication potentielle dans le développement de la PE chez les grossesses à haut risque (9).

De nouvelles preuves, peu nombreuses, montrent que la grossesse induit une dysbiose du microbiome maternel dans la cavité buccale (10). En 2017, le rôle des maladies parodontales (MP) sur les issues défavorables de la grossesse a été discuté (11). Les MP, classées parmi les maladies non transmissibles, sont des maladies immunologiques chroniques multifactorielles et inflammatoires d'origine polymicrobienne résultant d'une augmentation des pathobiontes dans le microbiote (12,13). Il faut tenir compte du fait que la prévalence des MP est plus élevée chez les femmes enceintes souffrant de PE. L'hypothèse "Keystone-Pathogen", dans laquelle *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) joue un rôle clé, postule que des bactéries spécifiques en quantités limitées peuvent influencer le système immunitaire de l'hôte et faire passer le microbiote de symbiotique à dysbiotique pour induire des troubles inflammatoires (14). Les caractéristiques de virulence attribuées à ces pathogènes parodontaux spécifiques en font des contributeurs potentiels à l'issue défavorable de la grossesse (13,15). En outre, une proportion accrue de sites parodontaux hémorragiques induirait une dissémination hématologique des agents pathogènes parodontaux et

de leurs produits, ce qui entraînerait par la suite une réaction immunitaire/inflammatoire dans l'unité fœto-placentaire (16).

Les manifestations d'une affection systémique sont une source de maladies gingivales induites par le biofilm de la plaque dentaire et ne disparaissent généralement pas après l'élimination de la plaque (17). La littérature contemporaine souligne la nature multifactorielle de la pathogenèse de la parodontite chez la femme enceinte, dont le mécanisme d'origine est principalement lié aux changements hormonaux, génétiques et comportementaux qui sont essentiels au développement normal du fœtus. (18). Ces changements modifient le microbiome de la mère à différents endroits du corps, notamment dans l'intestin, le vagin, le placenta et la cavité buccale (19).

Le microbiote buccal pendant la grossesse semble être influencé par les conditions buccales et systémiques (20). Des réactions biologiques complexes au cours de la grossesse dans les tissus gingivaux résultent de l'augmentation des taux de progestérone et d'œstradiol (21), de l'action d'irritants locaux, de la modification de l'alimentation et de l'absence de mesures d'hygiène adéquates, qui jouent un rôle important dans le développement de la gingivite et de l'inflammation de la zone parodontale (22,23). Les facteurs systémiques de risque ou de modification affectent la réponse immunitaire au biofilm bactérien et entraînent des changements vasculaires et gingivaux qui peuvent contribuer à l'augmentation de l'inflammation gingivale, entraînant une inflammation exagérée ou "hyper" en réponse à des niveaux relativement faibles de biofilm buccal (24). Bien que l'étiologie exacte ne soit pas entièrement comprise, même sans modification de la quantité de biofilm buccal présent, l'inflammation des tissus parodontaux due à la dysbiose du biofilm augmente considérablement en gravité au cours d'une grossesse normale (25). Une meilleure compréhension des facteurs de risque et des processus à l'origine de la PE permettrait d'identifier les femmes à risque de PE avant l'apparition des signes cliniques.

Au cours des dernières décennies, de nombreuses études ont montré que les MP peuvent entraîner des complications systémiques, y compris des complications de la grossesse (26). Les MP contribuaient à la prématurité et à l'insuffisance pondérale à la naissance (27–29). Les parodontopathogènes maternels peuvent être liés à des lésions placentaires et à une pathogenèse prématurée (30), ainsi qu'à l'association entre la présence de bactéries buccales pathogènes dans le placenta et l'issue défavorable de la grossesse (31). Les études actuelles indiquent que les MP pendant la grossesse, et en particulier les pathogènes parodontaux, peuvent être liés au risque de PE (32). Inversement, il existe peu de preuves émergentes que la grossesse entraîne une dysbiose du microbiote buccal maternel (33).

La gingivite, stade précoce de la MP, est la maladie bucco-dentaire la plus courante, touchant 40 à 70 % des patientes pendant la période de gestation (22,34–38). La gingivite est 1,81

à 2,2 fois plus fréquente chez les femmes enceintes que chez les femmes non enceintes (39,40). De plus, il est suggéré que la gingivite pendant la grossesse ne prédispose pas à la parodontite et n'évolue pas vers celle-ci (41). La gingivite apparaît généralement entre le 3<sup>ème</sup> et le 8<sup>ème</sup> mois de gestation. En matière de santé bucco-dentaire, la base scientifique de l'évaluation des femmes enceintes à 3 mois repose sur les changements physiologiques qui se produisent dans la bouche. Pendant la grossesse, la progestérone et les œstrogènes affectent considérablement le processus parodontal. Au fur et à mesure que la grossesse progresse, le placenta commence à produire de la progestérone et des œstrogènes. Au début de la grossesse (premier trimestre), les œstrogènes et la progestérone sont surproduits par le corps jaune (42). Il est important de noter qu'une augmentation de la perméabilité capillaire due à des niveaux élevés d'œstrogènes dans le sang prédispose à l'infection par le virus de l'hépatite.

Les méthodes d'hygiène bucco-dentaire standard, basées principalement sur l'utilisation conjointe de brosses à dents et de brosses interdentaires, réduisent le risque inflammatoire parodontal et modulent la dysbiose du microbiome buccal (15,43,44). La prophylaxie orale individuelle pourrait avoir un impact sur l'entrée dans la circulation sanguine de bactéries parodontales pathogènes telles que *P. gingivalis*, dont l'action sur l'endothélium placentaire est scientifiquement validée [23]. Ce pathogène parodontal est le micro-organisme le plus fréquemment présent lors des bactériémies chez les patients atteints de parodontite [24,25], avec la capacité de provoquer une inflammation même s'il est présent en quantité insignifiante [26]. C'est également le micro-organisme le plus courant dans le liquide amniotique et le tissu placentaire associé à une issue défavorable de la grossesse [27,28].

Étant donné que les conditions d'une prophylaxie professionnelle ou d'autres types de soins bucco-dentaires ne sont pas pratiquement réunies dans le contexte spécifique du système public en Afrique sub-saharienne, notre travail soutiendra la nécessité d'une approche communautaire avec la volonté d'inclure la prophylaxie individuelle dans le cadre des soins de santé primaires globaux. La mise en œuvre de soins préventifs individuels fondés sur des données probantes et liés à des changements de comportement en matière d'hygiène bucco-dentaire permettra de réduire la PE. Cet essai global est un sujet très important pour évaluer de nouvelles stratégies d'approches préventives de la PE. Par ailleurs, en parallèle de ce travail principal de thèse, nous nous sommes intéressés à une approche globale de l'éducation à l'hygiène orale des enfants via les innovations que sont les applications mobiles.



## 2. État des connaissances

### 2.1. La pré-éclampsie

#### 2.1.1. Définition

La grossesse est une période à risque au cours de laquelle différentes complications peuvent survenir avec des conséquences sur la mère et/ou le fœtus. Parmi celles-ci, la PE est définie comme une hypertension gestationnelle d'apparition récente (pression artérielle systolique  $\geq 140$  mmHg et/ou pression artérielle diastolique  $\geq 90$  mmHg) associée à l'apparition récente d'au moins un des éléments suivants : protéinurie, dysfonctionnement d'un organe maternel (atteinte hépatique, neurologique, hématologique ou rénale) ou dysfonctionnement utéroplacentaire à la 20<sup>ème</sup> semaine de gestation ou plus tard (Tableau I) (45). Il est important de noter que la PE peut se développer pour la première fois pendant ou après l'accouchement. Une PE superposée peut également être diagnostiquée chez les femmes souffrant d'hypertension chronique qui présentent une protéinurie d'apparition récente, un organe maternel ou un dysfonctionnement utéroplacentaire compatible avec une PE (45). L'éclampsie survient lorsque des convulsions se produisent dans le cadre d'une PE (46).

**Tableau I.** Critères de diagnostic de la prééclampsie (D'après Fox et al (47)).

Définition de la prééclampsie : hypertension gestationnelle associée à un dysfonctionnement maternel ou utéroplacentaire d'apparition récente à la 20e semaine de grossesse ou plus tard	
<b>Hypertension gestationnelle</b>	
Pression artérielle systolique (PAS) $\geq 140$ et/ou Pression artérielle diastolique (PAD) $\geq 90$ La pression artérielle doit être répétée pour confirmer l'existence d'une véritable hypertension. Un sphygmomanomètre à cristaux liquides doit être utilisé avec un brassard de taille appropriée. Ou, s'il n'est pas disponible, un appareil automatisé correctement calibré.	
<b>Accompagné d'au moins une des conditions suivantes :</b>	
Protéinurie	Évaluation initiale à l'aide d'une bandelette urinaire automatisée. Si elle n'est pas disponible, l'analyse visuelle peut être utilisée. Si la bandelette est positive ( $\geq 1+$ ), confirmer avec un échantillon d'urine. Anormal si P:Cr $\geq 30$ mg/mmol ou A:Cr $\geq 8$ mg/mmol.
Complications rénales	Lésion rénale aiguë (créatinine $\geq 90$ $\mu\text{mol/L}$ )
Complications hépatiques	Transaminases élevées, avec ou sans douleur abdominale épigastrique dans le quadrant supérieur droit
Complications neurologiques	Éclampsie, altération de l'état mental, cécité, accident vasculaire cérébral, clonus, scotome visuel sévère et persistant
Complications hématologiques	Thrombocytopénie (numération plaquettaire $< 150000/\mu\text{L}$ , coagulation intravasculaire disséminée, hémolyse)
Dysfonctionnement utéroplacentaire	Retard de croissance fœtale, analyse anormale de la forme d'onde du Doppler de l'artère ombilicale, mortinatalité.

### 2.1.2. Différentes formes cliniques de pré-éclampsie

Quatre formes de PE sont définies en fonction de la date de diagnostic ou de la gravité du syndrome (48) :

- PE précoce : confirmation diagnostique du syndrome avant 34 semaines d'aménorrhée (SA),
- PE tardive : confirmation diagnostique du syndrome à partir de 34 SA,
- PE sévère : manifestations cliniques fréquemment avant 34 SA (plus de 25% des cas (49)), et très rarement à la fin de la grossesse (50),
- PE modérée : PAS < 160 et PAD < 110 mmHg et protéinurie < 6000 mg/24 heures et signes cliniques fonctionnels maternels et fœtaux absents.

La PE précoce et la PE tardive apparaissent à différentes périodes de la grossesse, ont des signes cliniques différents mais aussi des facteurs de risque différents. La PE précoce est souvent associée à la PE sévère qui représente 25 % à 40 % des grossesses pré-éclamptiques (50). La PE sévère peut se manifester via le syndrome HELLP (Haemolysis, Elevated Liver enzyme, Low Platelet count), le décollement placentaire ou le décès maternel (48)...

Dans les pays industrialisés, les formes graves de PE représentent la 2<sup>ème</sup> cause de mortalité maternelle. Il est essentiel de diagnostiquer les formes sévères car le pronostic maternel et périnatal est engagé. L'unique solution pour prévenir la morbidité materno-fœtale est l'extraction précoce d'un fœtus immature (47).

La PE modérée représente près de 70 % des cas. En l'absence d'interruption de grossesse, entre 10 % à 25 % des cas de PE modérée évoluent vers la PE sévère (50).

### 2.1.3. Diagnostic de la pré-éclampsie

Le premier élément de diagnostic est la pression artérielle. La pression artérielle est considérée comme pathologique pour des valeurs systoliques égales ou supérieures à 140 mmHg et valeurs systoliques égales ou supérieures à 90 mmHg. Lorsque les valeurs sont comprises entre 140/90 mmHg et 160/110 mmHg, l'hypertension artérielle est dite modérée. Lorsque les valeurs sont supérieures ou égales à 160/110 mmHg, l'hypertension artérielle est dite sévère (51). Afin de confirmer la présence d'une hypertension, la pression artérielle doit être mesurée à deux reprises au moins, à quatre heures d'intervalle (52). Pour les femmes à haut risque, les directives recommandent de surveiller la pression artérielle plus fréquemment, mais aucune fréquence précise

n'est recommandée. Des études récentes se sont penchées sur la possibilité pour les femmes de contrôler elles-mêmes leur tension artérielle à domicile afin d'améliorer la détection de l'hypertension pendant la grossesse, en particulier chez les femmes présentant un risque élevé. Il semble que l'autosurveillance soit faisable, acceptable pour les femmes enceintes, qu'elle puisse réduire le nombre de consultations et qu'elle soit efficace pour détecter l'hypertension pendant la grossesse et distinguer l'hypertension de la blouse blanche (53). Cependant, l'étude BUMP2 conclue que chez les femmes enceintes souffrant d'hypertension chronique ou gestationnelle, l'autosurveillance de la pression artérielle par télésurveillance, comparée aux soins habituels, n'a pas permis d'améliorer de manière significative le contrôle de la pression artérielle en clinique (54).

Le deuxième élément de diagnostic est la protéinurie qui est généralement dépistée à l'aide d'une bandelette réactive et confirmée par d'autres tests de laboratoire utilisant l'urine de 24 heures ou, plus récemment, des échantillons ponctuels d'urine. L'évaluation du dépistage à l'aide d'une bandelette réactive est plus facile à réaliser avec un appareil de lecture automatisé qu'avec une analyse visuelle (51). Après un test positif à la bandelette (une protéine ou plus), il est désormais recommandé d'utiliser le rapport albumine/créatinine (A:Cr) ou le rapport protéines/créatinine (P:Cr) pour quantifier la protéinurie (46). Les tests P:Cr et A:Cr présentent tous deux une corrélation significative avec la protéinurie détectée dans les urines de 24 heures. Des seuils diagnostiques de 30 mg/mmol et de 8 mg/mmol ont été déterminés pour fournir une sensibilité et une spécificité élevées, respectivement (55).

Le troisième élément de diagnostic sont les tests de laboratoire et d'imagerie. L'International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy recommande que les femmes enceintes souffrant d'hypertension de novo soient soumises à des examens de laboratoire mesurant l'hémoglobine, la numération plaquettaire, la créatinine sérique, les enzymes hépatiques et l'acide urique sérique afin de déterminer la présence d'un dysfonctionnement des organes maternels et de poser le diagnostic de PE (56). De nouvelles directives ont également mis en œuvre le dosage du Facteur de croissance placentaire (PlGF) ou du rapport tyrosine kinase-1 de type fms soluble (sFlt-1) sur PlGF (sFlt-1:PlGF) pour le diagnostic de la PE dans des circonstances spécifiques (46). De nombreux travaux indiquent que les facteurs angiogéniques circulants, tels que le sFlt-1 et le PlGF, jouent un rôle dans la pathogenèse de la PE. Les femmes atteintes de PE présentent des taux circulants plus élevés de sFlt-1 et des taux plus faibles de PlGF, perceptibles avant l'apparition de la maladie (57). La sFlt-1 est une protéine anti-angiogénique qui agit comme un antagoniste des protéines angiogéniques PlGF et facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF). En inhibant le VEGF et le PlGF, la sFlt-1 modifie les voies de signalisation en aval, ce qui entraîne une vasoconstriction et un dysfonctionnement endothélial (58). Il a été démontré que

l'augmentation des niveaux de sFlt-1 dans des modèles de souris produisait un syndrome ressemblant à la PE. En outre, l'élimination de sFlt-1 peut inverser le dysfonctionnement endothélial dans les études de culture de cellules endothéliales ; la surexpression semble donc être un lien mécaniste important entre le dysfonctionnement placentaire et l'altération de la fonction vasculaire maternelle (57). Il a été démontré qu'un faible taux de PlGF avait une sensibilité élevée et une valeur prédictive négative pour diagnostiquer une PE nécessitant un accouchement dans les 14 jours. Un vaste essai contrôlé randomisé (ECR) par grappes et par étapes, réalisé au Royaume-Uni, a montré que les patientes ayant bénéficié d'un test de PlGF révélé ont reçu un diagnostic de PE beaucoup plus rapidement, avec une réduction significative des événements maternels indésirables et aucun changement dans les résultats néonataux indésirables (54). Un autre essai de grande envergure a démontré qu'un rapport sFlt-1:PlGF <38 permet d'exclure la PE dans les sept jours qui suivent (59). Le National Institut for Health and Care Excellence (NICE) a adopté cette recherche et recommande l'utilisation du PlGF ou du rapport sFlt-1:PlGF pour aider à exclure la PE chez les femmes entre 20 et 34 + 6 semaines de gestation chez qui l'on soupçonne une PE. Il n'est pas recommandé à l'heure actuelle d'écarter la possibilité d'une PE (46). Le dysfonctionnement utéroplacentaire peut être évalué à l'aide d'une évaluation échographique de la croissance fœtale et de la vélocimétrie Doppler de l'artère ombilicale ou des mesures du rapport cérébroplacentaire pour évaluer la redistribution du flux sanguin en cas d'insuffisance placentaire (46).

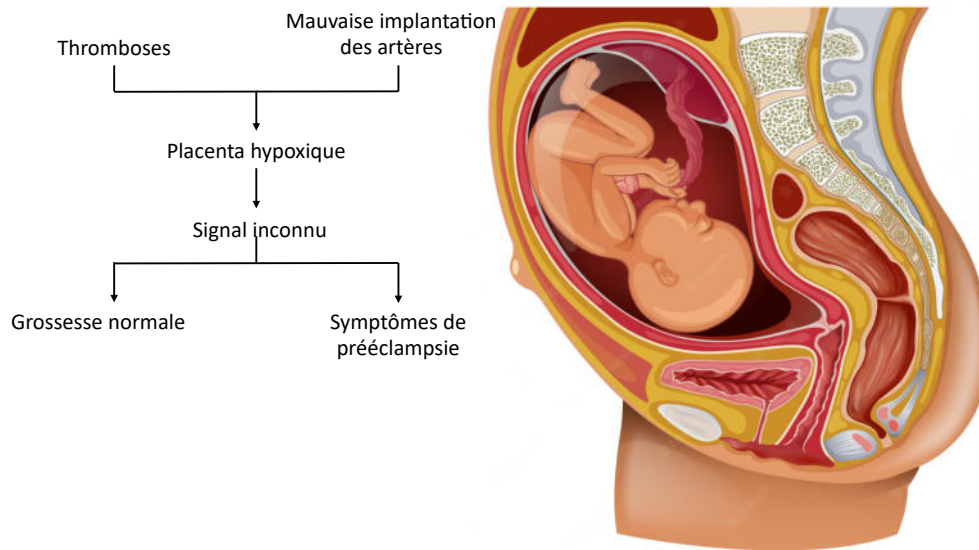
#### **2.1.4. Physiopathologie de la pré-éclampsie**

A ce jour, la physiopathologie de la PE n'est toujours pas élucidée bien que les preuves scientifiques aient démontré que c'est une pathologie complexe, multifactorielle caractérisée par une anomalie de l'invasion trophoblastique, une dysfonction endothéliale et une réponse inflammatoire systémique en lien avec une insuffisance placentaire (60).

Alors que des caractéristiques communes entre les femmes souffrant de PE aient été mises en évidence, aucun facteur prédictif de PE n'a pu être identifié. Par exemple, la propension à réduire le flux sanguin placentaire de manière absolue ou relative pourrait être une caractéristique intéressante car plusieurs affections médicales prédisposant à la PE sont associées à une maladie microvasculaire.

Par ailleurs, l'origine de la PE serait placentaire (Figure 1)(60). Ainsi, la PE pourrait survenir pendant la grossesse même en l'absence de fœtus (mole hydatiforme) ou en l'absence de distension utérine (grossesse extra-utérine) alors que la PE disparaîtrait après l'ablation du placenta (60). Il est

connu que la mauvaise implantation du placenta, la mauvaise perfusion placentaire et/ou l'ischémie placentaire aboutissent à la PE (60).



**Figure 1.** Théorie placentaire de pré-éclampsie

La PE serait donc une pathologie en 2 étapes dont le lien entre celles-ci reste à élucider (60) : (i) au début de la grossesse, il y aurait une diminution de la perfusion placentaire et une ischémie placentaire puis, (ii) la maladie systémique maternelle se mettrait en place pour compenser une mauvaise perfusion.

La PE, en plus de l'hypertension et la protéinurie, se caractérise par une diminution du flux sanguin vers la quasi-totalité des organes de la femme enceinte entraînant un risque de dysfonction endothéliale et multiviscérale, une augmentation de la sensibilité du système vasculaire à un vasopresseur, l'activation de la cascade de coagulation avec constitution de micro-thrombus, et la perte de fluide du compartiment intravasculaire. Ainsi, les symptômes associés à la PE sont les conséquences de la perturbation circulatoire. La vasoconstriction mise en place pour maintenir le débit sanguin provoque l'hypertension ; l'augmentation de la perméabilité vasculaire entraîne l'œdème, le dysfonctionnement des cellules endothéliales dans les glomérules entraîne la protéinurie (60).

### 2.1.5. Épidémiologie de la pré-éclampsie

Selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), l'incidence de la PE se situe entre 2 et 10% des grossesses dans le monde. Environ 1,8 à 16,7% des incidents sont signalés dans les pays en développement, tandis que dans les pays développés, le taux est de 0,4% (61).

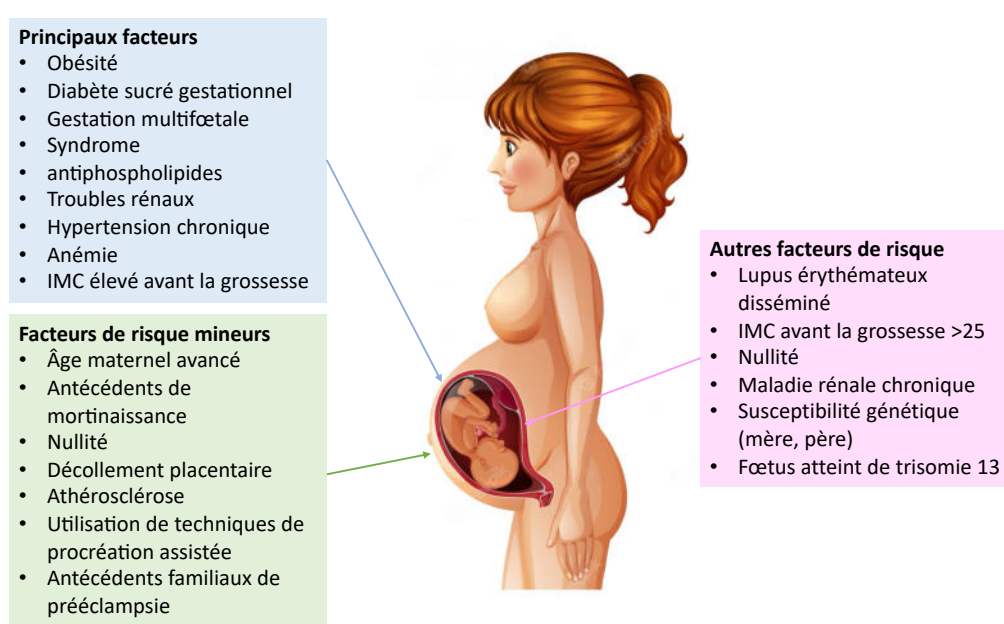
Pendant leur grossesse, environ 10% des femmes ont une tension artérielle élevée (62). Dans les pays industrialisés, 3 à 8% de ces femmes développent une PE (63,64) et jusqu'à 0,56 pour mille naissances sont compliquées par une éclampsie.

Selon l'étude de Wang et al. (2021), l'incidence des troubles hypertensifs de la grossesse est passée de 16,30 millions à 18,08 millions dans le monde, soit une augmentation totale de 10,92% entre 1990 et 2019 (65). Le taux d'incidence normalisé selon l'âge a diminué, avec une variation annuelle estimée en pourcentage de -0,68 (intervalle de confiance à 95 % [IC] de -0,49 à -0,86). Le nombre de décès dus aux troubles hypertendus de la grossesse était d'environ 27830 en 2019, soit une diminution de 30,05% par rapport à 1990. Sur la base de l'incidence et de la prévalence, le nombre de décès et d'années vécues avec une incapacité était le plus élevé dans le groupe des 25-29 ans, suivi par les groupes des 30-34 ans et des 20-24 ans, tandis que le taux d'incidence estimé le plus bas était observé dans le groupe des 25-29 ans et que des taux d'incidence plus élevés étaient observés dans les groupes les plus jeunes et les plus âgés. Des associations positives entre les taux d'incidence et l'indice sociodémographique et l'indice de développement humain ont été trouvées pour tous les pays et régions en 2019. Les taux d'incidence normalisés selon l'âge étaient plus élevés dans les pays/régions ayant des indices sociodémographiques et des indices de développement humain plus faibles.

En raison de l'absence d'informations épidémiologiques dans de nombreux pays à revenu faible ou intermédiaire, du manque d'efforts et de capacités en matière de collecte de données et de communication des statistiques vitales, la prévalence exacte de la PE et de la morbidité et de la mortalité associées n'est pas connue. Toutefois, l'OMS estime que 16% des décès maternels en Afrique subsaharienne sont imputables à des troubles hypertensifs pendant la grossesse, la PE et l'éclampsie en étant les principales causes [3]. L'incidence de la PE varie de 3 à 5% [4] et peut atteindre 10% [5], selon les régions, et reste plus élevée dans les pays à revenu faible ou intermédiaire (66). Le rapport *Saving Mothers 2011-2013 : Fifth report into Maternal Deaths in South Africa* (67), rapporte que 14% des décès maternels en Afrique du Sud sont dus à des complications hypertensives de la grossesse (hypertension chronique, PE, syndrome HELLP et rupture du foie). L'éclampsie était la principale cause de décès et représentait 51,1% des décès dus à l'hypertension. 29,3% des décès étaient dus à la PE, 5% à l'hypertension chronique, 12,7% au syndrome HELLP et 1,3% à la rupture du foie, tandis que l'œdème pulmonaire représentait 27% des cas. Les causes cérébrales ont été la cause finale du décès dans 51,1% des décès maternels.

### 2.1.6. Facteurs de risque de pré-éclampsie

Il existe de nombreux facteurs de risque associés à la PE et des études approfondies ont été menées dans le monde entier (47). Les principaux facteurs de risque sont les troubles préexistants (obésité, diabète sucré gestationnel, troubles rénaux), la gestation multifœtale, le syndrome des antiphospholipides et, surtout, l'hypertension chronique. Les facteurs de risque mineurs sont l'âge (âge maternel jeune ou avancé), les antécédents familiaux de PE, les antécédents de mortinatalité, la première grossesse, la nulliparité, le décollement placentaire, l'athérosclérose et le recours aux techniques de procréation assistée. Le développement de la PE comprend également d'autres facteurs qui peuvent être influencés par des risques fœtaux, maternels ou environnementaux ou par un polymorphisme génétique (Figure 2).



**Figure 2.** Facteurs de risque associés à la pré-éclampsie (D'après Alanazi et al. (68)).

#### • *Troubles préexistants*

Il est prouvé que la prévalence de troubles tels que l'hypertension chronique, le diabète et l'obésité augmente et peut conduire à la PE (69). Les maladies préexistantes sont considérées comme des facteurs de risque majeurs de la PE. Des études ont montré que les femmes souffrant de diabète insulino-dépendant ont 4 fois plus de risques de développer une PE si ce diabète est présent avant la grossesse (70). De même, une hypertension préexistante peut également induire la pathogenèse de la PE. Davies et al. ont rapporté que les femmes souffrant d'hypertension étaient plus susceptibles de développer une PE (12,1%) que les femmes ne souffrant pas d'hypertension (0,3%) (71). Les femmes souffrant de troubles rénaux présentaient également un risque plus élevé de développer une PE (5,3 %) que les femmes qui n'en souffraient pas (1,8 %). De même, certaines

études de cas ont montré que les femmes souffrant de PE étaient plus susceptibles de développer des troubles auto-immuns.

- ***Gestation fœtale multiple***

Des études approfondies menées sur l'association entre les grossesses fœtales multiples et la PE ont montré que les femmes ayant des jumeaux courent un risque trois fois plus élevé de développer une PE que les femmes ayant un seul fœtus (72), tandis qu'une autre étude a montré que les femmes enceintes de triplés pourraient courir un risque trois fois plus élevé que les femmes ayant des jumeaux (73).

- ***Le syndrome des antiphospholipides***

Le syndrome des antiphospholipides se développe en raison de la présence d'anticorps antiphospholipides (anticorps anticardiolipine et anticorps anticoagulant lupique) qui sont considérés comme des facteurs de risque de PE. Des études ont rapporté que le niveau des anticorps antiphospholipides était élevé chez les femmes souffrant de PE (74). Environ un tiers des femmes atteintes du syndrome des antiphospholipides pourraient développer une PE pendant la grossesse. Clark et al. ont indiqué que le test des anticorps antiphospholipides devrait être effectué chez les femmes présentant une PE sévère précoce (<34 semaines), une éclampsie et un syndrome HELLP. En outre, ils ont indiqué que le syndrome des antiphospholipides ne peut pas être considéré comme une cause primaire de la pathogenèse de PE, mais qu'il peut être considéré comme un facteur de risque secondaire (75).

- ***L'âge maternel***

L'âge maternel est considéré comme l'un des facteurs de risque de la PE. De nombreuses études ont montré que les femmes âgées de plus de 40 ans courent un risque double de développer une PE (76). L'âge maternel avancé est associé à un risque accru de mortinatalité, de fausses couches, de diabète gestationnel, de retard de croissance fœtale et de césarienne (76). Une étude rétrospective menée par Khalil et al. a montré que l'âge maternel avancé ( $\geq 40$  ans) augmente le risque de fausse couche (OR = 1,49 ;  $p < 0,001$ ), de PE (OR = 1,46 ;  $p < 0,001$ ) et de césarienne (OR = 1,95 ;  $p < 0,001$ ), mais il n'a pas été constaté qu'elle était à l'origine de la mortinatalité, d'hypertension gestationnelle ou d'accouchement prématuré spontané (77).



- ***Nulliparité***

Les résultats d'une étude de cohorte confirment que la nulliparité multiplie par trois le risque de PE (78). En outre, une étude cas-témoins a rapporté que les femmes souffrant de PE sont deux fois plus susceptibles d'être nullipares que les femmes ne souffrant pas de PE (79). Shen et al. ont rapporté que les femmes nullipares courent un risque plus élevé de développer une PE (80). Une autre étude de cohorte réalisée sur des populations chinoises et suédoises a fortement associé la nulliparité à une grossesse grave (81). Ils ont observé plus de cas de PE grave chez les femmes suédoises que chez les femmes chinoises. Ils ont également indiqué que l'association entre la nulliparité et la PE dépendait du mode de vie et des soins de santé (81).

- ***Les antécédents familiaux***

Les antécédents familiaux sont toujours associés à la pathogenèse de nombreuses maladies, qu'il s'agisse de l'hypertension, du diabète ou de certains troubles auto-immuns. Les femmes atteintes de ces maladies sont plus susceptibles de développer une PE que les femmes qui n'en sont pas atteintes. Des études ont été menées sur la récurrence de la PE dans les familles, mais ces aspects héréditaires ne sont pas encore bien compris (82). On estime qu'elle est héréditaire dans 30 à 55% des cas, ce qui peut inclure des facteurs environnementaux et génétiques. Une étude menée au Danemark a estimé que les antécédents familiaux maternels de PE peuvent augmenter le risque de PE de près de 115 %, l'association la plus forte étant celle d'une apparition précoce (83). Une étude réalisée sur la population taïwanaise a montré que les femmes ayant des antécédents sororaux de PE avaient un risque plus élevé de développer une PE que les femmes sans antécédents sororaux (82).

- ***Femmes ayant des antécédents de pré-éclampsie***

De nombreuses études de cohortes ont rapporté que les femmes ayant souffert d'une PE au cours de leur première grossesse sont 7 fois plus susceptibles de développer une PE au cours de leur seconde grossesse (84,85). Cela indique que les femmes ayant des antécédents de PE pendant la grossesse peuvent également en développer à l'avenir. Une étude a indiqué que les femmes ayant des antécédents de PE peuvent également développer des troubles cardiovasculaires (86).

- ***Le décollement placentaire***

La PE est classée parmi les maladies placentaires ischémiques, car sa pathogénie comprend le décollement du placenta et le retard de croissance intra-utérin (RCIU), qui entraîne une sous-perfusion utéroplacentaire (87). Aux États-Unis, la prévalence du décollement du placenta est de 2,3% pour les accouchements prématurés et de 0,3 % pour les accouchements à terme (88). Samantha et al. ont rapporté que le décollement du placenta avant terme multiplie par deux le risque de PE. En outre, ils ont également constaté que cette association était prévalente chez les femmes ayant des antécédents de PE (89).

- ***Risque paternel***

Dekker et al. ont émis l'hypothèse d'un facteur de risque paternel intéressant. Il a été proposé qu'un père dont la partenaire a déjà souffert de PE est plus susceptible de provoquer une PE lors de la grossesse suivante chez la même partenaire ou chez une nouvelle partenaire (90). La survenue de la PE chez les jeunes femmes est souvent attribuée au mécanisme immunitaire. Elle est due à la tolérance développée par le système immunitaire maternel à l'exposition paternelle au liquide séminal et/ou au sperme. Plus l'exposition au sperme est longue, moins le risque de PE est élevé (91).

- ***Autres facteurs***

Des marqueurs biochimiques et échographiques sont actuellement étudiés en tant que prédicteurs supplémentaires de la PE. Les facteurs fœtaux, y compris le génotype et l'ADN libre de cellules fœtales dans le sang maternel, peuvent influencer le risque de PE chez une femme (92,93). Récemment, une étude d'association à l'échelle du génome portant sur 4 380 cas de PE et 310 238 témoins a identifié qu'une variante dans le génome fœtal près du locus de Flt-1 est impliquée dans le développement de la PE (92). L'augmentation de l'ADN fœtal acellulaire dans le sang maternel est un autre marqueur potentiel, détectable avant l'apparition des symptômes (94). Les biomarqueurs fœtaux et placentaires les plus prometteurs pour identifier la PE sont le facteur de croissance placentaire (PIGF) et le Flt-1 soluble (sFlt-1), dont il sera question plus loin. Des méta-analyses ont décrit une association potentielle entre la PE et des taux élevés de triglycérides sériques, de cholestérol et de marqueurs inflammatoires, notamment la protéine C-réactive (CRP), l'interleukine (IL)-6, l'IL-8 et le facteur de nécrose tumorale (TNF $\alpha$ ), dont certains précèdent l'apparition de la PE (47). L'analyse Doppler de l'artère utérine donne des résultats mitigés dans la prédiction de la PE (47). Une méta-analyse récente a montré que l'utilisation du Doppler entre 11

et 14 semaines permet de prédire la PE avec une précision similaire à celle des facteurs de risque cliniques (95). L'intégration de tests spécialisés tels que l'indice de pulsatilité de l'artère utérine et la protéine plasmatique A associée à la grossesse dans les modèles de prédiction du risque clinique peut également augmenter la valeur prédictive positive pour la détection des femmes présentant un risque de PE (96).

### **2.1.7. Conséquences pour le fœtus**

La pathogénie de la PE est complexe et n'est pas entièrement comprise, mais on sait qu'elle implique une placentation dysfonctionnelle, une inflammation systémique et un stress oxydatif (47). La placentation anormale est due à l'absence de remodelage approprié des artères spiralées, ce qui entraîne une plus grande résistance au flux sanguin placentaire et une hypoperfusion du placenta. Cela provoque une ischémie placentaire chronique et une réduction du flux sanguin vers le fœtus en développement (47). Ces processus inadaptés peuvent précipiter l'hypoxie fœtale et des résultats défavorables, notamment le RCIU, la naissance prématurée (spontanée et iatrogène), l'oligohydramnios, le décollement placentaire, la détresse fœtale et la mort fœtale in utero (47). La fréquence des complications fœtales diffère selon le stade de la PE. L'apparition précoce de la PE a été associée à des taux significativement plus élevés d'issues défavorables pour le fœtus, y compris le RCIU, l'oligohydramnios et la mort fœtale (47).

### **2.1.8. Surveillance et diagnostic des complications pour le fœtus**

Actuellement, il n'existe pas de consensus établi concernant la surveillance optimale du fœtus dans les grossesses pré-éclampsiques. Les directives élaborées par le Royaume-Uni, les États-Unis, le Canada, l'Australie et la Nouvelle-Zélande diffèrent considérablement quant aux modalités recommandées pour la surveillance fœtale et à la fréquence d'évaluation qu'elles préconisent (47). En général, les mesures utilisées pour la surveillance fœtale comprennent les rapports maternels sur les mouvements fœtaux, le profil biophysique, la cardiotocographie, l'évaluation du volume de liquide amniotique, l'évaluation échographique de la croissance fœtale, ainsi que les mesures échographiques Doppler de l'artère ombilicale, du canal veineux, de l'artère cérébrale moyenne et du rapport cérébroplacentaire.

Les femmes enceintes souffrant de PE sont souvent encouragées à surveiller les mouvements fœtaux et à signaler tout changement à un professionnel de la santé (47). Cependant, en tant que technique de surveillance, la surveillance quotidienne des mouvements fœtaux ne semble pas améliorer les résultats fœtaux ni prévenir la mortinaissance (47). Le test du profil

biophysique, qui utilise le cardiotocographie prénatal en même temps que les évaluations échographiques des mouvements fœtaux, de la respiration, du tonus et du volume du liquide amniotique, est une autre méthode de surveillance du bien-être fœtal, et il est recommandé dans les directives américaines (47). Cependant, l'utilisation du profil biophysique n'est pas soutenue par les preuves actuelles dans les grossesses à haut risque, y compris celles qui sont compliquées par la PE (97). Les directives australiennes et américaines recommandent la cardiotocographie prénatale pour mesurer la fréquence cardiaque fœtale lors du diagnostic de la PE, puis deux fois par semaine pour évaluer le bien-être du fœtus (98). Néanmoins, il n'existe pas de preuves claires que la surveillance cardiotocographique prénatale améliore les résultats périnataux (99). Par conséquent, les dernières directives du NICE préconisent de répéter la cardiotocographie « lorsque cela est cliniquement indiqué » plutôt que de le faire systématiquement (46). D'autres modalités d'évaluation fœtale comprennent la mesure du poids fœtal par échographie, utilisée lors du diagnostic de la PE, puis deux à trois fois par semaine dans le but de détecter le RCIU (46,98). L'évaluation du volume de liquide amniotique permet de détecter l'oligohydramnios et est également recommandée dans le cadre de l'évaluation fœtale (46,98). Le volume de liquide amniotique peut être évaluée par des mesures échographiques de la poche verticale la plus profonde ou par l'indice de liquide amniotique, avec une prévention similaire des résultats périnataux (100).

Contrairement aux investigations mentionnées précédemment, l'utilisation de l'échographie Doppler de l'artère ombilicale pour la surveillance fœtale dans les grossesses à haut risque est soutenue par plusieurs ECR et revues systématiques (47). L'échographie Doppler de l'artère ombilicale fœtale mesure les schémas de flux sanguin dans l'artère en tant qu'indicateur de la perfusion placentaire. Si le flux de l'artère ombilicale est absent ou inversé en fin de diastole, cela illustre une résistance placentaire anormalement élevée, donc un flux sanguin fœtal réduit, et c'est un indicateur de risque d'issue fœtale défavorable, y compris de mortalité périnatale. En outre, si un fœtus est en danger, les changements de l'échographie Doppler précèdent les changements de la fréquence cardiaque fœtale, ce qui permet une détection plus précoce (101). La majorité des preuves concernant l'utilisation du Doppler de l'artère ombilicale provient d'essais portant sur des grossesses à "haut risque", dans lesquels les grossesses pré-éclamptiques sont incluses. Cependant, il existe très peu d'études portant sur l'utilisation du Doppler de l'artère ombilicale dans les grossesses pré-éclamptiques en particulier. L'un des ECR les plus importants portant sur l'évaluation du Doppler de l'artère ombilicale concerne 1 340 femmes présentant des grossesses à haut risque et randomisées entre la surveillance par cardiotocographie et la vélocimétrie Doppler de l'artère ombilicale (102). Ils ont rapporté des taux de césarienne pour cause de détresse fœtale significativement plus faibles dans la cohorte ayant subi des évaluations Doppler. Notamment, cet

impact était plus prononcé chez les femmes ayant des grossesses à haut risque en raison de l'hypertension maternelle. La réduction du nombre de césariennes d'urgence serait due à une détection plus précoce de la souffrance fœtale, ce qui permettrait au fœtus de disposer d'une réserve placentaire suffisante pour supporter le travail. Une première étude systématique de 12 ECR évaluant l'utilisation de l'échographie Doppler de l'artère ombilicale dans les grossesses à haut risque a fait état d'une réduction de 38% du risque de décès périnatal (103). Bien que cette réduction du risque de décès périnatal soit convaincante, on pense qu'elle est surestimée. Une revue Cochrane plus récente a rapporté une réduction de 29% de la mortalité (104). Ces résultats mitigés s'expliquent en grande partie par la nature hétérogène des études, due à des différences dans leur conception. Cela inclut différentes classifications des grossesses à haut risque, l'âge gestationnel au moment de l'inclusion, les procédures institutionnelles, l'équipement et les réglages de la vélocimétrie Doppler, les échographistes et le nombre d'examen, ce qui limite les résultats des méta-analyses (105). Les preuves scientifiques confirment que la vélocimétrie Doppler de l'artère ombilicale réduit les interventions obstétricales inutiles (telles que l'induction du travail et les césariennes) et la mortalité périnatale, en particulier dans les grossesses compliquées par un RCIU ou une PE, et qu'elle devrait être pratiquée dans ces cas-là (105). Il n'existe pas encore de données probantes permettant d'orienter les recommandations spécifiques concernant le moment initial de la surveillance par échographie Doppler de l'artère ombilicale et la fréquence continue de son utilisation. Les études analysées dans la revue Cochrane mentionnée ci-dessus diffèrent par la fréquence des évaluations Doppler effectuées et par l'âge gestationnel auquel l'analyse a commencé (104). Certaines ont procédé à des évaluations Doppler de l'artère ombilicale plusieurs fois par semaine, tandis que d'autres l'ont fait tous les quinze jours. Comme il est peu probable que l'absence ou l'inversion du flux diastolique final se produise dans les sept à dix jours suivant une analyse Doppler normale de l'artère ombilicale (98). En l'absence de résultats anormaux, les directives recommandent souvent de répéter l'évaluation tous les quinze jours à partir du diagnostic jusqu'à la naissance (46,98). Néanmoins, le moment et la fréquence optimaux de l'examen Doppler de l'artère ombilicale restent difficiles à déterminer. D'autres mesures échographiques Doppler utilisées dans l'évaluation comprennent la surveillance du canal veineux ou de l'artère cérébrale moyenne (ACM) du fœtus. Des changements dans le débit du canal veineux se produisent en cas de compromis placentaire et d'hypoxie, et l'évaluation Doppler peut être utile pour évaluer le bien-être du fœtus en cas de dysfonctionnement placentaire précoce (47). La résistance des artères cérébrales diminue avec l'aggravation du retard de croissance et de l'hypoxémie, ce qui constitue un mécanisme de priorisation du flux sanguin vers le cerveau (47). Un indice de pulsatilité anormalement bas, marqueur de l'impédance vasculaire, dans l'ACM a été observé dans les

grossesses pré-éclamptiques, y compris celles compliquées par un RCIU, en particulier dans les gestations tardives (47). Cependant, en soi, l'ACM n'est pas nécessairement un indicateur fiable d'une issue fœtale défavorable (47). Il est plus utile d'utiliser des ratios combinant l'indice de pulsatilité de l'ACM avec celui de l'artère ombilicale ou de l'artère utérine (47). L'indice de résistance entre l'ACM et l'artère ombilicale est connu sous le nom de rapport cérébroplacentaire et constitue un bon prédicteur de l'issue néonatale défavorable, avec une précision diagnostique plus élevée pour prédire le RCIU que l'une ou l'autre mesure seule (47). La mesure du rapport entre l'ACM et la pression de l'artère utérine a également donné des résultats prometteurs dans l'identification des issues fœtales défavorables (47). En cas de perturbation du flux sanguin placentaire, la résistance augmente dans l'artère utérine et, si la grossesse est associée à un retard de croissance, la résistance diminue dans l'ACM (47). Deux études ont démontré qu'en cas de PE, à la 26<sup>ème</sup> semaine de gestation ou au-delà, une faible indice de pulsatilité de l'ACM/artère utérine est associée à des taux plus élevés d'issues fœtales défavorables, notamment le RCIU, les césariennes et les naissances prématurées, et qu'elle permet de mieux prédire l'issue que le Doppler de l'artère ombilicale (106,107). Bien que ces essais soient tous deux de petite taille, les résultats sont cohérents et des recherches supplémentaires pourraient confirmer l'utilité clinique.

En plus des méthodes de surveillance actuellement recommandées par les directives obstétricales nationales, des études ont envisagé d'autres mesures pour prédire les issues fœtales défavorables dans les grossesses prééclamptiques. Les tests biochimiques normalement effectués dans les grossesses pré-éclamptiques ont une utilité limitée pour prédire les complications fœtales ; le degré de protéinurie et le niveau d'acide urique sérique sont de mauvais prédicteurs et la présence de tests anormaux de la fonction hépatique peut modérément prédire les complications fœtales, mais avec une faible sensibilité (47). Des données préliminaires issues de petites cohortes ont montré que les niveaux de CRP et l'inhibiteur de l'oxyde nitrique, l'asymétrique diméthylarginine plasmatique maternelle, étaient associés à un retard de croissance fœtale dans les grossesses pré-éclamptiques, bien que les preuves ne soient pas suffisantes pour en suggérer l'utilisation clinique (47).

À l'heure actuelle, en raison du manque de preuves concernant la surveillance fœtale, il existe des disparités entre les directives. En outre, la trajectoire de la PE peut être imprévisible et évoluer rapidement, de sorte que les techniques de surveillance fœtale employées doivent être modifiées de manière appropriée en fonction de l'état actuel de la mère et du fœtus. Par conséquent, les décisions concernant la modalité et la fréquence de l'évaluation fœtale dépendent souvent de l'obstétricien praticien et des directives institutionnelles individuelles (47).

### 2.1.9. Management et prévention de la pré-éclampsie

Les interventions pour la prise en charge et la prévention des complications fœtales de la PE sont limitées. La PE étant responsable d'environ 20 à 30 % des naissances prématurées (108), les options de prise en charge disponibles pour optimiser l'état du fœtus, telles que l'administration de corticostéroïdes anténatals et les perfusions de sulfate de magnésium, visent principalement à prévenir les issues défavorables associées à la prématurité. En outre, la prévention des effets indésirables sur le fœtus passe par l'optimisation du moment de l'accouchement. Cependant, le choix du moment de l'accouchement n'est pas uniquement une intervention visant à réduire les complications fœtales et nécessite un équilibre minutieux entre l'état et la gestation du fœtus et l'état de la mère. La prise en charge de la PE implique également l'optimisation de l'état de la mère à l'aide d'antihypertenseurs et de sulfate de magnésium si nécessaire (46), ce qui peut également être bénéfique pour le fœtus.

À l'heure actuelle, l'aspirine est le seul traitement pour lequel il existe des preuves solides de son efficacité pour réduire le risque de PE chez les femmes à haut risque (109). Les recommandations actuelles préconisent l'aspirine à faible dose (75-150 mg) en prophylaxie à partir de la 12<sup>ème</sup> semaine de gestation jusqu'à l'accouchement (46). Lorsqu'elle est prise avant la 16<sup>ème</sup> semaine de gestation, l'aspirine à faible dose a un effet modeste mais constant, estimant qu'elle réduit le risque de PE d'environ 10% (110). D'autres interventions, notamment des suppléments nutritionnels, des agents pharmacologiques et des interventions portant sur le régime alimentaire et le mode de vie, ont été étudiées pour leurs effets protecteurs contre la PE, avec une efficacité variable. Des études ont montré qu'une carence en vitamine D peut augmenter le risque de PE et qu'une supplémentation en vitamine D peut être bénéfique pour réduire le risque de PE (47). Cependant, bien que la supplémentation soit souvent recommandée dans la pratique clinique, des preuves solides issues d'ECR sont encore nécessaires pour confirmer son utilité (47). L'OMS a mené un vaste ECR sur le rôle du calcium, qui n'a révélé aucune diminution de la PE avec la supplémentation dans une population carencée en calcium, bien que la gravité et les complications de la PE aient été significativement plus faibles dans la cohorte supplémentée (111). Une revue Cochrane de 2018 sur la supplémentation en calcium à haute dose (> 1 g/jour) à partir de la 20<sup>ème</sup> semaine de gestation a constaté une réduction de la PE, bien que ce résultat repose sur de petites études et soit probablement surestimé (112). Les directives actuelles citent ce résultat comme une preuve de la nécessité d'une supplémentation en calcium chez les femmes enceintes souffrant de carences (47). La supplémentation en vitamines antioxydantes C et E n'a aucun effet bénéfique sur la prévention de la PE (47). De même, l'acide folique à haute dose ne semble pas avoir d'effets préventifs (113), bien que certaines données suggèrent qu'une supplémentation en 5-méthyl-

tétrahydrofolate, une forme plus biodisponible d'acide folique, pourrait être efficace pour prévenir une PE récurrente (114).

Une autre revue Cochrane a rapporté que les agents antithrombotiques tels que l'héparine de faible poids moléculaire réduisaient le risque de PE chez les femmes présentant un risque élevé d'insuffisance placentaire, mais l'hétérogénéité significative entre les études a limité la certitude des conclusions (115). Divers autres agents pharmaceutiques ont été évalués dans le cadre de petites études. La L-arginine, la pravastatine, la coenzyme Q10 et la kétansérine ont toutes été associées à des taux plus faibles de PE. Cependant, des études de plus grande envergure sont nécessaires pour évaluer leur efficacité et leur innocuité (47).

Les interventions sur le mode de vie peuvent réduire la PE, en particulier les interventions diététiques (116,117). Des taux plus faibles de PE peuvent être associés à un régime alimentaire plus riche en légumes et en plantes (118,119), mais les résultats sont mitigés. Un récent ECR a montré que les conseils sur le mode de vie prénatal (régime alimentaire et exercice physique) n'avaient aucun effet sur les taux de PE chez les femmes en surpoids ou obèses (120). Les interventions en matière d'exercice physique semblent avoir un effet plus limité que le régime alimentaire, bien que les preuves soient insuffisantes pour tirer des conclusions cohérentes (47).

Les corticostéroïdes anténatals sont recommandés si l'on soupçonne qu'une femme atteinte de PE va accoucher prématurément (entre 26 et 36 semaines de gestation) dans les sept jours à venir (121). Une cure unique de corticostéroïdes (bétaméthasone ou dexaméthasone) est soutenue par des preuves solides pour réduire le risque de décès périnatal et de complications néonatales (122). Malgré cela, il a été démontré que les corticostéroïdes provoquent des changements à long terme dans le système vasculaire et le métabolisme du glucose de l'enfant (123), ce qui doit être mis en balance avec les avantages à des stades plus avancés de la gestation.

Le sulfate de magnésium est administré en prophylaxie primaire et secondaire des crises d'épilepsie chez les femmes souffrant de PE, quelle que soit la durée de la gestation, et est également recommandé en cas d'accouchement prématuré planifié ou attendu pour ses effets neuroprotecteurs sur la progéniture. Le NICE recommande une perfusion dans les 24 heures chez les femmes souffrant de PE entre 24 et 30 semaines de gestation, et devrait être envisagée chez les femmes jusqu'à 34 semaines de gestation (46). Cependant, les données de l'essai le plus important ayant inclus des femmes souffrant de PE n'ont pas révélé de différence significative en termes de morbidité néonatale (124), de mortalité infantile ou de handicap à 18 mois entre les mères ayant reçu du sulfate de magnésium et celles ayant reçu un placebo (125). Par conséquent, bien que le



sulfate de magnésium soit recommandé pour la neuroprotection du fœtus chez les femmes souffrant de PE et présentant un risque d'accouchement imminent à moins de 34 semaines de gestation, les preuves étayant cette recommandation proviennent en grande partie d'essais dans lesquels la PE a été exclue en tant que cause de la naissance prématurée.

Le seul traitement définitif de la PE est l'accouchement. Le choix du moment optimal de l'accouchement nécessite un équilibre minutieux entre les risques maternels et fœtaux, y compris la gestation du fœtus. Dans l'ensemble, les indications d'accouchement précoce sont généralement maternelles, mais des complications fœtales telles que des anomalies à l'échographie fœtale ou à la tomographie peuvent également conduire à la décision d'un accouchement précoce (46). Les conséquences négatives pour la progéniture, y compris la mortalité périnatale, sont étroitement liées à l'âge gestationnel au moment de l'accouchement. En général, du point de vue du fœtus, il est souhaitable de poursuivre la grossesse afin d'améliorer le pronostic, sauf en cas de dysfonctionnement placentaire grave (47). Par conséquent, en l'absence d'autres indications, les recommandations concernant la prise en charge expectative ou immédiate et le moment optimal de l'accouchement diffèrent en fonction de l'âge gestationnel auquel la PE est diagnostiquée (47).

#### **2.1.10. Impact à long terme sur l'enfant**

Il est de plus en plus évident que l'exposition *in utero* aux troubles hypertensifs de la grossesse entraîne des séquelles cardiovasculaires à long terme chez la mère à la suite de grossesses hypertendues et chez la progéniture, indépendamment des autres complications coexistantes de la grossesse (47). Une méta-analyse utilisant les données de plus de 45 000 personnes a rapporté une PAS plus élevée de 2,39 mmHg et une PAD plus élevée de 1,35 mmHg chez les enfants et les jeunes adultes nés de grossesses pré-éclamptiques (126). Si cette différence se prolongeait à l'âge adulte, elle serait associée à une augmentation de 8% du risque de mortalité par cardiopathie ischémique et de 12% du risque d'accident vasculaire cérébral (126).

Ces résultats sont corroborés par une étude prospective de cohorte de naissance menée sur 20 ans auprès de 2 868 jeunes adultes, qui indique que l'incidence clinique de l'hypertension est plus élevée chez ceux qui ont été exposés à des troubles hypertensifs de la grossesse *in utero* (127). Plusieurs études ont démontré que ces augmentations de la pression artérielle se poursuivent plus tard dans la vie (47).

De plus en plus d'éléments suggèrent que les enfants issus de grossesses pré-éclamptiques présentent un phénotype vasculaire distinct, qui pourrait contribuer à l'augmentation du risque d'hypertension (128). Lazdam et al. ont démontré que les jeunes adultes nés avant terme ont des

réponses endothéliales à médiation par le flux altérées uniquement s'ils ont été exposés à une grossesse hypertensive (129). Une augmentation de l'épaisseur de l'intima-média de la carotide a également été constatée chez ces individus, suggérant un phénotype athérogène précoce compatible avec l'épaississement de l'artère aortique (129). Un phénotype similaire a également été mis en évidence chez les enfants pré-éclamptiques à la naissance (130). Le dysfonctionnement endothélial a également été démontré pendant l'enfance et l'adolescence, bien que les résultats ne soient pas cohérents d'une étude à l'autre et que des recherches supplémentaires soient nécessaires pour mieux comprendre l'hétérogénéité entre les populations (47).

## **2.2. Lien entre maladie parodontale et prééclampsie**

### **2.2.1. Prise en considération des maladies systémiques dans la nouvelle classification parodontale**

Suite à la réunion mondiale de 2017 à Chicago réunissant la Fédération Européenne et Américaine de Parodontologie, une nouvelle classification de la santé et des maladies en parodontologie et en implantologie a été adoptée et publiée en juin 2018 (131). Cette nouvelle classification définit toutes les conditions saines et pathologiques selon quatre grandes catégories : (i) le parodonte sain et les maladies gingivales, (ii) les parodontites, (iii) les autres atteintes parodontales, (iv) les conditions péri-implantaires saines et pathologiques.

- **Santé parodontale et gingivite**

La santé parodontale est définie comme l'absence d'inflammation cliniquement détectable (132). Il existe un niveau biologique de surveillance immunitaire qui correspond à la santé et à l'homéostasie gingivales cliniques. La santé gingivale clinique (Tableau II) peut être observée dans un parodonte intact, c'est-à-dire sans perte d'attache clinique ou perte osseuse, et dans un parodonte réduit, soit chez un patient sans parodontite (par exemple, chez les patients présentant une forme de récession gingivale ou après une chirurgie d'allongement de la couronne), soit chez un patient ayant des antécédents de parodontite et dont la parodontite est actuellement stable. La santé gingivale clinique peut être rétablie après le traitement de la gingivite et de la parodontite. Cependant, le patient traité dont la parodontite est stable, mais dont la santé gingivale se maintient, présente toujours un risque accru de parodontite récurrente et doit faire l'objet d'une surveillance étroite.

Dans cette nouvelle classification, la grossesse est prise en compte comme une condition systémique qui peut impacter sur la santé parodontale et la gingivite observée, chez ces femmes, serait co-induite par la plaque (Tableau II) (133).

**Tableau II.** Classification de la santé parodontale et des maladies gingivales (131).

Santé parodontale	Gingivite induite par la plaque dentaire	Gingivite non induite par la plaque dentaire
1. Dans le parodonte sain	1. Uniquement associé à la plaque	1. les troubles génétiques/congénitaux
2. Dans le parodonte réduit	2. Modifié par les conditions systémiques et les facteurs bucco-dentaires	2. infections spécifiques
	<b>Conditions systémiques</b>	3. Troubles inflammatoires et immunitaires
	a) Hormones sexuelles stéroïdiennes (puberté, cycle menstruel, grossesse, contraceptifs oraux)	4. Processus réactifs
	b) Hyperglycémie	5. Tumeurs
	c) Leucémie	6. Maladies endocriniennes/nutritionnelles/métaboliques
	d) Tabagisme	7. Lésions traumatiques
	e) Malnutrition	8. Pigmentations gingivales
	<b>Facteurs oraux</b>	
	- Débordement des restaurations sous-gingivales	
	- Hyposalivation	
	<b>Élargissements gingivaux modifiés par des médicaments</b>	

Cliniquement, la santé parodontale est caractérisée par l'absence de perte d'attache, l'absence de saignement au sondage (SS), l'absence de poche sulculaire supérieure à 3 mm, l'absence de rougeur, de tuméfaction/œdème clinique ou de pus (Tableau III) (133). Les niveaux osseux physiologiques se situent entre 1,0 et 3,0 mm de la jonction amélo-cémentaire (132). Dans le cas d'un parodonte réduit, la santé gingivale clinique est définie par les mêmes critères, mais l'attachement clinique et les niveaux osseux sont réduits. Il est admis qu'un patient en bonne santé parodontale présente un ou deux sites avec des signes d'inflammation gingivale clinique. Les patients traités pour une parodontite peuvent ne pas retrouver une santé gingivale complète, mais atteindre un état de "stabilité parodontale". Cet état se traduit par des valeurs minimales de SS (< 10% des sites) [14], l'absence de zones de profondeur de sondage (PS) de 4 mm ou plus qui saignent au sondage et l'absence de destruction parodontale progressive.

**Tableau III.** Critères de diagnostic de la santé gingivale et de la gingivite par la plaque (132).

Parodonte intact	Santé	Gingivite
<i>Perte d'insertion au sondage</i>	Non	Non
<i>Profondeur de sondage (en supposant qu'il n'y ait pas de pseudo-poches)</i>	≤ 3 mm	≤ 3 mm
<i>Saignement au sondage</i>	< 10 %	Oui (≥ 10 %)
<i>Perte osseuse radiographique</i>	Non	Non
Parodonte réduit chez un patient sans parodontite	Santé	Gingivite
<i>Perte d'insertion au sondage</i>	Oui	Oui
<i>Profondeur de sondage (en supposant qu'il n'y ait pas de pseudo-poches)</i>	≤ 3 mm	≤ 3 mm
<i>Saignement au sondage</i>	< 10 %	Oui (≥ 10 %)
<i>Perte osseuse radiographique</i>	Possible	Possible
Patient souffrant de parodontite, traitée avec succès et stable	Santé	Gingivite chez un patient ayant des antécédents de parodontite
<i>Perte d'insertion au sondage</i>	Oui	Oui
<i>Profondeur de sondage (en supposant qu'il n'y ait pas de pseudo-poches)</i>	≤ 4 mm (aucune zone ≥ 4 mm ni saignement au sondage)	≤ 3 mm
<i>Saignement au sondage</i>	< 10 %	Oui (≥ 10 %)
<i>Perte osseuse radiographique</i>	Oui	Oui

La gingivite induite par la plaque dentaire (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**) présente une variété de signes et de symptômes cliniques, et des facteurs prédisposants locaux et des facteurs modificateurs systémiques peuvent affecter son étendue, sa gravité et sa progression (132). Cliniquement, un cas de gingivite sur un parodonte intact ou réduit chez un patient sans antécédents de parodontite est un signe d'inflammation gingivale sans perte d'attache. Ces signes peuvent inclure un SS, un gonflement perçu comme la perte d'un bord gingival en forme de couteau et l'apparition de papilles émoussées, une rougeur et une gêne au sondage (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**). Le patient peut signaler un saignement des gencives, une halitose, des douleurs, des difficultés à manger et des problèmes esthétiques. Chez un patient ayant des antécédents de parodontite et ayant été traité dans le passé, le parodonte peut être réduit et stable avec un PS ≤ 4 mm (134) et ne présenter aucune inflammation clinique en termes de SS. On parle de "gingivite chez un patient présentant une parodontite stable" lorsque l'inflammation gingivale

se produit dans des zones spécifiques avec un PS < 3 mm. Pour ces patients, un suivi étroit est nécessaire car ils présentent un risque élevé de récurrence de la parodontite.

- Maladie parodontale

La parodontite est une maladie caractérisée par la perte du tissu parodontal de soutien due à l'inflammation. À cet égard, la classification centre le diagnostic sur le patient et ses particularités. Ainsi, dans le nouveau système de classification de la parodontite (135), les formes de la maladie précédemment reconnues comme chroniques ou agressives sont désormais regroupées dans une seule catégorie plus générale, la parodontite, avec la parodontite nécrotique et la parodontite en tant que manifestations d'une maladie systémique.

- Classe et grade de la maladie parodontale

La parodontite se définit principalement par la perte de soutien des tissus parodontaux. Il doit y avoir une perte d'attache interdentaire clinique sur au moins deux dents non adjacentes ou une perte d'attache interdentaire vestibulaire  $\geq 3$  mm avec des poches  $> 3$  mm sur au moins deux dents.

Il existe toutefois quelques exceptions, telles qu'une récession gingivale traumatique, la présence de caries dans la région cervicale, une lésion endodontique, une perte d'attache clinique (CAL) sur la face distale d'une deuxième molaire (éventuellement associée à l'extraction ou à la malposition d'une troisième molaire) ou une fracture verticale de la racine. La parodontite est caractérisée par une approche basée sur le stade et le grade (136). Le stade dépend de la gravité de la maladie et de la complexité du traitement. Le grade renseigne sur les aspects biologiques, l'évolution passée et future, le pronostic de la thérapie et le risque que la maladie affecte l'état de santé général. Il sera associé ou non à des facteurs de risque tels que le tabagisme et le diabète (137). Il permet de hiérarchiser le risque de progression de la maladie.

En ce qui concerne les 4 stades (Tableau IV), le stade 1 correspond à une parodontite précoce, le stade 2 à une parodontite modérée, le stade 3 à une parodontite sévère avec risque de perte de plus de dents et le stade 4 à une parodontite sévère avec risque de perte de toutes les dents.

**Tableau IV.** Classification de la parodontite selon des stades définis par la gravité (basée sur le niveau de perte d'attache, la perte osseuse radiographique, la perte de dents), la complexité, l'étendue et la distribution (138).

PIC : perte d'insertion clinique, PS : profondeur de sondage.

		Stade I	Stade II	Stade III	Stade IV
<b>Gravité</b>	PIC interdentaire dans la zone où la perte est la plus importante	1-2 mm	3-4 mm	≥ 5 mm	≥ 5 mm
	Perte osseuse radiographique	Tiers coronal (< 15 %)	Tiers coronal (15-33 %)	Extension au tiers moyen ou apical de la racine	Extension au tiers moyen ou apical de la racine
	Perte de dents	Pas de perte de dents pour des raisons parodontales		≤ 4 pertes de dents pour des raisons parodontales	≥ 5 pertes de dents pour des raisons parodontales PS ≥ 6 mm
<b>Complexité</b>	Local	PS maximum ≤ 4 mm	PS maximum ≤ 5 mm	PS ≥ 6 mm En plus de la complexité Stade II:	En plus de la complexité Stade III: Nécessité d'une rééducation complexe, en raison de :
		Perte osseuse principalement horizontale	Perte osseuse principalement horizontale	Perte osseuse verticale ≥ 3 mm Atteinte de la furcation de grade II ou III	Dysfonctionnement masticatoire Traumatisme occlusal secondaire (mobilité dentaire ≥ 2) Défaut alvéolaire avancé Effondrement de l'occlusion, évasement dentaire, migrations dentaires
				Défaut de crête modéré	Moins de 20 dents résiduelles (10 paires avec contact occlusal))
<b>Extension et distribution</b>	Ajouter au stade comme élément de description	À chaque stade, décrire l'étendue comme étant localisée (< 30 % des dents touchées), généralisée ou molaire/incisive)			

En ce qui concerne les 3 grades (Tableau V), le grade A correspond à une parodontite lentement progressive, le grade B à une parodontite modérément progressive et le grade C à une parodontite rapidement progressive. Le tabagisme et le diabète sont des facteurs de risque à prendre en compte à ce stade.

**Tableau V.** Classification de la parodontite en fonction de caractéristiques biologiques, y compris la preuve ou le risque d'une progression rapide, la réponse précoce au traitement et les effets globaux sur la santé (138).

Cig : cigarette, HbA1c : hémoglobine glycosylée.

	Grade A	Grade B	Grade C
<b>Preuve directe</b>	Radiographies ou évaluation parodontale au cours des 5 dernières années	Pas de signe de perte osseuse/insertion	Perte < 2 mm
	Perte osseuse vs. âge	< 0,25	0,25-1,0
<b>Preuve indirecte</b>	Phénotype	Dépôts importants de biofilms avec de faibles niveaux de destruction	Destruction proportionnelle aux dépôts de biofilm
	Tabagisme	Non-fumeur	Le degré de destruction dépasse les attentes en tenant compte des dépôts de biofilm ; des schémas cliniques spécifiques suggèrent des périodes de progression rapide et/ou une pathologie précoce... Par exemple, schéma molaire-incisif ; absence de réponse attendue aux thérapies standard de contrôle bactérien.
<b>Facteurs modificateurs</b>	Diabète	Normal avec/sans diabète	< 10 cig./jour
			HbA1c < 7 avec diabète
			≥ 10 cig./jour
			HbA1c > 7 avec diabète

En tenant compte des antécédents de parodontite, de la vitesse de progression de la MP et de la complexité de la gestion de la maladie, la classification actuelle est un outil de diagnostic précis visant à la thérapie spécifique de chaque patient atteint de MP.

Le diagnostic de parodontite doit être posé en faisant correspondre les résultats cliniques et radiographiques à la classification et, en particulier, aux tableaux 5 et 6 pour déterminer le stade (gravité et complexité de la maladie) et le grade. Bien que la classification ne fournisse pas de plan de traitement, elle permet un diagnostic précis de la parodontite en associant chaque stade à un degré de prise en charge (136) :

- Parodontite de stade 1 : il s'agit des premiers millimètres de perte d'attache, le contrôle personnel de la plaque dentaire sera complété par un contrôle professionnel de la plaque dentaire et des adjuvants chimiques pour favoriser un contrôle optimal de la plaque dentaire,
- Parodontite de stade 2 : des thérapies non chirurgicales sont recommandées,
- Parodontite de stade 3 : un traitement chirurgical est recommandé en raison de la présence de poches parodontales profondes, de défauts osseux verticaux et de lésions de la furcation,
- Parodontite de stade 4 : un traitement multidisciplinaire est recommandé car l'examen révèle des lésions parodontales importantes dans le tiers apical de la dent et plus de 5 dents manquantes pour des raisons parodontales.

- Maladie parodontale nécrotique

Le processus de MP nécrosante peut évoluer en passant par différents stades qui sont considérés comme une seule et même maladie en raison de leur étiologie et de leur présentation clinique communes (139,140). Ces stades sont la gingivite nécrosante, la parodontite nécrosante

et la stomatite nécrosante (131). La gingivite nécrosante est la forme la plus courante et évolue vers une parodontite nécrosante dans les populations sensibles, telles que les patients immunodéprimés. Les différences entre ces sous-ensembles reposent sur l'étendue et la localisation des lésions. La gingivite nécrosante est le terme utilisé pour décrire la nécrose et l'ulcération confinées à la gencive. Cette maladie évolue vers une parodontite nécrosante, dans laquelle on observe des lésions et une perte du parodonte entourant chaque dent, y compris les tissus gingivaux, l'os alvéolaire et le ligament parodontal. Enfin, la stomatite nécrosante est un terme utilisé pour décrire la destruction des muqueuses de la bouche, les zones situées au-delà de la jonction mucogingivale, telles que la joue, la langue et le palais (131).

La nouvelle classification accorde une place particulière à la MP nécrotique dans le chapitre consacré à la parodontite (Tableau VI).

**Tableau VI.** Classification des maladies parodontales nécrosantes (141).

GN : gingivite nécrosante, PN : parodontite nécrosante, SN : stomatite nécrosante.

Catégorie	Patients	Conditions prédisposantes	Conditions clinique
Maladie parodontale nécrosante chez les patients chroniques gravement compromis	Adultes	VIH +/-sida avec CD4 < 200 et charge virale détectable Autres maladies systémiques graves (immunosuppression)	GN. PN. SN Noma Progression possible
	Enfants	Malnutrition sévère Conditions de vie extrêmes	
Maladie parodontale nécrotique chez les patients temporairement et/ou modérément compromis	Gingivites	Infections virales graves Facteurs non contrôlés : stress, alimentation, tabagisme, habitudes	GN généralisé Progression possible en PN
		Périodontites	
		Facteurs locaux : proximité de la racine, malposition des dents Facteurs prédisposant aux maladies parodontales nécrosantes	GN progressive PN Progrès rares

- la parodontite en tant que manifestation d'une maladie systémique

Dans la nouvelle classification, la parodontite est également considérée comme une manifestation d'une maladie systémique (142). Il existe principalement des maladies systémiques rares (telles que le syndrome de Papillon-Lefèvre, le déficit d'adhésion des leucocytes et autres) qui ont un effet majeur sur l'évolution de la parodontite et des maladies plus courantes (telles que le diabète sucré) qui ont des effets variables, ainsi que des maladies qui affectent l'appareil parodontal indépendamment de l'inflammation induite par le biofilm de la plaque (telles que les maladies néoplasiques). La parodontite associée au diabète ne doit pas être considérée comme un diagnostic autonome, mais le diabète doit être reconnu comme un facteur modificateur important et inclus



dans le diagnostic clinique de la parodontite en tant que descripteur. De même, le tabagisme - aujourd'hui considéré comme une dépendance à la nicotine et une affection médicale chronique récurrente ayant des effets négatifs importants sur les tissus de soutien parodontaux - est un facteur modificateur important qui devrait être inclus dans le diagnostic clinique de la parodontite. L'importance du phénotype gingival, qui comprend l'épaisseur et la largeur de la gencive dans le contexte des conditions mucogingivales, est reconnue et une nouvelle classification des récessions gingivales est introduite.

- Pathologies du parodonte

La troisième catégorie de la classification regroupe les autres pathologies systémiques affectant le parodonte qui sont : (i) les abcès parodontaux et lésions endopériodontales, (ii) les altérations mucogingivales, (iii) les forces occlusales traumatiques et (iv) les facteurs dentaires et prothétiques.

- Conditions péri-implantaires saines et pathologiques

La quatrième catégorie de la classification regroupe la santé périimplantaire, les mucosites périimplantaires et les périimplantites qui sont définis en fonction des signes cliniques et radiographiques (Tableau VII).

**Tableau VII.** Critères de diagnostic des maladies péri-implantaires (143).

		<b>Santé periimplantaire</b>	<b>Mucosites periimplantaire</b>	<b>Periimplantite</b>
<b>Signes cliniques</b>	Signes visuels d'inflammation	Absent	Peut être présent	Peut être présent
	Saignement au sondage	Absent	Présent	Présent
	Suppuration	Absent	Peut être présent	Normalement présent
	Augmentation de la profondeur de sondage (par rapport aux données postcharge)	Absent*	Peut être présent	Présent***
<b>Signes radiographiques</b>	Perte osseuse progressive (par rapport aux données postcharge)	Absent**	Absent**	Présent***

\* Il n'est pas possible de définir une gamme de profondeurs de sondage compatibles avec la santé, car les profondeurs de sondage dépendent de la hauteur des tissus mous et de l'emplacement de l'implant. \*\* La santé péri-implantaire ou la mucosite peut exister autour des implants dont le support osseux est réduit (implants placés en supraalvéolaire, remodelage osseux physiologique). \*\*\* En l'absence de données antérieures, le diagnostic de péri-implantite peut être basé sur la combinaison de la présence d'un saignement et/ou d'une suppuration après un sondage soigneux, de profondeurs de sondage  $\geq 6$  mm et de niveaux osseux  $\geq 3$  mm apicaux à la partie la plus coronale de la composante intra-osseuse de l'implant.

### 2.2.2. Maladie parodontale pendant la grossesse

La gingivite de grossesse est définie comme une forme de MP due aux changements hormonaux. Il s'agit d'une pathologie inflammatoire courante du parodonte superficiel qui survient pendant la grossesse. L'inflammation est induite par le biofilm et exacerbée par les niveaux accrus d'hormones stéroïdes sexuelles caractéristiques de la grossesse (144). Les symptômes cliniques de cette atteinte des muqueuses peuvent être généralement décrits comme une gingivite et une stomatite de grossesse (145). Les symptômes apparaissent généralement au cours du deuxième mois de grossesse, progressent au fur et à mesure des mois, jusqu'à atteindre un pic au huitième (146,147). Les gencives sont gonflées, sensibles, rouges, augmentent de volume et saignent facilement (148). Par conséquent, la gingivite de la grossesse a été signalée comme étant la manifestation buccale la plus courante pendant la grossesse, avec une prévalence de 35 à 100 %, selon la cohorte d'étude (149). Des études transversales ont montré que le pourcentage de femmes enceintes atteintes de gingivite était de 89% au Ghana, de 86,2% en Thaïlande et de 47% au Brésil (150–152). Cette variation peut refléter les différentes populations étudiées et leurs caractéristiques, ainsi que les différences de définition des MP entre les études (150). Cliniquement, la gingivite préexistante chez les femmes enceintes s'aggraverait. Les changements parodontaux sont caractérisés par une augmentation de la PS parodontal, un SS ou à la stimulation mécanique, et un écoulement du liquide créviculaire gingival, qui disparaît dans le post-partum (153).

Les fluctuations hormonales augmentent la circulation sanguine vers le tissu gingival, avec une inflammation secondaire du tissu gingival due à la présence de la plaque dentaire (154). Dans un plus petit nombre de cas, la gingivite peut se compliquer par le développement d'une épulis (145). Des études récentes ont indiqué que l'augmentation des concentrations d'œstrogènes et de progestérone dans le sang des femmes enceintes est responsable de l'augmentation de la gingivite (155). Ainsi, la gingivite peut être induite par de nombreuses substances et hormones sécrétées pendant la grossesse - telles que l'hormone de croissance, l'œstrogène, le polypeptide intestinal vasoactif, la progestérone - qui entraînent des modifications de la muqueuse buccale et en particulier du tissu gingival (154). Des niveaux élevés de progestérone affectent les vaisseaux capillaires en induisant une prolifération de l'endothélium (156).

Les facteurs de risque sont la gingivite chronique, une hygiène buccale inadéquate, les antihypertenseurs, l'utilisation de thérapies hormonales, les antiépileptiques, les immunosuppresseurs pendant la grossesse (157). Les cliniciens doivent être conscients que les mesures d'inflammation gingivale peuvent être plus élevées chez les femmes qui ont un indice de masse corporelle plus élevé (158). Les médiateurs inflammatoires sont sécrétés par les tissus adipeux et conduisent à un état inflammatoire généralisé dans l'organisme des femmes enceintes

obèses. Par conséquent, ces patientes peuvent présenter une réponse inflammatoire significative dans les tissus parodontaux, et ce même dans le contexte d'une plaque dentaire normale (159).

La gingivite de grossesse ne doit pas être négligée car, en l'absence de traitement, elle peut évoluer vers la parodontite, une maladie infectieuse chronique multifactorielle induisant une réponse immuno-inflammatoire qui peut conduire à la mobilité des dents et finalement à la perte de l'organe dentaire lui-même (160).

La MP est classiquement synonyme de présence de poches parodontales correspondant à la distance entre la hauteur du bord libre de la gencive et l'attache épithéliale (161). Il existe un consensus pour confirmer l'augmentation de la profondeur de sondage avec la progression de la grossesse. La proportion de sites présentant une PP > 3 mm à 6-8 semaines de grossesse est significativement plus élevée qu'au premier trimestre (162). Cependant, il faut considérer que l'augmentation des poches parodontales est associée à une augmentation du volume de la gencive marginale plutôt qu'à une perte d'attache. Bien que des niveaux significativement plus élevés de profondeur de sondage et d'inflammation gingivale aient été rapportés pendant la grossesse, une augmentation progressive de la gingivite a été observée du premier au troisième trimestre (144,163). Dans la plupart des cas, cependant, ces altérations sont réversibles à la fin de la grossesse ou 45 jours après l'accouchement (154).

### **2.2.3. Changements hormonaux, immunologiques et du microbiote buccal et leur impact sur la maladie parodontale pendant la grossesse**

Pendant la gestation, le corps féminin subit une série de changements hormonaux, métaboliques et immunologiques (164,165), qui peuvent avoir un effet significatif sur la composition du microbiome buccal.

Pendant la grossesse, le taux d'hormones change (166). En particulier, l'augmentation des œstrogènes et de la progestérone peut accroître la susceptibilité à la plaque bactérienne, provoquant l'apparition d'une gingivite qui est plus fréquente au cours du deuxième ou du troisième trimestre de la grossesse (21). L'analyse des taux d'œstrogènes salivaires a montré que le taux d'œstradiol était dix fois plus élevé chez les femmes enceintes au premier trimestre que chez les femmes non enceintes (167). Les taux d'œstrogènes salivaires augmentent de manière significative au cours des deuxième et troisième trimestres. Dans les deux groupes de participantes, le SS était corrélé de manière significative avec l'indice de plaque (IP), mais pas avec les niveaux d'œstrogènes. À tous les trimestres et dans le post-partum, les sujets présentant des niveaux élevés d'œstrogènes et d'IP avaient une fréquence plus élevée de gingivite pendant la grossesse. Au cours des deuxième et

troisième trimestres, l'augmentation simultanée des taux d'œstrogènes et d'IP augmente le risque de développer une gingivite par rapport à l'IP seul. Par conséquent, pendant la grossesse, le taux d'œstrogènes détermine l'ampleur de l'inflammation gingivale développée contre la plaque microbienne au niveau de la marge gingivale (167).

La progestérone, comme son nom l'indique, est l'hormone qui favorise la grossesse. Les taux de progestérone augmentent progressivement tout au long de la grossesse, atteignant des concentrations dix fois supérieures à celles observées pendant la phase lutéale du cycle génital (168). Gürsoy et al. ont démontré que la concentration de progestérone salivaire augmente de manière significative tout au long de la grossesse et diminue après l'accouchement. Les femmes enceintes ont un taux de progestérone environ 18 fois plus élevé que les femmes non enceintes (167).

Les œstrogènes et la progestérone exercent leurs fonctions en se liant à des récepteurs intracellulaires spécifiques impliqués dans la régulation de la croissance, de la différenciation et du développement cellulaires (169,170). La localisation des récepteurs des œstrogènes et de la progestérone ayant été signalée dans le parodonte humain, l'augmentation des taux circulants d'œstrogènes et de progestérone devrait avoir un effet spectaculaire sur le parodonte tout au long de la grossesse et est en corrélation avec le phénomène clinique (168).

Les taux sériques d'œstradiol et de progestérone augmentent considérablement pendant la grossesse et sont beaucoup plus élevés chez les femmes enceintes que dans le groupe non enceinte (171). Une association positive a été trouvée entre l'augmentation de l'inflammation gingivale et l'augmentation des taux sériques d'œstradiol et de progestérone pendant la grossesse (171). Une association positive a également été observée entre la présence d'un parodontopathogène tel que *P. gingivalis* et les niveaux de progestérone au cours du premier trimestre (21). Les modifications hormonales favorisent la croissance de plusieurs bactéries anaérobies à Gram négatif dans la cavité buccale, telles que *Prevotella intermedia* (*P. intermedia*), *Prevotella nigrescens* et *Campylobacter rectus* (*C. rectus*) (10).

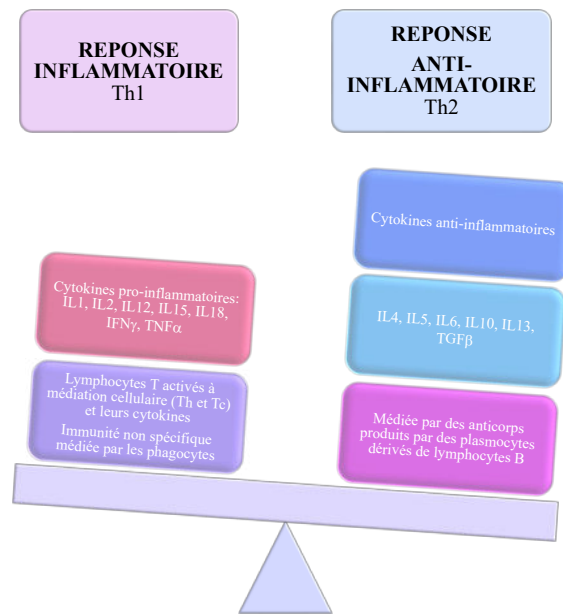
Le parodonte est un tissu cible pour les œstrogènes et la progestérone qui provoquent des changements vasculaires, cellulaires et microbiologiques (172,173). Les niveaux élevés d'œstrogènes et de progestérone agissent sur la vascularisation gingivale et peuvent provoquer une augmentation de l'érythème, de l'œdème, du liquide créviculaire et des saignements (21). De plus, la progestérone augmente la synthèse des prostaglandines, en particulier la prostaglandine E2. Les prostaglandines augmentent la capillarité et la perméabilité vasculaires, amplifiant ainsi les manifestations cliniques de l'inflammation gingivale, la gencive exsude et cet exsudat permet aux bactéries de se multiplier (173). La progestérone retarde également la synthèse des glycosaminoglycanes par les fibroblastes gingivaux et agit ainsi sur la réaction inflammatoire (174). D'autre part, les œstrogènes réduisent la

kératinisation de l'épithélium gingival et modifient la substance fondamentale du tissu conjonctif (175). La diminution de la kératinisation épithéliale associée à l'augmentation du glycogène épithélial entraîne une diminution de l'efficacité de la barrière épithéliale (176).

Pendant la grossesse, le système immunitaire est modifié pour pouvoir tolérer le fœtus. Cette modification affecte le système de défense des tissus parodontaux (172). L'augmentation des hormones sexuelles agit sur la fonction et l'activité des polynucléaires. L'altération des fonctions des neutrophiles est associée à une susceptibilité accrue à l'inflammation (154). L'environnement se trouve dans un état anti-inflammatoire contrôlé par des cytokines anti-inflammatoires telles que l'IL-4, l'IL-5, l'IL-10, l'IL-13 et le facteur de stimulation des granulocytes et des macrophages (177). Cet état anti-inflammatoire peut être dérégulé et associé à un passage aux cytokines pro-inflammatoires représentées par l'IL-1, l'IL-2, l'IL-6, l'IL-12, l'IL-15, l'IL-18, l'interféron- $\gamma$  et le TNF- $\alpha$  (178,179).

Au niveau systémique, la réponse immunitaire de la femme enceinte est associée à une altération de l'équilibre entre l'immunité cellulaire (cytokines Th1) et l'immunité humorale (cytokines Th2). L'immunité humorale augmente tandis que l'immunité cellulaire diminue (172) (Figure 3).

Des récepteurs d'œstrogènes ont été trouvés dans les thymocytes et les cellules épithéliales thymiques. L'injection d'œstrogènes est suivie d'une atrophie du thymus et, par conséquent, le nombre de lymphocytes TCD4 et TCD8 est réduit (180). Des récepteurs intracellulaires et membranaires d'œstrogènes ont également été signalés dans ces lymphocytes, de sorte que les œstrogènes réduisent le nombre de lymphocytes TCD4+ et TCD8+ et augmentent l'activité des lymphocytes B, ainsi que la production d'immunoglobulines M et G (181).

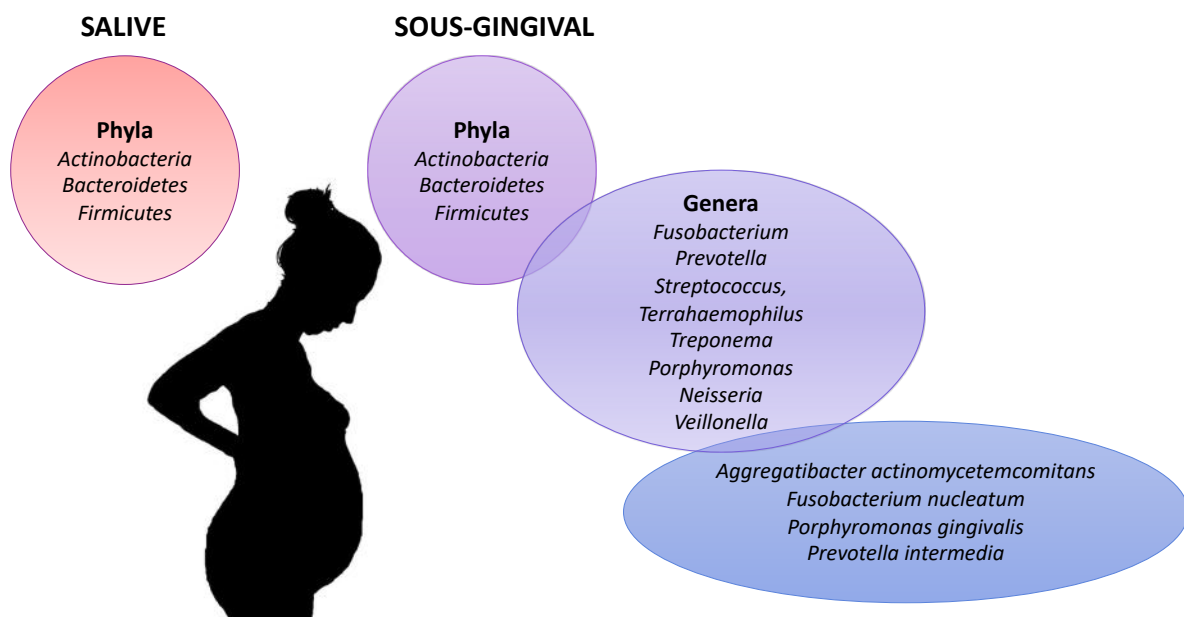


**Figure 3.** Changements immunologiques pendant la grossesse (32).

Plusieurs études ont analysé l'association entre la quantité de bactéries c'est-à-dire l'indice de plaque (IP) et la gingivite. Dans une méta-analyse, Figuero et al. ont sélectionné 7 études pour l'analyse de l'IP (144). Dans les études de cohorte, l'IP n'était pas significativement modifié pendant la grossesse, mais dans les études transversales, l'IP était significativement légèrement plus élevé chez les femmes enceintes. Aucune différence n'a été constatée en comparant les femmes enceintes et les femmes en post-partum. Ces résultats sont confirmés par l'étude de Wu et al. (171). Ils ont utilisé une méthodologie très similaire à celle de Gürsoy et al. (182), sauf que les participants avaient un excellent contrôle de la plaque dentaire, obtenu grâce à des instructions d'hygiène bucco-dentaire pendant toute la durée de l'étude. Ils ont rapporté que l'IP n'était pas modifié de manière significative, alors que l'indice gingival et le saignement augmentaient de manière significative au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse.

Le microbiote buccal a été comparé entre les femmes enceintes et non enceintes (Figure 4). Fujiwara et al. ont analysé par réaction de polymérisation en chaîne (PCR) le microbiote sous-gingival de 132 femmes japonaises enceintes et de 51 femmes japonaises non enceintes (183). Le nombre total de micro-organismes était significativement plus élevé dans la salive des femmes enceintes que dans celle des femmes non enceintes (183). Leur microbiote contenait des quantités plus élevées de *P. gingivalis* et d'*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A. actinomycetemcomitans*) au début et au milieu de la grossesse. *P. intermedia* et *F. nucleatum* ne changeaient pas selon que les femmes étaient enceintes ou non. Les espèces de *Candida* étaient plus fréquentes au milieu et à la fin de la

grossesse (183). Borgo et al (184) ont analysé par PCR quantitative la présence *A. actinomycetemcomitans*, *P. intermedia*, *P. gingivalis* et *F. nucleatum* chez 23 femmes enceintes ou 9 femmes non enceintes. Ils ont montré que *A. actinomycetemcomitans* était détecté en quantités significativement plus élevées au cours du deuxième trimestre et du troisième trimestre de la gestation (184). *F. nucleatum* et *P. intermedia* ont été détectés en grande quantité chez les femmes enceintes, tandis que *P. gingivalis* a été détecté à la fois chez les femmes enceintes et non enceintes (184). Lin et al. ont observé chez les femmes enceintes une plus grande abondance de *Treponema*, *Porphyromonas* et *Neisseria*, tandis que chez les femmes non enceintes, *Streptococcus* et *Veillonella* étaient plus abondants (185). Balan et al. ont également observé que le microbiote buccal était composé d'une plus grande abondance d'espèces pathogènes (*Prevotella*, *P. gingivalis* et *F. nucleatum*) chez les femmes enceintes en bonne santé que chez les femmes non enceintes, alors qu'elles présentaient des indices gingivaux et de plaque similaires (186).



**Figure 4.** Microbiote oral associé à la grossesse (32).

L'évolution du microbiote oral au cours de la gestation a été étudiée. Chez les femmes enceintes, DiGiulio et al. ont observé que la composition taxonomique moyenne de la salive restait constante au cours de la gestation (187). Balan et al. ont également observé que le microbiote sous-gingival et salivaire était relativement stable en termes de richesse et de diversité des espèces au cours de la grossesse (186). Cependant, ils ont observé une augmentation des bactéries pathogènes au cours de la grossesse. Chez les femmes enceintes, les membres des phyla *Actinobacteria*, *Bacteroidetes* et *Firmicutes* dominent dans les échantillons salivaires et sous-gingivaux. Les genres

*Fusobacterium*, *Prevotella*, *Streptococcus*, *Terrahaemophilus* et *Veillonella* étaient les plus abondants dans le microbiote sous-gingival. Des résultats concordants ont été observés chez des femmes chinoises enceintes (185). Pendant la grossesse, on a observé une plus grande abondance des espèces *Prevotella*, *P. gingivalis* et *F. nucleatum* (186).

La composition du microbiote buccal a également été comparée entre des femmes enceintes souffrant ou non de gingivite. Dans une étude pilote, Yang et al. ont conclu que la gingivite chez les femmes enceintes n'était pas corrélée à une modification de la composition globale ou de la diversité du microbiote sous-gingival (179). Les principaux phylums observés dans le microbiote sous-gingival des deux groupes étaient les actinobactéries, les *bactéroïdètes*, les *Firmicutes*, les *fusobactéries*, les *protéobactéries* et les *spirochètes*. Cependant, ils ont observé une modification de plusieurs taxons bactériens chez les femmes enceintes souffrant de gingivite par rapport aux femmes enceintes en bonne santé. En particulier, 5 unités taxonomiques opérationnelles contenaient des espèces connues comme pathogènes parodontaux ou opportunistes. Ces déséquilibres entre bactéries commensales et bactéries pathogènes sont associés à la dysbiose du microbiote sous-gingival et à l'apparition de la gingivite (188). En 2014, Tellapragada et al. ont analysé par PCR la plaque sous-gingivale de femmes enceintes et ont démontré une association entre la gingivite et la présence de *C. rectus*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *Parvimonas nigrescens* et *Treponema denticola* (*T. denticola*) (189).

Après l'accouchement, l'abondance des espèces pathogènes a diminué et s'est accompagnée d'une repopulation simultanée du microbiome sain, comme les espèces *Lautropis mirabilis*, *Roithia aeria*, *Granulicatella adiacens* et SR1 sp (186). Des études antérieures ont montré que ces espèces dominent les communautés microbiennes associées à la santé chez les sujets sains (190). La transition vers un microbiote pathogène liée à la grossesse et son rétablissement vers la santé pendant la période post-partum pourraient être le résultat d'interactions complexes entre l'hôte et le microbiote qui peuvent avoir lieu sous l'influence de facteurs hormonaux et immunologiques (154). En outre, les perturbations induites par la grossesse dans la cavité buccale peuvent perturber l'équilibre écologique maintenu par les interactions entre les espèces (10). Elles peuvent déclencher la prolifération d'espèces à potentiel pathogène et supprimer le microbiote sain (10).

#### **2.2.4. Pathogènes parodontaux et pré-éclampsie**

Chez les femmes enceintes, la MP et plus particulièrement la présence de pathogènes parodontaux ont été associés à des issues de grossesse défavorables telles que la PE (10,30,188,191). Plusieurs méta-analyses ont conclu que la MP maternelle était un facteur prédictif indépendant de



la PE (192–197). Trois voies pourraient expliquer cette association (12,188). Premièrement, les parodontopathogènes, qui sont des bactéries mobiles, peuvent migrer, envahir l'épithélium et le tissu conjonctif, atteindre la circulation sanguine et se diffuser dans l'organisme. Ainsi, les protéines d'adhésion exprimées à la surface des bactéries peuvent se lier aux récepteurs des cellules placentaires et déclencher une réponse inflammatoire en aval (198). Deuxièmement, les molécules inflammatoires produites en réponse aux parodontopathogènes peuvent migrer dans la circulation sanguine. Enfin, les parodontopathogènes peuvent atteindre et coloniser le microbiote vaginal par le biais du tractus gastro-intestinal ou lors de contacts oro-génitaux (10,188).

La PE est un dysfonctionnement placentaire dû à une dysrégulation angiogénique et inflammatoire précoce. Il semble que la dysbiose du microbiote placentaire pourrait être un facteur de risque clé (199,200).

Alors que chez les femmes normotendues, aucune bactérie n'a pu être détectée par PCR dans les échantillons placentaires, 12,7 % des échantillons provenant de femmes souffrant de PE contenaient des bactéries. Les bactéries identifiées comprenaient *Bacillus cereus*, *Escherichia*, *Listeria*, *Salmonella* (généralement associées à des infections gastro-intestinales) ; *Anoxy bacillus* et *Klebsiella pneumonia* (généralement associées à des infections des voies respiratoires) ; et *Dialister*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, et *Variovorax* (généralement associées à des MP) (201). Plusieurs études ont mis en évidence la présence de bactéries orales dans le placenta (202–206). L'analyse métagénomique comparative de 320 échantillons placentaires a révélé que le microbiome placentaire était étroitement lié à la plaque supra-gingivale (200). Des résultats concordants ont été obtenus par Barak et al (207). Cinquante pourcent des échantillons de placenta de femmes enceintes souffrant de PE présentaient des pathogènes parodontales tels que *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *F. nucleatum*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *Tannerella forsythia* et *T. denticola* (*Spirochaetes*) dans les placentas de femmes souffrant de PE. Par ailleurs, plusieurs études, utilisant des techniques de culture et de PCR, ont trouvé des bactéries dans le liquide amniotique et le sang du cordon ombilical chez des femmes asymptomatiques en bonne santé, ainsi que chez celles présentant des complications de la grossesse (208,209).

La présence de parodontopathogènes induisant la MP conduit à l'augmentation des cytokines pro-inflammatoires et donc à la dysrégulation de l'état immunologique normal pendant la grossesse (210). En effet, les femmes enceintes souffrant de MP présentent un taux élevé de CRP plasmatique, témoin de l'inflammation systémique (179). Une augmentation du taux de cytokines pro-inflammatoires dans la circulation périphérique a également été observée en cas de MP (211). Chez les femmes pré-éclamptiques atteintes de parodontite, la présence de *P. gingivalis* et de *P.*

*intermedia* a été associée à l'augmentation de l'expression de récepteurs Toll-like 4 et du facteur nucléaire  $\kappa$ B dans le placenta (212).

En outre, au cours du développement placentaire, pour assurer la signalisation androgénique et la régulation épigénétique de l'expression des gènes, le placenta utilise des histones lysine déméthylases et des récepteurs androgéniques (213). Ainsi, la perturbation des androgènes pourrait être la cause d'un développement placentaire anormal. Et comme une étude a montré que *P. intermedia* et *P. gingivalis* peuvent réduire la testostérone en 5-alpha dihydrotestostérone et induire la synthèse de 5-alpha dihydrotestostérone par les fibroblastes (214), ces bactéries pourraient interférer avec la signalisation androgénique et déréguler le développement placentaire.

Les parodontopathogènes pourraient également être des agents pathogènes du lit placentaire. L'issue favorable de la grossesse est associée à des changements vasculaires utérins avec, en particulier, un remodelage adéquat des artères spiralées utérines. Un remodelage inapproprié des segments myométriaux des artères spiralées utérines est appelé placentation profonde défectueuse (215,216). La placentation profonde défectueuse a été démontrée en cas de PE (216). Au cours du premier trimestre de la grossesse, les trophoblastes extravillositaires forment des villosités d'ancrage afin d'attacher le placenta à la caduque et à la paroi utérine, ce qui permet la transmission de pathogènes de la mère au fœtus (217). La présence de *P. gingivalis* a été détectée dans 70 à 92% des échantillons prélevés dans le tiers interne du lit placentaire chez des femmes souffrant de PE (218,219). *P. gingivalis* a été détecté dans le stroma villositaire ou dans le cordon ombilical. Sa présence dans le cordon ombilical était significativement associée à la PE (220). Plusieurs études *in vitro* et *in vivo* réalisées sur des modèles de rats ou de primates indiquent que *P. gingivalis* peut avoir un impact sur le remodelage des artères spiralées utérines (221–223).

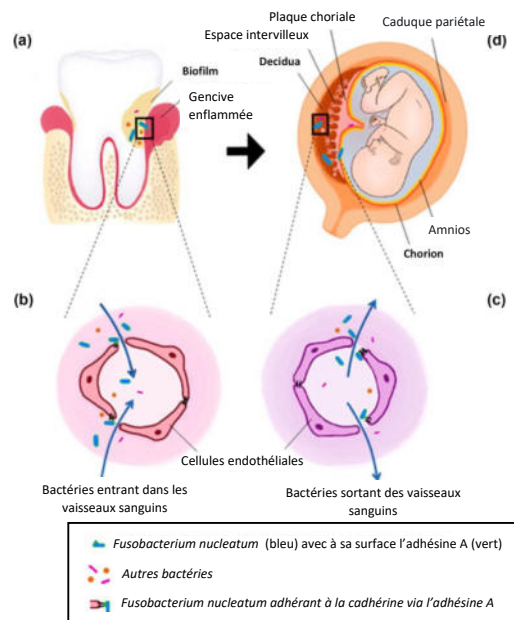
Ainsi, les données disponibles sur le microbiome oral ont montré qu'elles pourraient permettre de prédire les issues défavorables de la grossesse, bien que des recherches supplémentaires soient nécessaires pour confirmer leur potentiel prédictif (224).

### **2.2.5. Mécanismes de colonisation du microbiote vaginal**

La colonisation du microbiote vaginal par les bactéries parodontales pourrait se faire selon deux voies : (i) une infection ascendante à partir du tractus génital inférieur et une transmission hématogène à partir du microbiote oral et/ou, (ii) une infection directe via une colonisation par infection directe du microbiote vaginal.

- Infection ascendante

Dans le cas de la transmission hémotogène, les bactéries parodontopathogènes vont migrer par voie sanguine pour se retrouver dans les unités placentaires fœtales (225–227). Des modèles animaux ont montré que les bactéries peuvent se propager par voie hémotogène jusqu'au placenta et pourraient être associées aux complications de la grossesse (228–230). Les personnes atteintes d'une MP sont plus exposées à une bactériémie transitoire qui survient souvent après la mastication (231), le brossage des dents (232) et l'utilisation du fil dentaire (233). Les bactéries orales pourraient se retrouver dans la circulation à partir de 90 secondes après le brossage des dents, et jusqu'à 20 minutes (234). Ainsi, chez les femmes enceintes souffrant d'une MP active, les agents pathogènes parodontaux pourraient potentiellement accéder à l'appareil reproducteur maternel et au fœtus par bactériémie. Bien que cette bactériémie soit généralement transitoire, les bactéries orales peuvent provoquer une infection à distance (235). Haar et al. (2018) ont montré que les bactéries pénètrent dans la circulation par le tissu gingival enflammé (Figure 5) (236). Les bactéries à diffusion hémotogène envahissent l'unité fœto-placentaire par le système vasculaire de la *decidua basalis*. Ensuite, dans le cas de *F. nucleatum*, l'adhésine A de la bactérie se lie à la cadhérine endothéliale vasculaire ce qui augmente la perméabilité endothéliale, permettant à *F. nucleatum* et à d'autres bactéries buccales de se disséminer dans et depuis la circulation.



**Figure 5.** Schéma de la translocation des bactéries orales vers l'unité fœto-placentaire (D'après Haar et al (2018)).

- Infection directe

Dans le cas de la transmission directe, une dysbiose vaginale est observée. Elle se manifeste par une vaginose bactérienne et peut être à l'origine d'infections intra-utérines, de mortinaissances, d'accouchements prématurés et de lésions neurologiques chez le fœtus (237,238). Ce sont les pratiques sexuelles, oraux-génitales plus particulièrement, qui entraîneraient cette contamination. Des pathogènes parodontaux ont été détectés dans la microflore du tractus urogénital humain (239). Les espèces les plus représentatives retrouvés dans le tractus génital d'un groupe de prématurés étaient *T. denticola*, *T. forsythia* et *P. Intermedia* (239).

### **2.2.6. Les habitudes d'hygiène orale en tant qu'acteur de la réduction de l'incidence des agents pathogènes parodontaux et de la maladie parodontale**

Les bactéries parodontales et la MP représentant un risque de PE pour la femme enceinte. Il est donc essentiel de mettre en place une prophylaxie individuelle et professionnelle adaptées afin de réduire l'incidence des lésions parodontales et les effets indirects qui en résultent.

Pour lutter contre la dysbiose du microbiote buccal, la solution est l'hygiène bucco-dentaire dont l'objectif est la désorganisation mécanique du biofilm (240). Pour éliminer le microbiote sous-gingival, une prophylaxie professionnelle est nécessaire. Cependant, l'hygiène bucco-dentaire individuelle quotidienne est la priorité incontournable pour prévenir l'accumulation du microbiote et sa dysbiose (241,242) avec l'utilisation de brosses à dents sur les surfaces accessibles. La désorganisation mécanique du biofilm est l'option privilégiée par rapport à l'usage de produits antiseptiques et/ou antibactériens. Les brosses à dents peuvent être manuelles ou électriques. Quel que soit le dispositif médical utilisé, la maîtrise qualitative des techniques de brossage est indispensable pour avoir une efficacité optimale. L'éducation des patients pour l'acquisition de bonnes pratiques est un facteur incontournable.

Dans le cadre d'une prophylaxie individuelle visant à désorganiser le biofilm, il est nécessaire, en plus d'une technique de brossage adéquate, de souligner l'importance de la gestion de l'espace interdentaire. Le brossage des dents seul est insuffisant. Il représente chez l'adulte jeune une efficacité de 5% pour désorganiser le biofilm parodontal. Il ne permet pas d'agir mécaniquement sur le biofilm interdentaire qui, chez les sujets jeunes cliniquement sains, contient des bactéries parodontopathogènes et cariogènes (243,244). Carrouel et al., ont quantifié environ 16 milliards de bactéries par site interdentaire avec une présence des pathogènes parodontaux du complexe rouge de Socransky (245). Des travaux récents mettent en évidence l'efficacité de l'utilisation de brossettes interdentaires (BID) calibrées pour contrôler le microbiote interdentaire,

prévenir la dysbiose (43) et contrôler l'inflammation gingivale (44). Les BIDs se sont avérés plus efficaces que le fil dentaire dans la gestion de l'inflammation et le saignement des espaces interdentaires (246,247).

Le contrôle du microbiote buccal peut également être géré par une action chimique en utilisant des dentifrices ou des bains de bouche. En effet, ils contiennent des molécules qui peuvent avoir des activités antibactériennes et anti-inflammatoires (248). Les produits cosmétiques de soins bucco-dentaires contenant de l'argent, de l'or, de l'oxyde de zinc, du dioxyde de titane, de l'oxyde de cuivre... agissent contre l'accumulation de la plaque dentaire et la gingivite (248). Les produits d'hygiène bucco-dentaire à base de plantes sont également efficaces dans le contrôle de la plaque et de la gingivite (249).

Le contrôle rigoureux de la plaque bactérienne supra-gingivale, voire sous-gingivale, est l'élément central de la thérapie parodontale et le meilleur moyen de prévention à ce jour. Des bains de bouche à base de chlorhexidine ont été développés pour leur action antibactérienne (248). Cependant, leur efficacité dans la réduction de la plaque, de l'inflammation et du saignement gingival reste discutée, en particulier après les interventions de détartrage et de surfaçage radiculaire, telles que les stratégies antimicrobiennes. En tant qu'alternative à l'utilisation de la chlorhexidine dans les bains de bouche, qui a des effets indésirables, les probiotiques représentent une avancée significative dans la prévention et le traitement de la parodontite (250). Certains probiotiques ont une fonction dans le maintien de la santé parodontale et le traitement de la MP (251). La médecine probiotique est basée sur le concept d'une microflore normale et saine (252). L'administration orale de *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus salivarius* et *Lactobacillus brevis* a eu un impact positif sur les signes cliniques de la maladie de Parkinson et a réduit les niveaux des principaux pathogènes parodontaux (253). Toutefois, les avantages n'ont été maintenus qu'en cas d'administration continue de probiotiques. Dans ce sens, les nouvelles formulations probiotiques récemment commercialisées sous forme de dentifrice et de chewing-gum présentent un intérêt considérable. Récemment commercialisée, la combinaison de *Lactobacillus* et de *Bifidobacterium* dans un dentifrice expérimental testé pourrait avoir un effet synergique (250).

### **2.2.7. Les technologies numériques : une alternative pragmatique au déficit de personnels de santé pour accroître la littératie des futures femmes enceintes en santé bucco-dentaire ?**

L'OMS recommande aux femmes enceintes huit visites prénatales, dont une consultation au cours du premier trimestre. Ce suivi de grossesse vise à s'assurer du bon état de santé de la mère et du bébé, et à dépister les éventuelles complications. Or, ces préconisations ne sont pas toujours

appliquées dans les pays d'Afrique, notamment dans les régions rurales isolées qui souffrent de désertification médicale. Optimiser la prise en charge des grossesses et des accouchements afin d'améliorer le niveau global du bien-être maternel et infantile nécessitent des stratégies et investissements multisectorielles dont l'éducation à la santé des adolescentes est un axe de recherche et de développement stratégique.

Aujourd'hui, de plus en plus de personnes dans le monde recourent aux avantages des technologies numériques et digitales pour améliorer la santé. La télémédecine permet une prise en charge à distance des malades et offre aux professionnels de la santé et aux médecins spécialistes une solution novatrice. L'opportunité de découvrir, comment l'innovation numérique peut améliorer la santé des communautés, grâce à des programmes éducatifs accessibles et des plateformes qui répondent à leurs besoins.

L'OMS pour l'Afrique a présenté les solutions numériques comme l'avenir des soins de santé équitables et de qualité et des systèmes de santé résilients (254). De grands progrès ont été réalisés dans le domaine de la télémédecine, de l'apprentissage en ligne et de la santé mobile. Les technologies de santé mobile ont le potentiel de rendre les interventions de santé publique plus directes et plus efficaces (255). Les applications de santé mobile sont en plein essor en Afrique, ce qui représente un réel espoir pour le continent dans sa quête de soins de santé plus équitables et de meilleure qualité. Le nombre total de programmes de santé mobile mis en œuvre en Afrique subsaharienne entre 2006 et 2016 s'élève à 487. Parmi ceux-ci, la région orientale (17 pays) et la région occidentale (16 pays) comptaient respectivement 287 et 145 programmes de santé mobile. La partie orientale de l'Afrique subsaharienne présente une forte association avec les programmes de santé mobile (256).

L'hygiène bucco-dentaire est un terme général désignant toute action de nettoyage des dents et des gencives à l'aide d'une brosse à dents afin de désorganiser les biofilms buccaux (257). Se brosser les dents deux fois par jour est généralement considéré comme un comportement clé d'auto-soins nécessaire au maintien d'une bonne santé bucco-dentaire [2].

En Afrique subsaharienne, le premier défi en matière de santé bucco-dentaire est d'ordre épidémiologique (258). La situation des enfants et adolescents dans ces pays s'est dégradée au cours des dernières décennies, principalement en raison de la consommation croissante d'aliments glucidiques, de mauvaises habitudes de brossage des dents et d'un accès limité aux services dentaires (259,260). Le faible niveau d'éducation et d'occupation des parents et le fait de résider en zone rurale ont été associés à des valeurs de caries plus élevées (261). En 2019, on estime que plus de 480 millions de personnes dans la région souffrent d'affections bucco-dentaires (262). La

prévalence globale des saignements gingivaux est estimée à 75,7 % et celle des caries dentaires chez les enfants de 5 ans à 46,3 % (258,263,264).

Le deuxième défi de l'Afrique subsaharienne concerne les enfants et adolescents qui doivent gérer leur hygiène bucco-dentaire au quotidien. Bien que la sensibilisation à l'hygiène bucco-dentaire soit de plus en plus importante, les données empiriques suggèrent qu'il n'y a pas d'augmentation simultanée de la pratique correcte de l'hygiène bucco-dentaire parmi les populations clés (265,266).

Les enfants ne respectent pas toujours les règles d'hygiène bucco-dentaire, ce qui a des conséquences négatives sur leur santé. Bien qu'un brossage biquotidien associé à l'application régulière d'un dentifrice fluoré soit largement recommandé, les populations rurales et à faible niveau socio-économique se brossent souvent les dents moins régulièrement (267). En 2022, malgré les efforts et les engagements pris au cours des dix dernières années, les progrès dans le domaine de l'hygiène dentaire pour réduire la morbidité associée à ces maladies ont été lents (268). Comme pour l'hygiène des mains, ces tendances soulignent les insuffisances des approches éducatives de promotion de l'hygiène bucco-dentaire couramment adoptées en Afrique subsaharienne. L'éducation doit être le déterminant clé favorable à des pratiques d'hygiène bucco-dentaire saines, et l'amélioration des interventions d'alphabétisation en matière de santé bucco-dentaire par le biais de l'éducation sanitaire de base doit être encouragée (269).

Chez les enfants et adolescents, les efforts visant à améliorer le brossage des dents se sont appuyés sur l'éducation à la santé, en partant du principe que des connaissances inappropriées constituaient le principal obstacle. Cependant, Werner et al. ont conclu, dans une revue systématique, que l'éducation sanitaire seule n'améliorait pas de manière significative les comportements ou les attitudes en matière de brossage des dents (270). La plupart des professionnels de la santé savent qu'il est important de se brosser les dents, mais ils manquent d'efficacité personnelle et d'autres compétences pour faire respecter les habitudes de brossage des dents (271). Au Rwanda, les enfants qui n'utilisaient pas de brosse à dents (62,7 %) ou de dentifrice (70,0 %) et qui se nettoyaient les dents moins d'une fois par jour (55,3 %) présentaient une prévalence plus élevée de caries non traitées. Environ un tiers des personnes vivant en zone rurale se nettoyaient les dents une fois par jour ou plus, contre deux tiers des personnes vivant en zone urbaine (35,4 % contre 71,2 %) (272). En Afrique subsaharienne, les influences contextuelles, géographiques, économiques, culturelles ou comportementales doivent être prises en compte. Ainsi, différentes pratiques d'hygiène bucco-dentaire sont utilisées pour lutter contre les maladies endémiques telles que les caries dentaires et les infections bucco-dentaires. Au Mali, par exemple, des brosses à dents naturelles à base de plantes sont utilisées pour éliminer les biofilms bactériens

(273). Les bâtonnets à mâcher traditionnels constituent depuis des millénaires la principale forme de soins dentaires pour les communautés rurales dans les régions pauvres en ressources (274). De même, la situation sanitaire, avec une répartition inégale des professionnels de la santé bucco-dentaire (PSB) et le manque d'installations appropriées, affecte l'accès aux soins dentaires, 90 % des problèmes dentaires n'étant pas traités (275).

Ainsi, les applications d'hygiène bucco-dentaire pourraient contribuer à améliorer les habitudes de brossage des dents (276). Les technologies électroniques mobiles telles que les smartphones et les applications font désormais partie intégrante de la société (277). La possession d'un smartphone augmente rapidement en Afrique subsaharienne où, en 2015, elle était la plus élevée en Afrique du Sud et se situait entre 30 et 35 % au Kenya, au Nigéria, au Sénégal et au Ghana (278). Les jeunes sont les utilisateurs les plus fréquents. L'Afrique subsaharienne compte 456 millions d'utilisateurs de téléphones mobiles, soit un taux de pénétration de 44 % seulement, contre 66 % dans le monde en 2018 (279). Avec une population jeune à l'aise avec les comptes mobiles, les applications pour les achats et les soins de santé, ce nombre devrait augmenter (279). Toutefois, si des progrès significatifs ont été réalisés en matière de connectivité mobile, l'accès généralisé à l'internet reste difficile à atteindre. Dans les pays en développement, moins de 45 % de la population est connectée, tandis que dans les pays les moins avancés, seuls 20 % le sont réellement. De nombreuses personnes en Afrique subsaharienne sont potentiellement menacées d'exclusion, en particulier les personnes vivant dans les zones rurales, les femmes, les adolescents, les enfants et les communautés défavorisées (280,281).

Récemment, afin de contribuer à une meilleure santé bucco-dentaire pour tous, l'OMS et l'Union internationale des télécommunications ont, dans le cadre de l'initiative Be He@lthy Be Mobile, développé un module d'alphabétisation en santé bucco-dentaire pour améliorer les connaissances des individus et des communautés en matière de santé bucco-dentaire (282).

### **3. Construction de notre travail de thèse**

#### **3.1. Questions de recherche**

Cette thèse a été articulée autour de 3 questions de recherche :

- Quelles sont actuellement les conditions de la santé gingivale des femmes enceintes à haut risque de PE ?



- Quelles seraient l'efficacité de la mise en place de mesures individuelles d'hygiène orale spécifiques chez les femmes enceintes à risque de PE sur la réduction de maladies parodontales et de PE ?
- Peut-on envisager une stratégie communautaire d'éducation à l'hygiène orale dès l'enfance et l'adolescence via les applications mobiles afin d'augmenter leur littératie et de contribuer à moyen terme à la réduction du risque de gingivites, d'améliorer la santé parodontale des futurs femmes enceintes ?

## 3.2. Hypothèses

L'hypothèse principale de cette recherche est que la mise en place de stratégies de prophylaxie individuelle pour désorganiser les biofilms dentaires contribuerait à réduire le risque d'évènements indésirables de PE chez les femmes enceintes à haut risque.

Une question spécifique est traitée comme suit selon les principes PICO : Chez les femmes enceintes à haut risque de PE (Population), la prophylaxie individuelle fondée sur l'apprentissage des techniques de désorganisation des biofilms dentaires et l'usage de brosses à dents et BID efficaces (Intervention) a-t-elle un effet bénéfique sur les paramètres cliniques (Résultat) par rapport aux mesures prises par les patients de manière autodidacte dans leurs pratiques quotidiennes (Contrôle) ?

Cette hypothèse repose sur les postulats suivants :

- La dysbiose du microbiote gingival est un facteur de risque de PE à partir du 3<sup>e</sup> mois de grossesse
- Du fait principalement de modifications hormonales intrinsèques, les femmes enceintes à risque de PE présentent une augmentation de l'incidence de gingivites sévères
- Une prophylaxie individuelle d'éducation à l'hygiène orale adaptée pendant la grossesse contribuerait à réduire significativement le risque de gingivites sévères et in fine le risque potentiel de PE
- Une stratégie collective d'éducation à l'hygiène orale via les applications mobiles utilisées par les enfants et adolescentes servirait à moyen terme d'accroître la littératie des futures femmes enceintes.

### 3.3. Objectifs

L'objectif principal de cette thèse est d'évaluer l'efficacité de la mise en place d'un programme de prophylaxie orale individuelle sur la réduction du risque de PE au 3<sup>ème</sup> mois de grossesse de femmes à haut risque.

Les objectifs secondaires sont les suivants :

- Produire une synthèse de la littérature sur le lien entre les affections parodontales, les agents pathogènes et la PE
- Établir un protocole d'étude randomisée contrôlée sur l'effet des mesures prophylactiques orales sur la survenue de la PE (OP-PE) chez les femmes enceintes à haut risque
- Analyser la prévalence, sévérité de l'extension et facteurs de risque de la gingivite au cours des contrôles obligatoires de la grossesse au cours des contrôles obligatoires de la grossesse à 3, 4, 6 mois jusqu'à l'accouchement d'une population enceinte de 3 mois à haut risque de PE
- Évaluer l'évolution des constantes biologiques, des caractéristiques cliniques et buccales au cours des contrôles obligatoires de la grossesse à 3, 4, 6 mois et ce jusqu'à l'accouchement d'une population enceinte à haut risque de PE
- Évaluer les applications mobiles liées à l'hygiène bucco-dentaire pour les enfants et adolescents d'Afrique subsaharienne

### 3.4. Ma thèse

Programmé en essai multicentrique dans les centres hospitaliers de Ouagadougou au Burkina Faso et de Dakar au Sénégal, la crise sociopolitique récente associée à la crise du COVID, ne nous a pas permis de mettre en place l'essai clinique prévu dans le cadre de cette thèse au Burkina et de répondre dans les délais administratifs à l'intégralité des objectifs initiaux.

Ainsi pour répondre à nos questions de recherche, notre travail s'est recentré pour :

- Produire une synthèse de la littérature sur les affections parodontales et agents pathogènes associés à la PE
- Établir un protocole d'étude randomisée contrôlée sur l'effet des mesures prophylactiques orales sur la survenue de la PE (OP-PE) chez les femmes enceintes à haut risque
- Évaluer la prévalence, la sévérité de l'extension et les facteurs associé à la gingivite dans une population enceinte de 3 mois à haut risque de PE à Dakar, Sénégal
- Évaluer les applications mobiles liées à l'hygiène bucco-dentaire pour les enfants et adolescents d'Afrique subsaharienne.

## **CHAPITRE 2 : METHODES**

Pour atteindre nos objectifs de recherche, quatre types de travaux ont été réalisés en fonction de leurs approches méthodologiques respectives.

- Une revue systématique de littérature
- Un protocole de recherche clinique randomisé
- Une étude transversale analytique
- Une étude transversale descriptive

## 1. La revue systématique

Nous avons mené une recherche documentaire systématique selon les critères PRISMA-ScR (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews) dans les bases de données Pubmed, Embase et web of sciences. Les questions de recherche étaient les suivantes : (i) la grossesse est-elle associée à des MP ?; (ii) les changements hormonaux oraux, immunologiques et du microbiote buccal et les MP sont-ils associés pendant la grossesse ? ; (iii) les MP et les pathogènes parodontaux sont-ils associés au risque de PE ? et ; (iv) les MP et les agents pathogènes parodontaux sont-ils associés au risque de PE ? La question PICO était : Les femmes enceintes (P) qui ont un microbiote sous-gingival dysbiotique (I) par rapport à celles qui ont un microbiote sous-gingival symbiotique (C) présentent-elles un risque accru de PE (O) ?

L'équation de recherche utilisée était ("pregnant" OR "pregnancy" OR "gravid" OR "expectant") AND ("hormone" OR "estrogen" OR "progesterone" OR "immunity" OR "microbiota" OR "periodontal" OR "pathogen") AND ("pre-eclampsia" OR "pregnancy disorder"). Les publications incluses répondaient aux critères suivants : (i) publications écrites en langue anglaise, (ii) articles publiés entre 2010 et avril 2021, (iii) publications présentant des études humaines, (iv) publications axées sur la femme enceinte, (v) publications portant sur les MP ou le microbiote parodontal et sur la PE. La sélection des études a été effectuée indépendamment par deux évaluateurs. Les articles sélectionnés ont fait l'objet d'une vérification croisée et toute divergence a été résolue par l'intervention d'un troisième auteur afin de parvenir à un consensus sur l'inclusion de l'étude.

La détermination de l'association entre la MP, les pathogènes parodontaux et la PE s'est faite à 2 niveaux :

- Les publications incluses ont été classées par niveau de preuve : études observationnelles, études expérimentales, revues systématiques et méta analyses
- La qualité des études a été évaluée via le processus GRADE :
  - Niveau de preuve élevé : l'effet réel est similaire à l'effet estimé,

- Niveau de preuve modéré : l'effet réel est probablement similaire à l'effet estimé, mais il peut être considérablement différent,
- Niveau de preuve faible : l'effet réel peut être considérablement différent de l'effet estimé,
- Niveau de preuve très faible : l'effet réel est susceptible d'être considérablement différent de l'effet estimé.

## 2. Le protocole de recherche

### **Effet des mesures prophylactiques orales sur l'apparition de la pré-éclampsie (OP-PE) chez les femmes enceintes à haut risque : Un essai contrôlé randomisé en cluster**

Dans ce protocole, il était prévu que l'étude se déroulerait en parallèle à Ouagadougou (Burkina Faso) et à Dakar (Sénégal). Il avait reçu l'accord des comités d'éthique des deux pays (Ouagadougou (Burkina Faso) : 2021-03-077 le 10 mars 2021 et Dakar (Sénégal) : 000086/MSAS/CNERS/SP le 8 juin 2021). la crise sociopolitique récente associée à la crise du COVID ne nous a pas permis de mettre en place l'essai clinique au Burkina.

La question spécifique abordée selon les principes du PICO était : Chez les femmes enceintes à haut risque (population), les mesures prophylactiques orales (intervention) ont-elles un effet bénéfique sur les paramètres de la PE (résultat) par rapport aux femmes enceintes qui ne bénéficient d'aucune mesure prophylactique orale spécifique (contrôle) ? L'objectif de cet essai était de comparer l'incidence de la PE chez les femmes enceintes à haut risque recevant des mesures prophylactiques orales à un groupe témoin.

Cet essai randomisé en cluster à 2 bras avait une clinique obstétrique prénatale comme unité de randomisation et un ratio d'allocation de 1 : 1.

Toutes les femmes enceintes fréquentant les centres sélectionnés pour une consultation prénatale étaient invitées à participer à l'étude. Leur admissibilité était ensuite évaluée. Les femmes enceintes étaient ensuite incluses à 3 mois de grossesse puis suivies tout au long de la grossesse.

Au total, il était prévu que 880 sujets soient inclus au sein des 16 sites cliniques soit environ 55 femmes enceintes par sites. Pour être incluses, les femmes enceintes devaient être d'origine africaine, âgées de 18 à 35 ans, nullipare et enceintes de moins de 12 semaines.

Des examens obstétricaux, des analyses biologiques, un examen oral et des analyses du microbiote interdentaire étaient prévus à T0.

L'examen clinique obstétrique devait inclure la mesure du poids, de la taille, de la tension artérielle et de la hauteur de l'utérus des participantes. L'analyse biologique a déterminé le niveau des globules rouges, des globules blancs, des neutrophiles, de la protéine C-réactive, de la créatinine, de la glycémie, de l'urémie et de la protéinurie.

Pour l'examen oral, les quatre mêmes sites interdentaires (15-16, 25-26, 35-36 et 45-46) devaient être évalués pour toutes les participantes. La détermination du diamètre interdentaire devait être réalisée à l'aide d'une sonde conique graduée, la sonde d'étalonnage CURAPROX IAP (Curaden, Kriens, Suisse).

Le BOIB (Bleeding on interdental brushing index) qui correspond à la réponse du saignement à la pression horizontale appliquée dans l'espace interdentaire par un brossette interdentaire calibré devait être mesuré. Après 30 s, le saignement de chaque unité gingivale était enregistré (0 = absence de saignement après 30 s, et 1 = saignement après 30 s). Ensuite, les diamètres interdentaires et le BOIB étaient évalués pour tous les autres sites interdentaires.

Une évaluation parodontale, comprenant d'abord l'IG (indice gingival) et ensuite l'IP (indice de plaque), était effectuée. La plaque dentaire était mesurée à l'aide de l'indice de plaque de Löe et Silness, dont les scores sont les suivants : 0 = pas de plaque, 1 = dépôt de plaque invisible mais pouvant être enlevé avec une curette, 2 = dépôt de plaque couvrant le 1/3 cervical, 3 = dépôt de plaque abondant (plus que le 1/3 cervical). L'inflammation gingivale était évaluée à l'aide de l'indice gingival de Löe et Silness, dont les scores sont les suivants : 0 = gencive saine, 1 = gencive érythémateuse ne saignant pas au sondage, 2 = gencive érythémateuse saignant au sondage, 3 = gencive érythémateuse saignant spontanément.

La profondeur de poche (PP) et la perte d'attache clinique (CAL) étaient mesurées afin de définir la santé ou la MP selon les critères établis par le rapport de consensus de l'atelier mondial de 2017 sur la classification des maladies et affections parodontales et péri-implantaires. Ces critères reposent sur des stades définis par la gravité en fonction du niveau de perte d'attache clinique interdentaire et de perte de dents, ainsi que de la complexité, de l'étendue et de la distribution, et comprennent un examen buccal complet sur six sites de chaque dent permanente. Le stade initial doit être déterminé à l'aide de la CAL.

En fonction de leur centre d'inclusion, les participantes appartenaient soit au groupe interventionnel soit au groupe contrôle. Les femmes du groupe interventionnel devaient recevoir une formation à la prophylaxie orale ainsi que le matériel nécessaire. Elles devaient effectuer un brossage dentaire 2 fois par jour et utiliser des BIDs calibrées 1 fois par jour à partir de la 12<sup>ème</sup>

semaine d'aménorrhée et jusqu'à l'accouchement. Les femmes du groupe témoin conserveront leurs pratiques habituelles d'hygiène bucco-dentaire.

Après leurs inclusions, les participantes à l'étude faisaient l'objet d'un suivi obstétrique tous les mois. À chaque visite, un examen clinique bucco-dentaire était également réalisé avec un recueil des paramètres parodontaux. Des prélèvements d'échantillons de biofilm interdentaires se faisaient à 12 semaines de grossesse (T1), à 24 semaines (T2) et 36 semaines (T3). La présence de bactéries parodontopathogènes (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*) était quantifiée par PCR en temps réel.

L'estimation du critère de jugement principal devait se faire par la méthode de Kaplan Meier (analyse de survie) et la comparaison des différents groupes selon le test du Log Rank ( $p < 0,05$ ). Une analyse multivariée par un modèle de régression de Cox était planifiée pour explorer la relation entre la fonction de risque associée à la PE et l'intervention après ajustement selon le site, l'aménorrhée à l'inclusion (SA), la gestité, l'âge de la mère et les paramètres parodontaux à l'inclusion.

Pour les critères secondaires, les résultats cliniques dentaires devaient être évalués de même que les résultats des analyses microbiologiques.

Pour les résultats cliniques dentaires, les valeurs moyennes et médianes des paramètres cliniques pour tous les sites oraux, linguaux/palatins et proximaux seront calculées par patiente. Les variations entre la première visite et la visite de suivi devaient être calculées.

Les variables microbiologiques devaient être présentées sous forme de numérations anaérobies totales, de fréquence de détection des pathogènes cibles, de numérations de chaque pathogène étudié et de proportions de chaque pathogène dans le microbiote total. Les numérations anaérobies totales devaient être transformées en logarithme pour correspondre à une distribution normale.

Le test d'adéquation de Shapiro-Wilk et les diagrammes en boîte devaient être utilisés pour déterminer la distribution normale des variables quantitatives. Les différences entre les groupes au début de l'étude et lors des visites de suivi devaient être déterminées à l'aide de tests t par paires ou de tests U de Mann-Whitney pour les résultats quantitatifs. En outre, les variables cliniques devaient être comparées à des mesures répétées par ANOVA avec correction post hoc de Bonferroni en contrôlant la visite pour les comparaisons au sein du groupe, le groupe (intervention ou contrôle) pour les comparaisons entre les groupes, et l'interaction entre la durée de l'aménorrhée et le groupe.

### 3. L'étude transversale analytique

Cette analyse fait partie du protocole de l'essai contrôlé randomisé OP-PE. Deux cent vingt femmes à 3 mois de grossesse ont été recrutées entre mars 2022 et août 2022 lors de la première visite obstétricale dans 6 Centres Hospitaliers Nationaux de Dakar (Sénégal).

L'objectif de cette étude était d'évaluer la prévalence et la sévérité de l'extension des cas d'inflammation gingivale chez les femmes enceintes et d'identifier les facteurs y associés.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel XLSTAT 2022 (Addinsoft, Paris, France). Une analyse descriptive des différentes caractéristiques des participantes a d'abord été réalisée. Les résultats sont présentés sous forme de fréquence pour les variables catégorielles et de moyenne et l'écart type ainsi que les extrêmes et l'intervalle interquartile pour les variables quantitatives. Des scores ont été calculés pour tous les indices gingivaux.

La prévalence et la sévérité de la gingivite ont été définies sur la base de l'indice BOIB, comme suit :

- $\geq 10\%$  de sites présentant un saignement au sondage avec des profondeurs de sondage  $\leq 3\text{mm}$  ;
- 10 % à 30 % des sites de saignement , gingivite localisée lorsque le saignement au sondage concerne
- $\geq 30\%$  des sites présentent un saignement de gingivite généralisée

Des tests du chi carré (variable qualitative) ou une analyse à sens unique de Kruskal-Wallis (variable quantitative n'étant pas distribuée normalement) ont été effectués pour évaluer les différences de la prévalence du type de gingivite selon les caractéristiques socio-démographiques, comportementales et les variables cliniques. La normalité des scores des indices gingivaux a été préalablement évaluée par le test de Shapiro.

La recherche de facteurs associés à la gingivite gravidique chez les femmes gestante de 3 mois a été explorée par une analyse de régression. Pour cela, les femmes ont été divisée en 2 catégories à partir des valeurs de l'indice de saignement :

- $<10\%$  de sites de saignement = pas de gingivite
- $\geq 10\%$  de site de saignement = gingivite

Les variables explicatives associées au seuil de 25% dans l'analyse univariée ont été retenues dans le modèle initial pour construire le modèle final multivarié.



Une analyse exploratoire à l'aide de deux modèles M1 (variables en quantitative) et M2 (variables transformées en catégories) a été réalisée pour vérifier la plausibilité de la linéarité du Logit par rapport aux variables Age et Indice de masse corporelle (BMI) afin de discuter de la nécessité de les introduire dans l'analyse multivariée en quantitatif.

Compte tenu de l'influence de l'âge, de l'activité professionnelle, du comportement sédentaire, de l'état des caries et de la fréquence quotidienne de brossage des dents sur les résultats, ces paramètres ont été inclus comme facteurs de confusion dans l'analyse multivariée.

Les résultats de l'analyse ont été exprimés en odds ratio (OR) et intervalles de confiance à 95% (IC).

L'analyse de la multi colinéarité entre les variables indépendantes a été testée, en utilisant comme tolérance de référence (TOL) $<0,1$  et le facteur d'inflation de la variance (VIF) $>5$ . Tous les tests statistiques ont été effectués à un niveau de signification bilatéral de 0,05.

## **4. L'étude transversale descriptive**

L'objectif de cette étude était d'identifier les applications d'hygiène bucco-dentaire pour les enfants disponibles sur l'Apple store et l'Android store, puis de les faire évaluer qualitativement par les professionnels de santé bucco-dentaire.

La sélection des professionnels de la santé bucco-dentaire s'est faite sur les critères suivants : (i) être un professionnel de santé bucco-dentaire et/ou (ii) travailler ou avoir travaillé dans un cabinet dentaire en Afrique subsaharienne, (iv) posséder un téléphone portable, (v) être en mesure de télécharger des applications à partir des magasins iOS (App store) ou Android (Google Play store), (vi) avoir jamais utilisé d'application mobile.

La sélection des applications d'hygiène bucco-dentaire pour les enfants a été réalisée par deux chercheurs universitaires entre le 7 et le 13 juin 2022 sur l'Apple Store africain et les Google Play Stores africains. Les mots utilisés pour la recherche étaient "hygiène orale", "hygiène bucco-dentaire", "santé orale" et "brossage des dents". Tous les mots-clés ont été saisis indépendamment car il n'y a pas de possibilité de troncature ou d'opérateurs logiques (AND, OR et NOT) dans les magasins iOS et Android. Les deux chercheurs ont analysé leurs listes d'applications et ont éliminé les applications en double (iOS ou Android) et celles qui n'étaient présentes que dans l'une des deux boutiques. Les listes des deux chercheurs ont ensuite été comparées pour s'assurer qu'elles étaient complètes. Les applications restantes ont ensuite été téléchargées et les critères d'inclusion vérifiés : (1) thème de l'hygiène bucco-dentaire, (2) langue française ou anglaise, (3) pour les enfants,

(4) disponibles dans les deux magasins et (5) applications gratuites au moins pendant 7 jours. Les applications d'hygiène bucco-dentaire nécessitant l'ajout d'un équipement supplémentaire (brosse à dents électrique, etc.), les jeux, les applications spécifiques à une population (autisme, etc.), le magasin de matériel dentaire, les applications liées à la nutrition et les applications d'entraînement à l'examen n'ont pas été incluses.

Pour l'évaluation des applications d'hygiène bucco-dentaire pour les enfants, la version française de l'échelle d'évaluation des applications mobiles (MARS-F) a été utilisée. La "classification des applications", étape initiale de l'échelle MARS, a été examinée par deux chercheurs universitaires. Cette échelle est conçue pour évaluer les applications mobiles dans le domaine des soins de santé. Elle se compose d'une partie principale de 23 éléments répartis en 5 sections (A, B, C, D et E) et d'une section supplémentaire de 6 éléments (section F).

La section "engagement" (section A) comporte 5 éléments et analyse si l'application est intéressante, amusante, personnalisable et interactive (envoi de messages, d'alertes, de commentaires, de rappels, possibilité de partage). La section "caractéristiques" (section B) comporte 4 questions qui portent sur la fonctionnalité de l'application, sa facilité d'utilisation et d'apprentissage, sa capacité à envoyer des rappels, des messages, des alertes, à partager des informations et à fournir un retour d'information. La section "esthétique" (section C) comporte 3 questions et évalue l'attrait visuel général de l'application, sa conception graphique, sa palette de couleurs et sa cohérence stylistique. La section "qualité de l'information" (section D) comporte 7 points et évalue si l'application contient des informations de haute qualité (texte, références, commentaires et mesures) provenant d'une source fiable. La section subjective (section E) comporte 4 éléments et évalue l'intérêt de l'utilisateur pour l'application. La dernière section du MARS (section F) demande l'avis des chirurgiens-dentistes sur l'impact potentiel des applications sur les connaissances, les changements potentiels dans les attitudes des utilisateurs et leurs intentions de changement vis-à-vis des habitudes quotidiennes d'hygiène bucco-dentaire.

Une échelle de Likert en 5 points (1 = pas du tout d'accord et 5 = tout à fait d'accord) a été utilisée pour évaluer chaque élément. Le score moyen des sections A, B, C et D correspond au score global de qualité MARS. La note de qualité subjective est la note moyenne de la section E. Les spécificités de l'application sont la note moyenne des éléments de la section F. Une qualité médiocre correspond à la note minimale (1) et une note de haute qualité correspond à la note maximale (5).

Les applications mobiles pour enfants ont été évaluées par dix chirurgiens-dentistes qui ont été formés à l'utilisation de l'échelle MARS-F. Pour ce faire, ils ont téléchargé toutes les applications

incluses, les ont testées pendant 10 minutes et les ont évaluées à l'aide d'un questionnaire MARS-F standardisé en ligne.

La fiabilité inter-évaluateurs a été déterminée en calculant les corrélations intraclasse (ICC) (aléatoire à deux voies, mesures moyennes, accord absolu). Les intervalles de confiance à 95 % ont été calculés pour chaque élément, pour chaque section et pour le score global de qualité du MARS-F (sections A à D). En utilisant l'intervalle de confiance à 95 % de l'estimation de l'ICC, les valeurs inférieures à 0,5 correspondent à une fiabilité médiocre, celles comprises entre 0,5 et 0,75 à une fiabilité modérée, celles comprises entre 0,75 et 0,9 à une bonne fiabilité et celles supérieures à 0,90 à une excellente fiabilité. Les valeurs moyennes et les écarts-types ont été calculés pour chaque élément, pour chaque section et pour le score global de qualité du MARS-F. Les valeurs manquantes (N/A : non applicable) ont été calculées pour chaque élément. Les valeurs manquantes (N/A : non applicable) ont entraîné l'exclusion de l'item 19 de toutes les analyses, et la moyenne de la section D a été ajustée en conséquence.

Des diagrammes en boîte ont été produits pour comparer les différences entre la qualité des applications, par élément et par section. Pour donner une vue d'ensemble des scores moyens par élément (ligne) et par application (colonne), une carte thermique a été produite. Les gradations de couleur indiquaient si le score était proche de 1 (faible, rouge) ou proche de 5 (élevé, vert). Le coefficient de Pearson ( $r$ ) a été calculé pour analyser la corrélation entre la qualité moyenne du MARS-F et l'élément subjectif 23 ("Quelle est votre évaluation globale de l'application ?"). Afin d'indiquer la popularité des applications, le nombre d'étoiles attribuées par les utilisateurs ainsi que le nombre d'évaluateurs dans les magasins iOS et Android ont été rapportés.

Les analyses statistiques ont été effectuées avec R en utilisant les paquets "dplyr", "psych" et "ggplot2" du projet R pour l'informatique statistique (version 4.1.1. 10 août 2021).

## **CHAPITRE 3 : RESULTATS**

Les résultats des études menées au cours de cette thèse se déclinent en 2 parties.

La première partie s'intéresse à la mise en place de mesures de prophylaxie orale chez la femme enceinte et se subdivise en 3 sous parties :

- La première est une synthèse de la littérature sur les maladies parodontales et les agents pathogènes associés à la PE (article 1)
- La seconde est un protocole d'étude randomisée contrôlée sur l'effet des mesures prophylactiques orales sur la survenue de la PE (OP-PE) chez les femmes enceintes à haut risque (article 2)
- La troisième est une évaluation de la prévalence, la sévérité et les facteurs de risque de la gingivite dans une population de femmes enceintes de 3 mois à haut risque de PE à Dakar, Sénégal (article 3)

La deuxième partie s'intéresse à la promotion de la santé orale via les applications mobiles chez les enfants (article 4).

## 1. Prophylaxie individuelle chez la femme enceinte

### 1.1. Affections parodontales et agents pathogènes associés à la pré-éclampsie : une revue de l'étendue des recherches

Nous avons mené une revue de littérature selon les critères PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews). Cela s'est traduit par une publication en 2021 intitulée « Periodontal Conditions and Pathogens Associated with Pre-Eclampsia: A Scoping Review » dans *International Journal of Environmental Research and Public Health* (IF= 3.390). La question de recherche s'est focalisée sur la relation entre le microbiote sous-gingival et le risque de survenue de pré-éclampsie (PE).

Article 1
« Periodontal Conditions and Pathogens Associated with Pre-Eclampsia: A Scoping Review » Int J Environ Res Public Health. 2021;18(13):7194
Auteurs : Jocelyne Gare , Aida Kanoute , Nicolas Meda , Stephane Viennot , Denis Bourgeois, Florence Carrouel
<b>Introduction</b> La PE, un trouble hypertensif spécifique à la grossesse, caractérisé par le développement d'un dysfonctionnement endothélial placentaire, reste une source majeure de morbidité et de mortalité

maternelles et périnatales, en particulier dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. Il s'agit d'un trouble gestationnel multi systémique caractérisé par une protéinurie et une hypertension maternelle après la 20<sup>ème</sup> semaine de gestation. Bien que les causes de la PE soient encore discutées, des recherches ont suggéré que le placenta occupe une place centrale dans la pathogenèse de cette maladie. De plus, les études actuelles indiquent que les troubles parodontaux observés pendant la grossesse et plus particulièrement les pathogènes parodontaux pourraient être liés au risque de PE.

#### **Objectifs**

Faire une revue de la portée des études récentes portant sur les affections parodontales et les agents pathogènes associés à la pré-éclampsie

#### **Modèle statistique principal**

Évaluation de la qualité des articles selon le processus GRADE

#### **Résultats principaux**

63 publications ont été inclus et évaluées dont : 11 publications sur les affections parodontales pendant la grossesse, 25 articles sur les modifications hormonales et immunologiques du microbiote oral et leur impact sur les maladies parodontales pendant la grossesse et 27 articles sur les agents pathogènes parodontaux et la pré-éclampsie.

Les résultats se résument ainsi :

- le niveau de preuve est élevé pour l'association entre la grossesse et les MP ;
- le niveau de preuve est modéré pour l'association entre les changement hormonaux, immunologiques et ceux du microbiote oral ;
- le niveau de preuve est modéré pour l'association entre la MP, les parodontopathogènes et le risque de PE.

#### **Ce que cet article confirme**

Les conditions métaboliques, les changements immunologiques, la fluctuation des niveaux de progestérone et d'œstrogène de la femme enceinte induisent une dysbiose du microbiote oral et contribuent à augmenter l'inflammation des tissus parodontaux et donc le risque d'apparition de la MP. De plus, la MP et plus particulièrement les pathogènes parodontaux augmentent le risque de PE.

#### **Ce que cet article apporte de nouveau**

Bien que la principale limite de cette étude soit la diversité des populations incluses (âge, durée de gestation, nombre de grossesses...), cette revue permet de conclure qu'il existe une relation bidirectionnelle cumulative entre les conditions parodontales, les pathogènes parodontaux et la PE.



Review

# Periodontal Conditions and Pathogens Associated with Pre-Eclampsia: A Scoping Review

Jocelyne Gare <sup>1,2,†</sup>, Aida Kanoute <sup>3,†</sup>, Nicolas Meda <sup>2</sup> , Stephane Viennot <sup>1</sup>, Denis Bourgeois <sup>1,‡</sup> and Florence Carrouel <sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> Laboratory P2S (Health Systemic Process), UR4129, University Claude Bernard of Lyon 1, University of Lyon, Lyon, France; jvgare@yahoo.fr (J.G.); stephane.viennot@univ-lyon1.fr (S.V.); denis.bourgeois@univ-lyon1.fr (D.B.)

<sup>2</sup> Public Health Laboratory (LASAP), ED2S Doctoral School of Sciences and Health, University Joseph Ki Zerbo, Ouagadougou 7021, Burkina Faso; nicolas.meda@gmail.com

<sup>3</sup> Public Health Service, Department of Dentistry, Faculty of Medicine, Pharmacy and Dentistry, University Cheikh Anta Diop, Dakar 10700, Senegal; aida.kanoute@gmail.com

\* Correspondence: florence.carrouel@univ-lyon1.fr; Tel.: +33-4-78-78-57-44

† These authors contributed equally to this work.

‡ These authors contributed equally to this work.

**Abstract:** Background: Pre-eclampsia, the second most frequent direct source of maternal mortality, is a multisystem gestational disorder characterized by proteinuria and maternal hypertension after the 20th gestational week. Although the causes of pre-eclampsia are still discussed, research has suggested that the placenta has a central place in the pathogenesis of this disease. Moreover, current surveys indicated that periodontal disorders observed during the pregnancy and more particularly, periodontal pathogens could be link to the risk of pre-eclampsia. Objectives: This article aims to review recent studies focusing on periodontal conditions and pathogens associated with pre-eclampsia. Methods: The process followed the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews guidelines. Results: Metabolic conditions, immunological changes, fluctuating progesterone and estrogen levels of the pregnant woman induce a dysbiosis of the oral microbiota and contribute to increase inflammation of periodontal tissues. Periodontal pathogens could diffuse through the bloodstream inducing a placenta inflammatory response as well as inflammatory molecules produced in response to periodontopathogens could migrate through the bloodstream leading to a placenta inflammatory response. Also, periodontopathogens can colonize the vaginal microbiota through the gastrointestinal tract or during oro-genital contacts. Conclusion: A cumulative bi-directional relationship between periodontal conditions, pathogens and the pre-eclampsia exists.

**Keywords:** periodontal disease; oral microbiota; periodontal pathogens; pre-eclampsia; gingivitis; pregnancy; dysbiosis; placenta; inflammation



**Citation:** Gare, J.; Kanoute, A.; Meda, N.; Viennot, S.; Bourgeois, D.; Carrouel, F. Periodontal Conditions and Pathogens Associated with Pre-Eclampsia: A Scoping Review. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2021**, *18*, 7194. <https://doi.org/10.3390/ijerph18137194>

Academic Editor: Paul B. Tchounwou

Received: 5 June 2021

Accepted: 3 July 2021

Published: 5 July 2021

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## 1. Introduction

Pregnancy causes significant unique changes in maternal immune responses and metabolism, yet it is unclear whether/how these alterations may be connected to infections [1]. There is however, strong and solid scientific evidence that pregnancy can induce bacterial dysbiosis, especially in the vaginal and gut microbiome, leading to metabolic alterations and complications in the mother and the newborn [1–3]. Hypertension is the most frequent health complication in pregnancy, affecting 10% of pregnancies worldwide [4]. Classification of hypertensive disorders during pregnancy are classified into 4 categories including pre-eclampsia superimposed on chronic hypertension and pre-eclampsia-eclampsia [5].

Pre-eclampsia is the second most frequent direct source of maternal mortality, causing an average of 500,000 fetal and neonatal deaths and an estimated of 76,000 direct

maternal deaths and each year [6]. Pre-eclampsia complicates 2–8% of pregnancies [5]. Pre-eclampsia, ranged from mild to severe, is a multisystem gestational disorder characterized by proteinuria and maternal hypertension after the 20th gestational week [7]. Although the causes of pre-eclampsia are still discussed, research has suggested that the placenta has a central place in the pathogenesis of this disease. Evidence supports that fetuses and neonates of preeclamptic women are especially impacted by the maternal condition, independently of uteroplacental restriction of flow [8]. Pre-eclampsia is considered to be an endothelial disturbance where the oxidative pathophysiological stress and disturbance of lipid status have potential implication in the development of pre-eclampsia among high-risk pregnancies [9].

There is as scarce new evidence that pregnancy induces dysbiosis in the maternal microbiome in oral cavity [10]. In the 2017, the role of periodontal diseases (PD) on adverse pregnancy outcomes was discussed [11]. PD, classified as a non-communicable disease, is a chronic multifactorial and inflammatory immunological disease of polymicrobial origin resulting from an increase in the pathobionts in the microbiota [12,13]. It should be considered that higher periodontal disease prevalence is found among pregnant women with pre-eclampsia. The "Keystone-Pathogen Hypothesis", of which *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) plays a key role, postulates that specific bacteria in limited quantities can influence the host immune system and switch the microbiota from symbiotic to dysbiotic to induce inflammatory disorder [14]. The virulence characteristics assigned to these specific periodontal pathogens make them potential contributors in adverse pregnancy outcomes [13,15]. As well, increased proportion of bleeding periodontal sites would induce hematological dissemination of periodontal pathogens and their products, and subsequently would later lead to an immune/inflammatory reaction in the fetoplacental unit [16].

A better understanding of the risk factors and processes that cause preeclampsia would allow the identification of women at risk for preeclampsia before the onset of clinical signs. This article focuses on recent studies on periodontal conditions and pathogens associated with pre-eclampsia.

## 2. Materials and Methods

In order to provide an overview of the available research data, a literature review was carried out based on the guidelines of a scoping review [17,18], fulfilling PRISMA-ScR criteria (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analyses)(Table S1) [19]. The scoping review [20] allows the inclusion of all study designs using the following steps: (1) identification of a clear research objective and search strategies, (2) selection of relevant publications, (3) categorization of the publications, (4) extraction of data, and (5) summarizing, analyzing and reporting the results.

### 2.1. Identification of Research Question

Research questions were defined to answer the research objectives: "Is the pregnancy associated with periodontal diseases?", "Are the hormonal oral, immunological and oral microbiota changes and the periodontal disease associated during the pregnancy" and "Are the periodontal disease and the periodontal pathogens associated with the risk of pre-eclampsia?". The PICO question was: Are pregnant women (P) who have a dysbiotic subgingival microbiota (I) compared with those with a symbiotic subgingival microbiota (C) at increased risk for pre-eclampsia (O)?

### 2.2. Selection of Publications

Electronic research was organized in Pubmed, Embase and Web of science. The following search terms were used: ("pregnant" OR "pregnancy" OR "gravid" OR "expectant") AND ("hormone" OR "estrogen" OR "progesterone" OR "immunity" OR "microbiota" OR "periodontal" OR "pathogen") AND ("pre-eclampsia" OR "pregnancy disorder"). Two reviewers (J.G. and A.K.) performed this research. The duplicates were removed.



### Screening and Eligibility of Publications

Titles and abstracts were reviewed for eligibility. The inclusion criteria were: (i) publications written in English language; (ii) publications published between 2010 and April 2021; (iii) publications presenting human studies; (iv) publications focusing on pregnant woman; (v) publications focusing on periodontal disease or periodontal microbiota; (vii) publications focusing on pre-eclampsia. The exclusion criteria were: (i) pregnant woman with systemic diseases and (ii) congress abstracts or commentaries.

The selection of studies was done independently by the two reviewers based on a screening of titles and abstracts qualified in the electronic database. The selected papers were cross-checked, and any discrepancies were resolved by including a third author (F.C.) to reach a consensus about study inclusion.

### 2.3. Determination of the Association between Periodontal Disease, Periodontal Pathogens and Pre-Eclampsia

#### 2.3.1. Classification of Publications according to the Level of Evidence

From the included publications, the studies were classified by level of evidence [21]: non-experimental studies (i.e., observational studies: case reports, case control studies and cohort studies), experimental studies (i.e., randomized controlled trials) and reviews (i.e., systemic reviews and meta-analyses).

#### 2.3.2. Data Extraction from the Included Studies, GRADE Classification of Publications and Summary of Results

For each publication in each level of evidence and category, the size of the study population, objectives, study design, results and conclusions were analyzed and coded using the GRADE process. The GRADE process was applied to evaluate the quality of the studies [22,23]. The two reviewers graded independently the publications by using the following levels:

- High: The real effect is similar to that of the estimated effect;
- Moderate: The real effect is likely to be similar to the estimated effect, but it may be considerably different;
- Low: The real effect may be considerably different from the estimated effect.;
- Very low: The real effect is likely to be considerably different from the estimated effect.

In case of disagreement on a GRADE, the 2 reviewers discussed until a consensus was reached.

## 3. Results

### 3.1. Selection of Publications Included

From initial database searches, 1537 papers were identified. After removing the duplicates, 608 were screened at the title and abstract levels and 96 papers were retained for full-text assessments. Finally, 72 papers met the inclusion criteria for this review. The PRISMA-ScR study flowchart describing these different steps are presented in Figure 1.

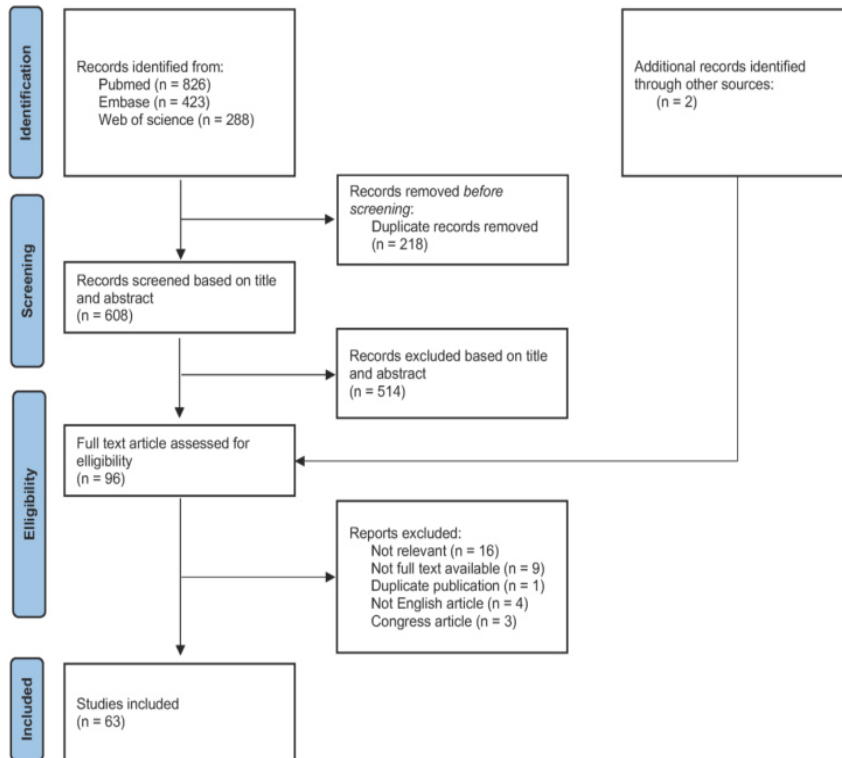


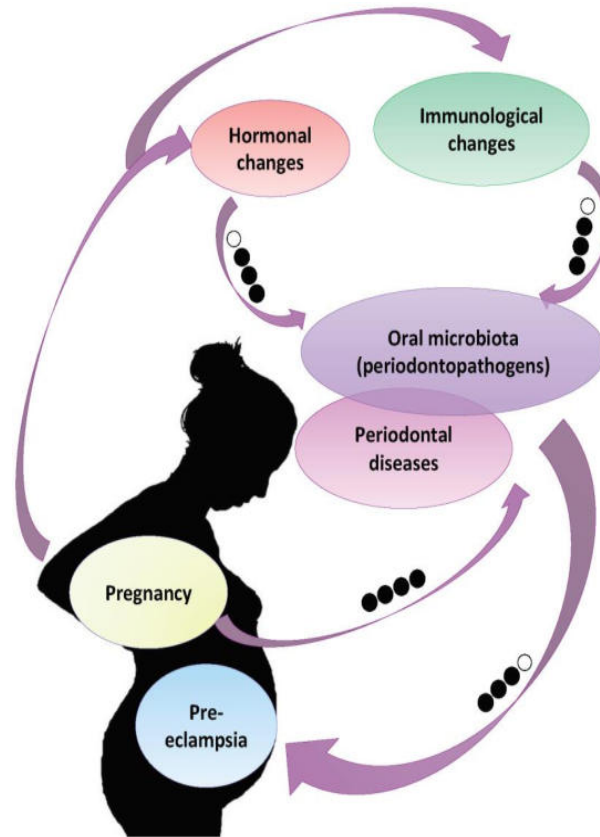
Figure 1. PRISMA-ScR flowchart of study selection process.

### 3.2. Included Publications Characteristics

Among the 63 studies included, 11 focused on the periodontal conditions during pregnancy, 25 focused on hormonal oral, immunological and oral microbiota changes and their impact on PD during the pregnancy, and 27 focused on periodontal pathogens and pre-eclampsia. The main characteristics of these studies are presented in the Supplementary material Table S2.

### 3.3. Synthesis of the Results

The results of the analysis are summarized in Figure 2. A high association between pregnancy and periodontal diseases was observed. Moderate grade was obtained for the association between the hormonal oral, immunological and oral microbiota changes and the periodontal disease. For the association between the periodontal disease, the periodontal pathogens associated with the risk of pre-eclampsia, the determined grade was moderate.



**Figure 2.** Summary of the results based on the Grade process. High (●●●●) when the true effect lies close to that of the estimate of the effect, moderate (●●●○) when is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different, low (●●○○) when may be substantially different from the estimate of the effect, and very low (●○○○) when is likely to be substantially different from the estimate of effect.

#### 4. Discussion

From this scoping review, preferred to systematic reviews which must be exhaustive when the information on a subject is complex and diverse [20], original information may be highlighted.

##### 4.1. Periodontal Conditions during the Pregnancy

Pregnancy gingivitis is defined as a form of PD due to the hormonal changes. It is a common inflammatory pathology of the superficial periodontium that occurs during pregnancy. Inflammation is induced by biofilm and exacerbated by the increased levels of sex steroid hormones characteristic of pregnancy [24]. Clinical symptoms of this mucosal involvement can be generally described as gingivitis and stomatitis of pregnancy [25]. Symptoms usually occur in the second or third month of pregnancy. The gums appear swollen, sensitive, red, increase in volume and bleed easily [26]. As a result, pregnancy gingivitis has been reported to be the most common oral manifestation during pregnancy with a prevalence of 35–100%, depending on the study cohort [27].

Hormonal fluctuations increase blood circulation to the gum tissue with secondary inflammation of the gingival tissue as a result of the presence of dental plaque [28]. In a lower number of cases, gingivitis can be complicated by the development of an epulis [25]. Current studies have indicated that the increase in estrogen and progesterone concentrations in the blood of pregnant women is responsible for the increase of gingivitis [29]. Thus, gingivitis

can be induced by many substances and hormones secreted during pregnancy – such as growth hormone, estrogen, vasoactive intestinal polypeptide, progesterone; this result in modifications of the oral mucosa and especially of the gingival tissue [28]. High progesterone levels affect capillaries vessels by inducing proliferation of the endothelium [30].

Risk factors are chronic gingivitis, inadequate oral hygiene, antihypertensive, use of hormonal therapies, antiepileptic, immunosuppressive drugs in pregnancy [31]. Clinicians must be conscious of higher gingival inflammation measures may be found in women who have a higher body mass index [32]. Inflammatory mediators are secreted by adipose tissues that lead to a generalized inflammatory status in the organism of obese pregnancy women. Therefore, these patients may have a significant inflammatory response in the periodontal tissues, and this even in the context of a normal dental plaque [33].

Pregnancy gingivitis should not be neglected because, in the absence of treatment, it can progress to periodontitis, a multifactorial chronic infectious disease inducing an immune-inflammatory response that can lead to tooth mobility and ultimately to the loss of the dental organ itself [34].

PD is classically synonymous with the presence of periodontal pockets corresponding to the distance between the height of the free gingival margin and the epithelial attachment [35]. There is consensus to confirm the increase in depth of probing with progression of the pregnancy. The proportion of sites with a pocket depth greater than 3 mm at 6–8 weeks of pregnancy is significantly higher than at first trimester [36]. However, it must be considered that the increase in periodontal pockets is associated to an increase in the volume of the marginal gingiva rather than to a loss of attachment. While significantly higher levels of probing depth and gingival inflammation were reported during pregnancy, a progressive increase in gingivitis was observed from first to third trimester [24,37]. In most cases, however, these alterations are reversible at the end of pregnancy or 45 days after delivery [28].

#### *4.2. Hormonal Oral, Immunological and Oral Microbiota Changes and Their Impact on Periodontal Disease during the Pregnancy*

During the gestation, the female body undergoes a series of hormonal, metabolic, and immunological changes [38,39], which may have a significant effect on the composition of the oral microbiome.

During pregnancy, the level of hormones changes [40]. Particularly, the increase of estrogen and progesterone can increase her susceptibility to bacterial plaque provoking the apparition gingivitis that is most frequent during the second to third trimester of pregnancy [41]. The analysis of salivary estrogen levels showed that the estradiol level was ten times higher in pregnant women at the first trimester than non-pregnant women [42]. Salivary estrogen levels increased significantly during the second and third trimesters. In both participant groups, the bleeding on probing was correlated significantly with plaque index, but not with estrogen levels. In all trimesters and postpartum, subjects with high estrogen and PI levels had a higher frequency of gingivitis in pregnancy. During the second and third trimesters, the simultaneous increase in estrogen and PI levels increase the risk of developing gingivitis compared to PI alone. Therefore, during pregnancy, estrogen level determines the magnitude of gingival inflammation developed against microbial plaque at the gingival margin [42].

Progesterone, as its name suggests, is the pregnancy-promoting hormone. Progesterone levels throughout pregnancy increase progressively, reaching concentrations that are ten times higher than those found during the luteal phase of the genital cycle [43]. Gürsoy et al. demonstrated that salivary progesterone concentration increases significantly throughout pregnancy and decreases postpartum. Pregnant women have approximately 18 times higher progesterone level than non-pregnant women [42].

Estrogens and progesterone perform their functions by binding to specific intracellular receptors involved in the regulation of cell growth, differentiation and development [44,45]. Because estrogen receptor and progesterone receptor localization has been reported in the human periodontium, the increase in circulating levels of estrogen and progesterone

should have a dramatic effect on the periodontium throughout pregnancy and correlates with the clinical phenomenon [43].

The serum estradiol and progesterone levels increased greatly during pregnancy and were much higher in the pregnant women than in the nonpregnant group [46]. A positive association was found between increased gingival inflammation and increased serum estradiol and progesterone levels during pregnancy [46]. A positive association was also observed between the presence of periodontopathogen such as *P. gingivalis* and the progesterone levels in the first trimester [41]. The hormonal modifications promote the growth of several Gram-negative anaerobic bacteria in the oral cavity such as *Prevotella intermedia* (*P. intermedia*), *Prevotella nigrescens* and *Campylobacter rectus* (*C. rectus*) [10].

The periodontium is a target tissue for estrogens and progesterone that cause vascular, cellular and microbiological changes [47,48]. The elevated levels of estrogens and progesterone act on the gingival vasculature and could cause an increase of erythema, edema, crevicular fluid, and bleeding [41]. Moreover, progesterone increases the synthesis of prostaglandins, particularly prostaglandin E2. Prostaglandins increase vascular capillarity and permeability, thus amplifying the clinical manifestations of gingival inflammation, the gingiva exudates and this exudate allows bacteria to multiply [48]. Progesterone also retards the synthesis of glycosaminoglycans by gingival fibroblasts and thus acts on the inflammatory reaction [49]. On the other hand, estrogens reduce the keratinization of the gingival epithelium and alter the fundamental substance of the connective tissue [50]. The decrease in epithelial keratinization associated with the increase in epithelial glycogen leads to a decrease in the effectiveness of the epithelial barrier [51].

During pregnancy, the immune system is modified to be able to tolerate the fetus. This modification affects the defensive system of periodontal tissues [47]. The increase of sex hormones acts on the function and activity of polymorphonuclear. Impaired neutrophil functions are associated to an increased susceptibility to inflammation [28]. The environment is in an anti-inflammatory state controlled by anti-inflammatory cytokines such as interleukin- (IL) 4, IL-5, IL-10, IL-13, and granulocyte-macrophage stimulating factor [52]. This anti-inflammatory state can be dysregulated and associated to a shift toward the pro-inflammatory cytokines represented by IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, IL-15, IL-18, interferon- $\gamma$ , and tumor-necrosis factor- $\alpha$  [53,54].

At the systemic level, the immune response of the pregnant woman is associated with an alteration of the balance between cellular immunity (Th1 cytokines) and humoral immunity (Th2 cytokines). Humoral immunity increases while cellular immunity decreases [47] (Figure 3).

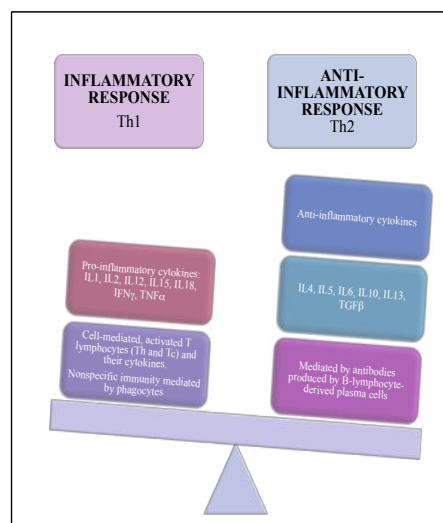


Figure 3. Immunological changes during the pregnancy.

Receptors for estrogen have been found in thymocytes and thymic epithelial cells. Estrogen injection is followed by atrophy of the thymus and, therefore, the number of TCD4 and TCD8 lymphocytes is reduced [55]. Also, intracellular and membrane estrogen receptors have been reported in these lymphocytes, so that estrogens reduce the number of TCD4+ and TCD8+ lymphocytes and increase the activity of B lymphocytes, as well as the production of immunoglobulin M and G [56].

Several studies have analyzed the association between the quantity of bacteria (PI) and the gingivitis. In a meta-analysis, Figuero et al. selected 7 studies for analysis of PI [24]. In cohort studies, PI was not significantly modified during pregnancy, but in cross-sectional studies, PI was significantly slightly higher in pregnant women. No differences were found when comparing pregnant and postpartum women. These results are confirmed by the study of Wu et al. [46]. They used a methodology very similar to that of Gürsoy et al. [57], except that participants had excellent plaque control, obtained through oral hygiene instructions throughout the duration of the study. They reported that PI was not significantly modified, as gingival index and bleeding increased significantly in the second and third trimester of pregnancy.

The oral microbiota was compared between pregnant and non-pregnant women (Figure 4) [58–60]. Fujiwara et al. analyzed by polymerase chain reaction (PCR) the subgingival microbiota of 132 Japanese pregnant women and 51 Japanese nonpregnant women [60]. The total number of microorganisms was significantly higher in the saliva of pregnant women compared to Japanese non-pregnant [60]. Their microbiota contained higher amounts of *P. gingivalis*, *Aa* in early and mid-pregnancy. *P. intermedia* and *F. nucleatum* did not change depending on whether women were pregnant or not. *Candida* species were more prevalent in mid and late gestation [60]. Borgo et al. [58] analyzed by quantitative PCR the presence of *A. actinomycetemcomitans*, *P. intermedia*, *P. gingivalis* and *F. nucleatum* in 23 pregnant or 9 non-pregnant women. They showed that *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A. actinomycetemcomitans*) was detected in significant higher amounts in the second trimester and in the third trimester of gestation [58]. *F. nucleatum* and *P. intermedia* was detected in high level in pregnant women whereas *P. gingivalis* was detected in both pregnant and non-pregnant [58]. Lin et al. observed in pregnant women, a higher abundance of *Treponema*, *Porphyromonas* and *Neisseria*, while in the non-pregnant women, *Streptococcus* and *Veillonella* were more abundant [61]. Balan et al. also observed that the oral microbiota was composed of a higher abundance of pathogenic species (*Prevotella*, *P. gingivalis* and *F. nucleatum*) in healthy pregnant as compared with nonpregnant one whereas they had similar gingival and plaque index scores [62].

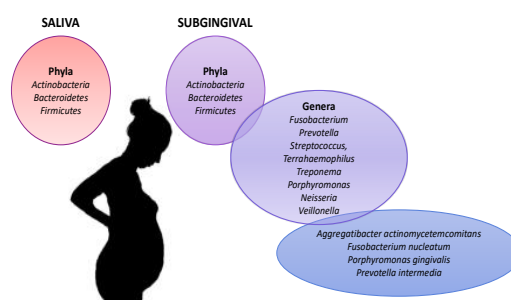


Figure 4. Oral microbiota associated with the pregnancy.

The evolution of the oral microbiota during the gestation was studied. In pregnant women, DiGiulio et al. observed that the average taxonomic composition of the saliva remained constant over gestational time [63]. Balan et al. also observed that subgingival and saliva microbiota were relatively stable in terms of species richness and diversity during the course of pregnancy [62]. However, they observed the increasing of pathogenic bacterial

during pregnancy. In pregnant women, members of phyla *Actinobacteria*, *Bacteroidetes* and *Firmicutes* dominated in both saliva and subgingival samples. The genera *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Streptococcus*, *Terrahaemophilus* and *Veillonella* were most abundant in subgingival microbiota. Concordant results were observed in pregnant Chinese women [61]. During the pregnancy, a higher abundance of *Prevotella* species, *P. gingivalis*, and *F. nucleatum* was observed [62].

The composition of the oral microbiota was also compared between pregnant women suffering or not of gingivitis. Yang et al., in a pilot study, concluded that the gingivitis in pregnant women was not correlated with a shift in the overall composition or diversity of the subgingival microbiota [54]. The main phyla observed in the subgingival microbiota of both groups were *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria*, and *Spirochaetes*. However, they observed modification of several bacteria taxa in pregnant women suffering of gingivitis compared to healthy pregnant women. Particularly, 5 operational taxonomic units contained species known as periodontal or opportunistic pathogens. These unbalance between commensal bacteria and pathogenic bacteria is associated, the dysbiosis of the subgingival microbiota and with the apparition of gingivitis [64]. In 2014, Tellapragada et al. analyzed by PCR the subgingival plaque of pregnant women and demonstrated an association between gingivitis and the presence of *C. rectus*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *Parvimonas nigrescens* and *Treponema denticola* (*T. denticola*) [65].

After the delivery, the abundance of pathogenic species decreased was accompanied by simultaneous repopulation of healthy microbiome such as *Lautropis mirabilis* sp., *Rothia aerea*, *Granulicatella adiacens* and *SR1* sp [62]. These species have been reported to be dominating in the health-associated microbial communities in healthy subjects in previous studies [66]. Pregnancy-related transition to pathogenic microbiome and its restoration to health during the postpartum period could be a result of complex host-microbial interactions that may be taking place under the influence of hormonal and immunological factors [28]. In addition, pregnancy-induced perturbations in the oral cavity may disrupt the ecological balance maintained by interspecies interactions [10]. These may trigger the overgrowth of species with pathogenic potential and suppress the healthy microbiome [10].

#### 4.3. Periodontal Pathogens and Pre-Eclampsia

In pregnant women, the PD and more particularly, the presence of periodontal pathogens has been associated to adverse pregnancy outcomes such as pre-eclampsia [10,64,67,68]. Several meta-analyses concluded that maternal PD was an independent predictor of pre-eclampsia [69–74]. Three pathways could explain this association [12,64]. Firstly, periodontopathogen that are mobile bacteria could migrate, invade the epithelium, the connective tissue, reach the bloodstream and diffuse into the body. Thus, adhesion proteins expressed on the surface of the bacteria can bind to the placental cell receptors and trigger a downstream inflammatory response [75]. Secondly, inflammatory molecules produced in response to periodontopathogens could migrate through the blood stream. Finally, periodontopathogens can reach and colonize the vaginal microbiota through the gastrointestinal tract or during oro-genital contacts [10,64].

Pre-eclampsia is a placental dysfunction due to early angiogenic and inflammatory dysregulation. Clinically, it is characterized by the new appearance of hypertension, end organ dysfunction and potential proteinuria after 20 weeks of gestation. The consequences can be the maternal morbidity or adverse fetal outcomes such as intra-uterine growth restriction, preterm birth, placental abruption, fetal distress, and fetal death in utero [76]. Even if the real cause of pre-eclampsia is not elucidated, it appears that dysbiosis of the placental microbiota could be a key risk factor [77,78].

While in normotensive women, no bacteria could be detected by PCR in placental samples, 12.7% of samples from women with pre-eclampsia had bacteria. The bacteria identified included *Bacillus cereus*, *Escherichia*, *Listeria*, *Salmonella* (usually associated with gastrointestinal infection); *Anoxy bacillus* and *Klebsiella pneumonia* (usually associated with respiratory tract infections); and *Dialister*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, and *Variovorax* (usually

associated with periodontitis) [79]. The comparative metagenomic analysis on 320 placental specimens revealed that the placental microbiome was closely related to the supragingival plaque [78]. Concordant results were obtained by Barak et al. [80]. 50% of placenta samples from pregnant women suffering of pre-eclampsia had periodontopathogens such as *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *F. nucleatum*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *Tannerella forsythia*, and *T. denticola* (*Spirochaetes*) in the placentas of women with pre-eclampsia.

The presence of periodontopathogens that induce PD conduce to the increase of pro-inflammatory cytokines and thus the dysregulation of the normal immunological state during pregnancy [81]. Indeed, pregnant women suffering of PD presented a high level of plasma C-reactive protein that is the witness of systemic inflammation [54]. An increase of the level of pro-inflammatory cytokines in the peripheral circulation was also observed in case of PD [82]. In pre-eclamptic women with periodontitis, the presence of *P. gingivalis* and *P. intermedia* was associated with the increase of TLR-4 and NF- $\kappa$ B expression in the placenta [83].

In addition, during placental development, to ensure androgen signaling and epigenetic regulation of gene expression, the placenta utilizes histone lysine demethylases and androgen receptors [84]. Thus, disruption of androgens could be the cause of abnormal placental development. And since a study showed that *P. intermedia* and *P. gingivalis* can reduce testosterone to 5-alpha dihydrotestosterone (DHT) and induce DHT synthesis by fibroblasts [85] then these bacteria could interfere with androgen signaling and deregulate placental development.

Periodontopathogen could also be pathogens of the placenta bed. The favorable outcome of pregnancy is associated with uterine vascular changes with, in particular, the adequate remodeling of the uterine spiral arteries. Inappropriate remodeling of the myometrial segments of the uterine spiral arteries is termed defective deep placentation [86,87]. The defective deep placentation has been demonstrated in case of pre-eclampsia [87]. During the first trimester of pregnancy, extravillous trophoblasts form anchoring villi in order to attach the placenta to the decidua and the uterine wall which will allow the transmission of pathogens from mother to fetus [88]. The presence of *P. gingivalis* was detected in 70–92% of samples from the inner third of the placental bed - known as the decidua - of women with pre-eclampsia [89,90]. *P. gingivalis* was detected within the villous stroma or umbilical cord. Its presence in the umbilical cord was significantly associated with pre-eclampsia [91]. Several in vitro and in vivo studies realized in rat or primate' models indicate that *P. gingivalis* can impact the remodeling of the uterine spiral arteries [92–94].

#### 4.4. Oral Lifestyles as an Actor to Reduce the Incidence of Periodontal Pathogens and Periodontal Disease

Since periodontal bacteria and PD represent a risk of preeclampsia for the pregnant woman, it is therefore essential to implement a maintenance plan for women gradually to reduce the incidence of periodontal lesions and the resulting damage.

To fight against the dysbiosis of oral microbiota through the mechanical disruption of the bacterial plaque, the solution is the oral hygiene and the preventive dentistry [95]. To remove the subgingival microbiota, a professional oral hygiene therapy is required. However, the daily individual oral hygiene is indispensable to prevent the accumulation of microbiota and its dysbiosis [96,97]. In order to achieve this home management of bacterial plaque, the toothbrushes appear as indispensable tools. Toothbrushes can be manual but the mastery of brushing techniques is essential to have an optimal action against dental plaque. On the other hand, electric toothbrushes allow you to eliminate plaque without mastering the technique [98,99]. Moreover, the use of electric and sonic toothbrushes has demonstrated their efficacy to reduce the incidence of inflammation [100]. Within the framework of individual prophylaxis to disorganize the biofilm, it is necessary, in addition to a good brushing technique, to emphasize the importance of managing the interdental space. Toothbrushing alone is insufficient because it does not allow to act on the interdental biofilm which even in young clinically healthy subjects contains periodontopathogenic and cariogenic bacteria [101,102]. Interdental cleaning aids such as dental floss, interdental



brushes (IDB) or toothpicks should be included in the oral hygiene routine to control the interdental microbiota and prevent dysbiosis. Clinical studies have highlighted the effectiveness of flossing [103,104]. The use of IDBs has also shown to be effective in restoring interdental microbiota symbiosis [105] and controlling gingival inflammation [106]. IDBs have been shown to be more effective than flossing in managing gingivitis [107,108].

The control of the oral microbiota can also be managed through a chemical action by using toothpastes or mouthwashes. Indeed, they contain molecules that can have antibacterial and anti-inflammatory activities [109]. The oral care cosmetics containing silver, gold, zinc oxide, titanium dioxide, copper oxide . . . act against the plaque accumulation and the gingivitis [109]. Herbal oral care products were also effective in the control of plaque and gingivitis [110].

The rigorous control of supragingival or even subgingival bacterial plaque is the central element of periodontal therapy and the best means of prevention to date. Mouthwashes based on Chlorhexidine have been developed for their antibacterial action [109]. However, their effectiveness in reducing plaque, inflammation and gingival bleeding is still debated, especially after scaling and root planning interventions, such as antimicrobial strategies. As an alternative to the use of Chlorhexidine in mouthwash, which has adverse effects, probiotics represent a significant advance in the prevention and care of periodontitis [111]. Also, some probiotics are thought to have a function in the maintenance of periodontal health and the treatment of PD [112]. Probiotic medicine is based on the concept of a normal and healthy microflora [113]. Oral administration of *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus salivarius* and *Lactobacillus brevis* had a positive impact on the clinical signs of PD and reduced the levels of major periodontal pathogens [114]. However, the benefits were maintained only with continuous probiotic administration. In this sense, new probiotic formulations recently marketed in toothpaste and chewing gum are of considerable interest. Recently commercialized, the combination of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* in an experimental toothpaste tested could have a synergistic effect [111].

## 5. Conclusions

Although the main limitation of this study is the diversity of the populations included (age, duration of gestation, number of pregnancies...), this review allows to conclude that fluctuating progesterone and estrogen levels and the modification of the immune response during pregnancy impact the subgingival microbiota and contribute to increase the risk of apparition of PD. Moreover, the PD and more particularly, the periodontal pathogens increase the risk of pre-eclampsia.

**Supplementary Materials:** The following are available online at <https://www.mdpi.com/article/10.3390/ijerph18137194/s1>, Table S1: Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR) Checklist, Table S2: Characteristics of included studies.

**Author Contributions:** Conceptualization, D.B. and F.C.; writing—original draft preparation, D.B., F.C., J.G. and A.K.; writing—review and editing, D.B., F.C., J.G. and A.K., N.M. and S.V. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research received no external funding.

**Institutional Review Board Statement:** Not applicable.

**Informed Consent Statement:** Not applicable.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References

1. Amir, M.; Brown, J.A.; Rager, S.L.; Sanidad, K.Z.; Ananthanarayanan, A.; Zeng, M.Y. Maternal Microbiome and Infections in Pregnancy. *Microorganisms* **2020**, *8*, 1996. [CrossRef] [PubMed]
2. Edwards, S.M.; Cunningham, S.A.; Dunlop, A.L.; Corwin, E.J. The Maternal Gut Microbiome during Pregnancy. *Mcn Am. J. Matern. Child. Nurs* **2017**, *42*, 310–317. [CrossRef] [PubMed]

3. Prince, A.L.; Chu, D.M.; Seferovic, M.D.; Antony, K.M.; Ma, J.; Aagaard, K.M. The Perinatal Microbiome and Pregnancy: Moving Beyond the Vaginal Microbiome. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* **2015**, *5*. [CrossRef]
4. Magee, L.A.; von Dadelszen, P. State-of-the-Art Diagnosis and Treatment of Hypertension in Pregnancy. *Mayo. Clin. Proc.* **2018**, *93*, 1664–1677. [CrossRef]
5. ACOG. Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obs. Gynecol.* **2019**, *133*, 1. [CrossRef]
6. Magee, L.A.; Sharma, S.; Nathan, H.L.; Adetoro, O.O.; Bellad, M.B.; Goudar, S.; Macuacua, S.E.; Mallapur, A.; Qureshi, R.; Sevens, E.; et al. The Incidence of Pregnancy Hypertension in India, Pakistan, Mozambique, and Nigeria: A Prospective Population-Level Analysis. *PLoS Med.* **2019**, *16*, e1002783. [CrossRef] [PubMed]
7. Uzan, J.; Carbonnel, M.; Piconne, O.; Asmar, R.; Ayoubi, J.-M. Pre-Eclampsia: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *Vasc. Health Risk Manag.* **2011**, *7*, 467–474. [CrossRef] [PubMed]
8. Braunthal, S.; Brateanu, A. Hypertension in Pregnancy: Pathophysiology and Treatment. *Sage Open Med.* **2019**, *7*. [CrossRef] [PubMed]
9. McElwain, C.J.; Tuboly, E.; McCarthy, F.P.; McCarthy, C.M. Mechanisms of Endothelial Dysfunction in Pre-Eclampsia and Gestational Diabetes Mellitus: Windows into Future Cardiometabolic Health? *Front. Endocrinol. (Lausanne)* **2020**, *11*. [CrossRef] [PubMed]
10. Saadaoui, M.; Singh, P.; Al Khodor, S. Oral Microbiome and Pregnancy: A Bidirectional Relationship. *J. Reprod. Immunol.* **2021**, *145*, 103293. [CrossRef]
11. Jepsen, S.; Caton, J.G.; Albandar, J.M.; Bissada, N.F.; Bouchard, P.; Cortellini, P.; Demirel, K.; de Sanctis, M.; Ercoli, C.; Fan, J.; et al. Periodontal Manifestations of Systemic Diseases and Developmental and Acquired Conditions: Consensus Report of Workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J. Periodontol.* **2018**, *89* (Suppl. 1), S237–S248. [CrossRef]
12. Bourgeois, D.; Inquimbert, C.; Ottolenghi, L.; Carrouel, F. Periodontal Pathogens as Risk Factors of Cardiovascular Diseases, Diabetes, Rheumatoid Arthritis, Cancer, and Chronic Obstructive Pulmonary Disease—Is There Cause for Consideration? *Microorganisms* **2019**, *7*, 424. [CrossRef]
13. Gómez, L.A.; De Avila, J.; Castillo, D.M.; Montenegro, D.A.; Trujillo, T.G.; Suárez, L.J.; Lafaurie, G.I. Porphyromonas Gingivalis Placental Atopobiosis and Inflammatory Responses in Women With Adverse Pregnancy Outcomes. *Front. Microbiol.* **2020**, *11*, 591626. [CrossRef]
14. Hajishengallis, G.; Darveau, R.P.; Curtis, M.A. The Keystone-Pathogen Hypothesis. *Nat. Rev. Microbiol.* **2012**, *10*, 717–725. [CrossRef]
15. Radaic, A.; Kapila, Y.L. The Oralome and Its Dysbiosis: New Insights into Oral Microbiome-Host Interactions. *Comput. Struct. Biotechnol. J.* **2021**, *19*, 1335–1360. [CrossRef]
16. Horliana, A.C.R.T.; Chambrone, L.; Foz, A.M.; Artese, H.P.C.; Rabelo, M.D.S.; Pannuti, C.M.; Romito, G.A. Dissemination of Periodontal Pathogens in the Bloodstream after Periodontal Procedures: A Systematic Review. *PLoS ONE* **2014**, *9*. [CrossRef] [PubMed]
17. Sucharew, H.; Macaluso, M. Progress Notes: Methods for Research Evidence Synthesis: The Scoping Review Approach. *J. Hosp. Med.* **2019**, *14*, 416–418. [CrossRef] [PubMed]
18. Arksey, H.; O'Malley, L. Scoping Studies: Towards a Methodological Framework. *Int. J. Soc. Res. Methodol.* **2005**, *8*, 19–32. [CrossRef]
19. Tricco, A.C.; Lillie, E.; Zarin, W.; O'Brien, K.K.; Colquhoun, H.; Levac, D.; Moher, D.; Peters, M.D.J.; Horsley, T.; Weeks, L.; et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann. Intern. Med.* **2018**, *169*, 467–473. [CrossRef]
20. Munn, Z.; Peters, M.D.J.; Stern, C.; Tufanaru, C.; McArthur, A.; Aromataris, E. Systematic Review or Scoping Review? Guidance for Authors When Choosing between a Systematic or Scoping Review Approach. *BMC Med. Res. Methodol.* **2018**, *18*. [CrossRef]
21. Burns, P.B.; Rohrich, R.J.; Chung, K.C. The Levels of Evidence and Their Role in Evidence-Based Medicine. *Plast. Reconstr. Surg.* **2011**, *128*, 305–310. [CrossRef]
22. What Is GRADE? | BMJ Best Practice. Available online: <https://bestpractice.bmj.com/info/toolkit/learn-ebm/what-is-grade/> (accessed on 5 June 2021).
23. Balshem, H.; Helfand, M.; Schünemann, H.J.; Oxman, A.D.; Kunz, R.; Brozek, J.; Vist, G.E.; Falck-Ytter, Y.; Meerpohl, J.; Norris, S.; et al. GRADE Guidelines: 3. Rating the Quality of Evidence. *J. Clin. Epidemiol.* **2011**, *64*, 401–406. [CrossRef] [PubMed]
24. Figuero, E.; Carrillo-de-Albornoz, A.; Martín, C.; Tobías, A.; Herrera, D. Effect of Pregnancy on Gingival Inflammation in Systemically Healthy Women: A Systematic Review. *J. Clin. Periodontol.* **2013**, *40*, 457–473. [CrossRef] [PubMed]
25. Cristi, M.C.; Gambacorta, V.; Di Giovanni, A.; Pindozi, S.; Tassi, L.; Daniele, P.; Ricci, G. Increased Epulis Gravidarum Prevalence in Women with Both Nasal and Oral Symptoms—Openventio Publishers. *Otolaryngol. Open J.* **2019**, *1*, 18–21. [CrossRef]
26. Figueiredo, M.G.O.P.; Takita, S.Y.; Dourado, B.M.R.; Mendes, H.D.S.; Terakado, E.O.; Nunes, H.R.D.C.; da Fonseca, C.R.B. Periodontal Disease: Repercussions in Pregnant Woman and Newborn Health—A Cohort Study. *PLoS ONE* **2019**, *14*. [CrossRef] [PubMed]
27. Onigbinde, O.; Sorunke, M.; Braimoh, M.; Adeniyi, A. Periodontal Status and Some Variables among Pregnant Women in a Nigeria Tertiary Institution. *Ann. Med. Health Sci. Res.* **2014**, *4*, 852–857. [CrossRef]
28. Wu, M.; Chen, S.-W.; Jiang, S.-Y. Relationship between Gingival Inflammation and Pregnancy. *Mediat. Inflamm.* **2015**, *2015*, 623427. [CrossRef]
29. Preethi, R.; Ramamurthy, J. Pregnancy Gingivitis. *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci.* **2015**, *6*, 7–10.
30. Medina-Leyte, D.J.; Domínguez-Pérez, M.; Mercado, I.; Villarreal-Molina, M.T.; Jacobo-Albavera, L. Use of Human Umbilical Vein Endothelial Cells (HUVEC) as a Model to Study Cardiovascular Disease: A Review. *Appl. Sci.* **2020**, *10*, 938. [CrossRef]
31. Yunita Sari, E.; Saddki, N.; Yusoff, A. Association between Perceived Oral Symptoms and Presence of Clinically Diagnosed Oral Diseases in a Sample of Pregnant Women in Malaysia. *Int. J. Env. Res. Public Health* **2020**, *17*, 7337. [CrossRef]

32. da Silva, F.G.; Pola, N.M.; Casarin, M.; Silva, C.F.E.; Muniz, F.W.M.G. Association between Clinical Measures of Gingival Inflammation and Obesity in Adults: Systematic Review and Meta-Analyses. *Clin. Oral Investig.* **2021**. [\[CrossRef\]](#)
33. Gonçalves, T.E.D.; Zimmermann, G.S.; Figueiredo, L.C.; Souza, M.D.C.; da Cruz, D.F.; Bastos, M.F.; da Silva, H.D.P.; Duarte, P.M. Local and Serum Levels of Adipokines in Patients with Obesity after Periodontal Therapy: One-Year Follow-Up. *J. Clin. Periodontol.* **2015**, *42*, 431–439. [\[CrossRef\]](#)
34. Silva de Araujo Figueiredo, C.; Gonçalves Carvalho Rosalem, C.; Costa Cantanhede, A.L.; Abreu Fonseca Thomaz, É.B.; Fontoura Nogueira da Cruz, M.C. Systemic Alterations and Their Oral Manifestations in Pregnant Women. *J. Obs. Gynaecol. Res.* **2017**, *43*, 16–22. [\[CrossRef\]](#)
35. Donos, N. The Periodontal Pocket. *Periodontol.* **2000** **2018**, *76*, 7–15. [\[CrossRef\]](#)
36. González-Jaranay, M.; Téllez, L.; Roa-López, A.; Gómez-Moreno, G.; Moreu, G. Periodontal Status during Pregnancy and Postpartum. *PLoS ONE* **2017**, *12*. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
37. Foratori-Junior, G.A.; Jesuino, B.G.; Caracho, R.A.; Orenha, E.S.; Groppo, F.C.; Sales-Peres, S.H.d.C. Association between Excessive Maternal Weight, Periodontitis during the Third Trimester of Pregnancy, and Infants' Health at Birth. *J. Appl. Oral Sci.* **2020**, *28*, e20190351. [\[CrossRef\]](#)
38. Lain, K.Y.; Catalano, P.M. Metabolic Changes in Pregnancy. *Clin. Obs. Gynecol.* **2007**, *50*, 938–948. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
39. Wang, Q.; Würtz, P.; Auro, K.; Mäkinen, V.-P.; Kangas, A.J.; Soininen, P.; Tiainen, M.; Tynkkynen, T.; Jokelainen, J.; Santalahti, K.; et al. Metabolic Profiling of Pregnancy: Cross-Sectional and Longitudinal Evidence. *BMC Med.* **2016**, *14*, 205. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
40. Machado, F.C.; Cesar, D.E.; Assis, A.V.D.A.; Diniz, C.G.; Ribeiro, R.A. Detection and Enumeration of Periodontopathogenic Bacteria in Subgingival Biofilm of Pregnant Women. *Braz. Oral Res.* **2012**, *26*, 443–449. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
41. de Souza Massoni, R.S.; Aranha, A.M.F.; Matos, F.Z.; Guedes, O.A.; Borges, Á.H.; Miotto, M.; Porto, A.N. Correlation of Periodontal and Microbiological Evaluations, with Serum Levels of Estradiol and Progesterone, during Different Trimesters of Gestation. *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 11762. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
42. Gürsoy, M.; Gürsoy, U.K.; Liukkonen, A.; Kauko, T.; Penkkala, S.; Könönen, E. Salivary Antimicrobial Defensins in Pregnancy. *J. Clin. Periodontol.* **2016**, *43*, 807–815. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
43. Preshaw, P.M. Oral Contraceptives and the Periodontium. *Periodontology* **2013**, *61*, 125–159. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
44. Tang, Z.-R.; Zhang, R.; Lian, Z.-X.; Deng, S.-L.; Yu, K. Estrogen-Receptor Expression and Function in Female Reproductive Disease. *Cells* **2019**, *8*, 1123. [\[CrossRef\]](#)
45. Zheng, Y.; Murphy, L.C. Regulation of Steroid Hormone Receptors and Coregulators during the Cell Cycle Highlights Potential Novel Function in Addition to Roles as Transcription Factors. *Nucl. Recept. Signal.* **2016**, *14*, e001. [\[CrossRef\]](#)
46. Wu, M.; Chen, S.-W.; Su, W.-L.; Zhu, H.-Y.; Ouyang, S.-Y.; Cao, Y.-T.; Jiang, S.-Y. Sex Hormones Enhance Gingival Inflammation without Affecting IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  in Periodontally Healthy Women during Pregnancy. *Mediat. Inflamm.* **2016**, *2016*. [\[CrossRef\]](#)
47. Abu-Raya, B.; Michalski, C.; Sadarangani, M.; Lavoie, P.M. Maternal Immunological Adaptation during Normal Pregnancy. *Front. Immunol.* **2020**, *11*, 575197. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
48. Markou, E.; Eleana, B.; Lazaros, T.; Antonios, K. The Influence of Sex Steroid Hormones on Gingiva of Women. *Open Dent. J.* **2009**, *3*, 114–119. [\[CrossRef\]](#)
49. Carbonne, B.; Dallot, E.; Haddad, B.; Ferré, F.; Cabrol, D. Effects of Progesterone on Prostaglandin E(2)-Induced Changes in Glycosaminoglycan Synthesis by Human Cervical Fibroblasts in Culture. *Mol. Hum. Reprod.* **2000**, *6*, 661–664. [\[CrossRef\]](#)
50. Jafri, Z.; Bhardwaj, A.; Sawai, M.; Sultan, N. Influence of Female Sex Hormones on Periodontium: A Case Series. *J. Nat. Sci. Biol. Med.* **2015**, *6*, S146–149. [\[CrossRef\]](#)
51. Mascarenhas, P.; Gapski, R.; Al-Shammari, K.; Wang, H.-L. Influence of Sex Hormones on the Periodontium. *J. Clin. Periodontol.* **2003**, *30*, 671–681. [\[CrossRef\]](#)
52. Mor, G.; Aldo, P.; Alvero, A.B. The Unique Immunological and Microbial Aspects of Pregnancy. *Nat. Rev. Immunol.* **2017**, *17*, 469–482. [\[CrossRef\]](#)
53. Challis, J.R.; Lockwood, C.J.; Myatt, L.; Norman, J.E.; Strauss, J.F.; Petraglia, F. Inflammation and Pregnancy. *Reprod. Sci.* **2009**, *16*, 206–215. [\[CrossRef\]](#)
54. Yang, I.; Knight, A.K.; Dunlop, A.L.; Corwin, E.J. Characterizing the Subgingival Microbiome of Pregnant African American Women. *J. Obs. Gynecol Neonatal. Nurs.* **2019**, *48*, 140–152. [\[CrossRef\]](#)
55. Zoller, A.L.; Kersh, G.J. Estrogen Induces Thymic Atrophy by Eliminating Early Thymic Progenitors and Inhibiting Proliferation of Beta-Selected Thymocytes. *J. Immunol.* **2006**, *176*, 7371–7378. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
56. Kanda, N.; Tamaki, K. Estrogen Enhances Immunoglobulin Production by Human PBMCs. *J. Allergy Clin. Immunol.* **1999**, *103*, 282–288. [\[CrossRef\]](#)
57. Gürsoy, M.; Zeidán-Chuliá, F.; Könönen, E.; Moreira, J.C.F.; Liukkonen, J.; Sorsa, T.; Gürsoy, U.K. Pregnancy-Induced Gingivitis and OMICS in Dentistry: In Silico Modeling and in Vivo Prospective Validation of Estradiol-Modulated Inflammatory Biomarkers. *OMICS* **2014**, *18*, 582–590. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
58. Borgo, P.V.; Rodrigues, V.A.A.; Feitosa, A.C.R.; Xavier, K.C.B.; Avila-Campos, M.J. Association between Periodontal Condition and Subgingival Microbiota in Women during Pregnancy: A Longitudinal Study. *J. Appl. Oral Sci.* **2014**, *22*, 528–533. [\[CrossRef\]](#)
59. Nuriel-Ohayon, M.; Neuman, H.; Koren, O. Microbial Changes during Pregnancy, Birth, and Infancy. *Front. Microbiol.* **2016**, *7*, 1031. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

60. Fujiwara, N.; Tsuruda, K.; Iwamoto, Y.; Kato, F.; Odaki, T.; Yamane, N.; Hori, Y.; Harashima, Y.; Sakoda, A.; Tagaya, A.; et al. Significant Increase of Oral Bacteria in the Early Pregnancy Period in Japanese Women. *J. Investig. Clin. Dent.* **2017**, *8*. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
61. Lin, W.; Jiang, W.; Hu, X.; Gao, L.; Ai, D.; Pan, H.; Niu, C.; Yuan, K.; Zhou, X.; Xu, C.; et al. Ecological Shifts of Supragingival Microbiota in Association with Pregnancy. *Front. Cell Infect. Microbiol.* **2018**, *8*. [[CrossRef](#)]
62. Balan, P.; Chong, Y.S.; Umashankar, S.; Swarup, S.; Loke, W.M.; Lopez, V.; He, H.G.; Seneviratne, C.J. Keystone Species in Pregnancy Gingivitis: A Snapshot of Oral Microbiome during Pregnancy and Postpartum Period. *Front. Microbiol.* **2018**, *9*. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
63. DiGiulio, D.B.; Callahan, B.J.; McMurdie, P.J.; Costello, E.K.; Lyell, D.J.; Robaczewska, A.; Sun, C.L.; Goltsman, D.S.A.; Wong, R.J.; Shaw, G.; et al. Temporal and Spatial Variation of the Human Microbiota during Pregnancy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2015**, *112*, 11060–11065. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
64. Cobb, C.M.; Kelly, P.J.; Williams, K.B.; Babbar, S.; Angolkar, M.; Derman, R.J. The Oral Microbiome and Adverse Pregnancy Outcomes. *Int. J. Womens Health* **2017**, *9*, 551–559. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
65. Tellapragada, C.; Eshwara, V.K.; Acharya, S.; Bhat, P.; Kamath, A.; Vishwanath, S.; Mukhopadhyay, C. Prevalence of Clinical Periodontitis and Putative Periodontal Pathogens among South Indian Pregnant Women. *Int. J. Microbiol.* **2014**, *2014*, 420149. [[CrossRef](#)]
66. Abusleme, L.; Dupuy, A.K.; Dutzan, N.; Silva, N.; Bureson, J.A.; Strausbaugh, L.D.; Gamonal, J.; Diaz, P.I. The Subgingival Microbiome in Health and Periodontitis and Its Relationship with Community Biomass and Inflammation. *ISME J.* **2013**, *7*, 1016–1025. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
67. Wei, B.-J.; Chen, Y.-J.; Yu, L.; Wu, B. Periodontal Disease and Risk of Preeclampsia: A Meta-Analysis of Observational Studies. *PLoS ONE* **2013**, *8*, e70901. [[CrossRef](#)]
68. Fischer, L.A.; Demerath, E.; Bittner-Eddy, P.; Costalonga, M. Placental Colonization with Periodontal Pathogens: The Potential Missing Link. *Am. J. Obs. Gynecol.* **2019**, *221*, 383–392.e3. [[CrossRef](#)]
69. Konopka, T.; Zakrzewska, A. Periodontitis and Risk for Preeclampsia - a Systematic Review. *Ginekol. Pol.* **2020**, *91*, 158–164. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
70. Daalderop, L.A.; Wieland, B.V.; Tomsin, K.; Reyes, L.; Kramer, B.W.; Vanterpool, S.F.; Been, J.V. Periodontal Disease and Pregnancy Outcomes: Overview of Systematic Reviews. *JDR Clin. Trans. Res.* **2018**, *3*, 10–27. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
71. Matevosyan, N.R. Periodontal Disease and Perinatal Outcomes. *Arch. Gynecol. Obs.* **2011**, *283*, 675–686. [[CrossRef](#)]
72. Sgolastra, F.; Petrucci, A.; Severino, M.; Gatto, R.; Monaco, A. Relationship between Periodontitis and Pre-Eclampsia: A Meta-Analysis. *PLoS ONE* **2013**, *8*, e71387. [[CrossRef](#)]
73. Desai, K.; Desai, P.; Duseja, S.; Kumar, S.; Mahendra, J.; Duseja, S. Significance of Maternal Periodontal Health in Preeclampsia. *J. Int. Soc. Prev. Community Dent.* **2015**, *5*, 103–107. [[CrossRef](#)]
74. Huang, X.; Wang, J.; Liu, J.; Hua, L.; Zhang, D.; Hu, T.; Ge, Z.-L. Maternal Periodontal Disease and Risk of Preeclampsia: A Meta-Analysis. *J. Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci.* **2014**, *34*, 729–735. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
75. Popova, C.; Dosseva-Panova, V.; Panov, V. Microbiology of Periodontal Diseases. A Review. *Biotechnol. Biotechnol. Equip.* **2013**, *27*, 3754–3759. [[CrossRef](#)]
76. Fox, R.; Kitt, J.; Leeson, P.; Aye, C.Y.L.; Lewandowski, A.J. Preeclampsia: Risk Factors, Diagnosis, Management, and the Cardiovascular Impact on the Offspring. *J. Clin. Med.* **2019**, *8*, 1625. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
77. Beckers, K.F.; Sones, J.L. Maternal Microbiome and the Hypertensive Disorder of Pregnancy, Preeclampsia. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **2020**, *318*, H1–H10. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
78. Aagaard, K.; Ma, J.; Antony, K.M.; Ganu, R.; Petrosino, J.; Versalovic, J. The Placenta Harbors a Unique Microbiome. *Sci. Transl. Med.* **2014**, *6*, 237ra65. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
79. Amarasekara, R.; Jayasekara, R.W.; Senanayake, H.; Dissanayake, V.H.W. Microbiome of the Placenta in Pre-Eclampsia Supports the Role of Bacteria in the Multifactorial Cause of Pre-Eclampsia. *J. Obs. Gynaecol. Res.* **2015**, *41*, 662–669. [[CrossRef](#)]
80. Barak, S.; Oettinger-Barak, O.; Machtei, E.E.; Sprecher, H.; Ohel, G. Evidence of Periopathogenic Microorganisms in Placentas of Women with Preeclampsia. *J. Periodontol.* **2007**, *78*, 670–676. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
81. Han, Y.W. Oral Health and Adverse Pregnancy Outcomes—What's Next? *J. Dent. Res.* **2011**, *90*, 289–293. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
82. Andrukhov, O.; Ulm, C.; Reischl, H.; Nguyen, P.Q.; Matejka, M.; Rausch-Fan, X. Serum Cytokine Levels in Periodontitis Patients in Relation to the Bacterial Load. *J. Periodontol.* **2011**, *82*, 885–892. [[CrossRef](#)]
83. Parthiban, P.S.; Mahendra, J.; Logaranjani, A.; Shanmugam, S.; Balakrishnan, A.; Junaid, M.; Namasivayam, A. Association between Specific Periodontal Pathogens, Toll-like Receptor-4, and Nuclear Factor-KB Expression in Placental Tissues of Pre-Eclamptic Women with Periodontitis. *J. Investig. Clin. Dent.* **2018**, *9*. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
84. Cleys, E.R.; Halleran, J.L.; Enriquez, V.A.; da Silveira, J.C.; West, R.C.; Winger, Q.A.; Anthony, R.V.; Bruemmer, J.E.; Clay, C.M.; Bouma, G.J. Androgen Receptor and Histone Lysine Demethylases in Ovine Placenta. *PLoS ONE* **2015**, *10*, e0117472. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
85. Soory, M. Bacterial Steroidogenesis by Periodontal Pathogens and the Effect of Bacterial Enzymes on Steroid Conversions by Human Gingival Fibroblasts in Culture. *J. Periodontal Res.* **1995**, *30*, 124–131. [[CrossRef](#)]
86. Khong, Y.; Brosens, I. Defective Deep Placentation. *Best Pr. Res. Clin. Obs. Gynaecol.* **2011**, *25*, 301–311. [[CrossRef](#)]
87. Brosens, I.; Pijnenborg, R.; Vercruyse, L.; Romero, R. The “Great Obstetrical Syndromes” Are Associated with Disorders of Deep Placentation. *Am. J. Obs. Gynecol.* **2011**, *204*, 193–201. [[CrossRef](#)]

88. Vigliani, M.B.; Bakardjiev, A.I. Intracellular Organisms as Placental Invaders. *Fetal. Matern. Med. Rev.* **2014**, *25*, 332–338. [\[CrossRef\]](#)
89. Chaparro, A.; Blanlot, C.; Ramirez, V.; Sanz, A.; Quintero, A.; Inostroza, C.; Bittner, M.; Navarro, M.; Illanes, S.E. Porphyromonas Gingivalis, Treponema Denticola and Toll-like Receptor 2 Are Associated with Hypertensive Disorders in Placental Tissue: A Case-Control Study. *J. Periodontol. Res.* **2013**, *48*, 802–809. [\[CrossRef\]](#)
90. Swati, P.; Ambika Devi, K.; Thomas, B.; Vahab, S.A.; Kapaettu, S.; Kushtagi, P. Simultaneous Detection of Periodontal Pathogens in Subgingival Sulfate and Placenta of Women with Hypertension in Pregnancy. *Arch. Gynecol. Obs.* **2012**, *285*, 613–619. [\[CrossRef\]](#)
91. Vanterpool, S.F.; Been, J.V.; Houben, M.L.; Nikkels, P.G.J.; De Krijger, R.R.; Zimmermann, L.J.I.; Kramer, B.W.; Progulsk-Fox, A.; Reyes, L. Porphyromonas Gingivalis within Placental Villous Mesenchyme and Umbilical Cord Stroma Is Associated with Adverse Pregnancy Outcome. *PLoS ONE* **2016**, *11*, e0146157. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
92. Reyes, L.; Phillips, P.; Wolfe, B.; Golos, T.G.; Walkenhorst, M.; Progulsk-Fox, A.; Brown, M. Porphyromonas Gingivalis and Adverse Pregnancy Outcome. *J. Oral Microbiol.* **2018**, *10*, 1374153. [\[CrossRef\]](#)
93. Golic, M.; Haase, N.; Herse, F.; Wehner, A.; Verduyck, L.; Pijnenborg, R.; Balogh, A.; Saether, P.C.; Dissen, E.; Luft, F.C.; et al. Natural Killer Cell Reduction and Uteroplacental Vasculopathy. *Hypertension* **2016**, *68*, 964–973. [\[CrossRef\]](#)
94. Tavarna, T.; Phillips, P.L.; Wu, X.-J.; Reyes, L. Fetal Growth Restriction Is a Host Specific Response to Infection with an Impaired Spiral Artery Remodeling-Inducing Strain of Porphyromonas Gingivalis. *Sci. Rep.* **2020**, *10*, 14606. [\[CrossRef\]](#)
95. Axelsson, P.; Nyström, B.; Lindhe, J. The Long-Term Effect of a Plaque Control Program on Tooth Mortality, Caries and Periodontal Disease in Adults. Results after 30 Years of Maintenance. *J. Clin. Periodontol.* **2004**, *31*, 749–757. [\[CrossRef\]](#)
96. Chapple, I.L.C.; Van der Weijden, F.; Doerfer, C.; Herrera, D.; Shapira, L.; Polak, D.; Madianos, P.; Louropoulou, A.; Machtei, E.; Donos, N.; et al. Primary Prevention of Periodontitis: Managing Gingivitis. *J. Clin. Periodontol.* **2015**, *42* (Suppl. 16), S71–76. [\[CrossRef\]](#)
97. Haffajee, A.D.; Thompson, M.; Torresyap, G.; Guerrero, D.; Socransky, S.S. Efficacy of Manual and Powered Toothbrushes (I). Effect on Clinical Parameters. *J. Clin. Periodontol.* **2001**, *28*, 937–946. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
98. Dörfer, C.E.; Staehle, H.J.; Wolff, D. Three-Year Randomized Study of Manual and Power Toothbrush Effects on Pre-Existing Gingival Recession. *J. Clin. Periodontol.* **2016**, *43*, 512–519. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
99. Pitchika, V.; Pink, C.; Völzke, H.; Welk, A.; Kocher, T.; Holtfreter, B. Long-Term Impact of Powered Toothbrush on Oral Health: 11-Year Cohort Study. *J. Clin. Periodontol.* **2019**, *46*, 713–722. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
100. Preda, C.; Butera, A.; Pelle, S.; Pautasso, E.; Chiesa, A.; Esposito, F.; Oldoini, G.; Scribante, A.; Genovesi, A.M.; Cosola, S. The Efficacy of Powered Oscillating Heads vs. Powered Sonic Action Heads Toothbrushes to Maintain Periodontal and Peri-Implant Health: A Narrative Review. *Int. J. Env. Res. Public Health* **2021**, *18*, 1468. [\[CrossRef\]](#)
101. Carrouel, F.; Viennot, S.; Santamaria, J.; Veber, P.; Bourgeois, D. Quantitative Molecular Detection of 19 Major Pathogens in the Interdental Biofilm of Periodontally Healthy Young Adults. *Front. Microbiol.* **2016**, *7*. [\[CrossRef\]](#)
102. Bourgeois, D.; David, A.; Inquimbert, C.; Tramini, P.; Molinari, N.; Carrouel, F. Quantification of Carious Pathogens in the Interdental Microbiota of Young Caries-Free Adults. *PLoS ONE* **2017**, *12*, e0185804. [\[CrossRef\]](#)
103. Mwatha, A.; Olson, M.; Souza, S.; Ward, M.; Jenkins, W.; Amini, P.; Gallob, J.; Fafard, T. Gingival Health and Plaque Regrowth Response Following a Four-Week Interdental Hygiene Intervention. *J. Clin. Dent.* **2017**, *28*, A36–A44. [\[PubMed\]](#)
104. Graziani, F.; Palazzolo, A.; Gennai, S.; Karapetsa, D.; Giuca, M.R.; Cej, S.; Filice, N.; Petrini, M.; Nisi, M. Interdental Plaque Reduction after Use of Different Devices in Young Subjects with Intact Papilla: A Randomized Clinical Trial. *Int. J. Dent. Hyg.* **2018**, *16*, 389–396. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
105. Bourgeois, D.; Bravo, M.; Llodra, J.-C.; Inquimbert, C.; Viennot, S.; Dussart, C.; Carrouel, F. Calibrated Interdental Brushing for the Prevention of Periodontal Pathogens Infection in Young Adults—A Randomized Controlled Clinical Trial. *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 15127. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
106. Bourgeois, D.; Saliassi, I.; Llodra, J.C.; Bravo, M.; Viennot, S.; Carrouel, F. Efficacy of Interdental Calibrated Brushes on Bleeding Reduction in Adults: A 3-Month Randomized Controlled Clinical Trial. *Eur. J. Oral Sci.* **2016**, *124*, 566–571. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
107. Kotsakis, G.A.; Lian, Q.; Ioannou, A.L.; Michalowicz, B.S.; John, M.T.; Chu, H. A Network Meta-Analysis of Interproximal Oral Hygiene Methods in the Reduction of Clinical Indices of Inflammation. *J. Periodontol.* **2018**, *89*, 558–570. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
108. Sälzer, S.; Slot, D.E.; Van der Weijden, F.A.; Dörfer, C.E. Efficacy of Inter-Dental Mechanical Plaque Control in Managing Gingivitis—A Meta-Review. *J. Clin. Periodontol.* **2015**, *42* (Suppl. 16), S92–S105. [\[CrossRef\]](#)
109. Carrouel, F.; Viennot, S.; Ottolenghi, L.; Gaillard, C.; Bourgeois, D. Nanoparticles as Anti-Microbial, Anti-Inflammatory, and Remineralizing Agents in Oral Care Cosmetics: A Review of the Current Situation. *Nanomaterials (Basel)* **2020**, *10*, 140. [\[CrossRef\]](#)
110. Hosadurga, R.; Boloor, V.A.; Rao, S.N.; MeghRani, N. Effectiveness of Two Different Herbal Toothpaste Formulations in the Reduction of Plaque and Gingival Inflammation in Patients with Established Gingivitis - A Randomized Controlled Trial. *J. Tradit. Complement. Med.* **2018**, *8*, 113–119. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
111. Butera, A.; Gallo, S.; Maiorani, C.; Molino, D.; Chiesa, A.; Preda, C.; Esposito, F.; Scribante, A. Probiotic Alternative to Chlorhexidine in Periodontal Therapy: Evaluation of Clinical and Microbiological Parameters. *Microorganisms* **2020**, *9*, 69. [\[CrossRef\]](#)
112. Martinon, P.; Fraticelli, L.; Giboreau, A.; Dussart, C.; Bourgeois, D.; Carrouel, F. Nutrition as a Key Modifiable Factor for Periodontitis and Main Chronic Diseases. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 197. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
113. Isolauri, E.; Kirjavainen, P.V.; Salminen, S. Probiotics: A Role in the Treatment of Intestinal Infection and Inflammation? *Gut* **2002**, *50* (Suppl. 3), III54–III59. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

114. Matsubara, V.H.; Bandara, H.M.H.N.; Ishikawa, K.H.; Mayer, M.P.A.; Samaranayake, L.P. The Role of Probiotic Bacteria in Managing Periodontal Disease: A Systematic Review. *Expert Rev. Anti Infect.* **2016**, *14*, 643–655. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

## 1.2. Nécessité d'implémenter des mesures de prophylaxie orale individuelle chez les femmes enceintes à haut risque de pré-éclampsie

Le protocole de recherche « Effect of oral prophylactic measures on the occurrence of pre-eclampsia (OP-PE) in high-risk pregnant women: A cluster-randomized controlled trial » a été publié le 05 septembre 2021 dans la revue “*Methods and protocols*” (IF=2.4).

Article 2
<p>« Effect of oral prophylactic measures on the occurrence of pre-eclampsia (OP-PE) in high-risk pregnant women: A cluster-randomized controlled trial » <i>Methods and Protocols. 2021; 4(3):61.</i> <a href="http://dx.doi.org/10.3390/mps4030061">http://dx.doi.org/10.3390/mps4030061</a></p>
<p>Auteurs : Aida Kanoute, Jocelyne Gare, Nicolas Meda, Stephane Viennot, Paul Tramini, Laurie Fraticelli, Florence Carrouel, Denis Bourgeois</p>
<p><b>Introduction</b></p> <p>La PE, un trouble hypertensif spécifique à la grossesse, est une source majeure de morbidité et de mortalité maternelles et périnatales, en particulier dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. Une revue de la littérature, publiée dans « International Journal of Environmental Research and Public Health », nous a permis de montrer que la grossesse entraîne des changements hormonaux et immunologiques qui induisent une dysbiose du microbiote oral avec l'installation de bactéries parodontopathogènes telles que <i>P. gingivalis</i>, <i>F. nucleatum</i> ou <i>A. actinomycetemcomitans</i>...</p> <p>Cette dysbiose du microbiote oral est liée à l'apparition de MP qui détruisent les tissus de soutien de la dent (gencive et os). De plus, ces bactéries parodontopathogènes ou leurs produits de sécrétions vont pouvoir diffuser par voie sanguine dans l'organisme et représenter ainsi un facteur de risque de PE. Ainsi, il existe une relation cumulative bidirectionnelle entre les MP, les agents pathogènes et la PE.</p> <p>D'autres études ont permis de montrer qu'une prophylaxie interdentaire quotidienne permettait de rétablir la symbiose du microbiote interdentaire. Nous avons donc émis l'hypothèse selon laquelle la mise en place d'une prophylaxie orale individuelle basée sur le brossage dentaire biquotidien et sur l'utilisation quotidienne de brossettes interdentaires calibrées pourrait réduire le risque de PE. La question spécifique abordée selon les principes du PICO est : Chez les femmes enceintes à haut risque (population), les mesures prophylactiques orales (intervention) ont-elles un effet bénéfique sur les paramètres de la PE (résultat) par rapport aux femmes enceintes qui ne bénéficient d'aucune mesure prophylactique orale spécifique (contrôle) ?</p>
<p><b>Objectifs</b></p> <p>Évaluer l'effet d'une prophylaxie orale individuelle basée sur l'utilisation quotidienne de brossettes interdentaires calibrées pendant la grossesse sur l'incidence de la PE</p>
<p><b>Méthode</b></p> <p>Notre étude est un essai randomisé en cluster à 2 bras avec une clinique obstétrique prénatale comme unité de randomisation et un ratio d'allocation de 1:1. L'objectif de cet essai est de comparer l'incidence de la PE chez les femmes enceintes à haut risque recevant des mesures prophylactiques orales à un groupe témoin. Les femmes enceintes sont incluses à 3 mois de</p>

grossesse et sont suivies tout au long de la grossesse. Cette étude devait se dérouler en parallèle à Ouagadougou (Burkina Faso) et à Dakar (Sénégal).

Au total, 880 sujets devaient être inclus dans 16 sites cliniques soit environ 55 femmes enceintes par sites. Pour être incluses, les femmes enceintes devaient être d'origine africaine, âgées de 18 à 35 ans, nullipare et enceintes de moins de 12 semaines.

En fonction de leur centre d'inclusion, elles appartenaient soit au groupe interventionnel soit au groupe contrôle. Les femmes du groupe interventionnel devaient recevoir une formation à la prophylaxie orale ainsi que le matériel nécessaire. Elles devaient effectuer un brossage dentaire 2 fois par jour et utiliser des brossettes interdentaires calibrées 1 fois par jour à partir de la 12<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée et jusqu'à l'accouchement. Les femmes du groupe témoin conservaient leurs pratiques habituelles d'hygiène bucco-dentaire. Des examens obstétricaux, des analyses biologiques, un examen oral et des analyses du microbiote interdentaire étaient prévus à T0.

Après leurs inclusions, les participantes à l'étude devaient faire l'objet d'un suivi obstétrique tous les mois. À chaque visite, un examen clinique bucco-dentaire était planifié avec un recueil des paramètres parodontaux. Des prélèvements d'échantillons de biofilm interdentaires devaient être effectués à 12 semaines de grossesse (T1), à 24 semaines (T2) et 36 semaines (T3). La présence de bactéries parodontopathogènes (*A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *T. denticola*, *P. intermedia*, *F. nucleatum*) devaient être quantifiée par PCR en temps réel.

### **Modèle statistique principal**

Le critère de jugement principal devrait être estimé par la méthode de Kaplan Meier et la comparaison des différents groupes selon le test du Log Rank ( $p < 0,05$ ). Une analyse multivariée par un modèle de régression de Cox devait permettre d'explorer la relation entre risque de PE et l'intervention.

Pour les résultats cliniques dentaires, les valeurs moyennes et médianes des paramètres cliniques pour tous les sites oraux, linguaux/palatins et proximaux devaient être calculées par patiente.

Les variables microbiologiques devaient être présentées sous forme de numérations anaérobies totales, de fréquence de détection des pathogènes cibles, de numérations de chaque pathogène étudié et de proportions de chaque pathogène dans le microbiote total.

### **Résultats principaux**

La mesure principale des résultats devaient être l'incidence de la PE. Les résultats secondaires devaient inclure les changements par rapport aux valeurs de base dans la quantification de la charge bactérienne pathogène du microbiote interdentaire, les scores de sévérité des indicateurs parodontaux et l'incidence des résultats périnataux indésirables.

### **Ce que cet article confirme**

Cette intervention consiste en un ajout en prophylaxie orale individuelle axée sur l'utilisation quotidienne de brossettes interdentaires calibrées. La prophylaxie individuelle a pour objectif de désorganiser le biofilm oral quotidiennement afin de tendre vers une symbiose optimale. Elle ne présente aucun risque particulier pour les participantes même si elle inclut quelques contraintes : aussi elle devrait être facile à mettre en application. Elle s'adresse à une population urbaine qui a des notions de base et une certaine pratique de l'hygiène bucco-dentaire même si elle n'est pas toujours adéquate. Cet essai devait démontrer que la mise en œuvre d'une hygiène buccale quotidienne réduit la dysbiose buccale, l'incidence de la maladie parodontale et le risque de PE. Les résultats de l'étude sont susceptibles de permettre une avancée significative dans la connaissance du potentiel de réduction du risque fœto-maternel liée à la santé parodontale et dans l'offre de soins préventifs bucco-dentaires aux femmes enceintes

### **Ce que cet article apporte de nouveau**

À ce jour, aucune donnée publiée convaincante n'est disponible sur l'évaluation d'une intervention préventive sur la MP commencée dès le 3<sup>ème</sup> mois de grossesse sur l'incidence de la PE/éclampsie. Si cette stratégie s'avère efficace, elle sera applicable à de nombreux pays à faible revenu ou intermédiaire, où les femmes enceintes n'ont pas toujours accès aux soins dentaires






préventifs et ne sont pas toujours informés du lien entre la santé parodontale et les issues de grossesse.

Elle soutiendra la nécessité d'une approche communautaire avec la volonté d'inclure la prophylaxie individuelle dans le cadre des soins de santé primaires généraux. Ainsi que la mise en œuvre de soins préventifs individuels fondés sur des preuves et liés à des changements de comportement en matière de qualité de l'hygiène bucco-dentaire réduira la PE.

Protocol

# Effect of Oral Prophylactic Measures on the Occurrence of Pre-Eclampsia (OP-PE) in High-Risk Pregnant Women: A Cluster Randomized Controlled Trial

Aida Kanoute <sup>1,†</sup>, Jocelyne Gare <sup>2,3,†</sup>, Nicolas Meda <sup>3</sup>, Stephane Viennot <sup>2</sup>, Paul Tramini <sup>4</sup>, Laurie Fraticelli <sup>2</sup>   
Florence Carrouel <sup>2,†</sup>  and Denis Bourgeois <sup>2,\*;†</sup> 

- <sup>1</sup> Public Health Service, Department of Dentistry, Cheikh Anta Diop University, Dakar 10700, Senegal; aida.kanoute@gmail.com
  - <sup>2</sup> Health, Systemic, Process, UR 4129 Research Unit, University Claude Bernard Lyon 1, University of Lyon, 69008 Lyon, France; jvgare@yahoo.fr (J.G.); stephane.viennot@univ-lyon1.fr (S.V.); laurie.fraticelli@univ-lyon1.fr (L.F.); florence.carrouel@univ-lyon1.fr (F.C.)
  - <sup>3</sup> Public Health Laboratory (LASAP), ED2S Doctoral School of Sciences and Health, University Joseph Ki Zerbo, Ouagadougou 7021, Burkina Faso; nicolas.meda@gmail.com
  - <sup>4</sup> Department of Public Health, Faculty of Dental Medicine, University of Montpellier, 34090 Montpellier, France; paul.tramini@orange.fr
- \* Correspondence: denis.bourgeois@univ-lyon1.fr; Tel.: +33-4-78-78-57-44  
† These authors contributed equally to this work.  
‡ These authors contributed equally to this work.



**Citation:** Kanoute, A.; Gare, J.; Meda, N.; Viennot, S.; Tramini, P.; Fraticelli, L.; Carrouel, F.; Bourgeois, D. Effect of Oral Prophylactic Measures on the Occurrence of Pre-Eclampsia (OP-PE) in High-Risk Pregnant Women: A Cluster Randomized Controlled Trial. *Methods Protoc.* **2021**, *4*, 61. <https://doi.org/10.3390/mps4030061>

Academic Editors: Philip Hubltitz and Fernando Albericio

Received: 5 August 2021  
Accepted: 2 September 2021  
Published: 5 September 2021

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**Abstract:** Pre-eclampsia (PE), a pregnancy-specific hypertensive disorder, characterized by the development of placental endothelial dysfunction, remains a major source of maternal and perinatal morbidity and mortality, especially in low- and middle-income settings. Periodontal disorders during pregnancy, and particularly periodontal pathogens, may be related to the risk of PE. Standard oral hygiene methods, based mainly on the joint use of toothbrushes and interdental brushes, reduce periodontal inflammatory risk and modulate the dysbiosis of the oral microbiome. The aim of this trial is to compare the PE outcomes in high-risk pregnant women receiving oral prophylactic measures to a control group. This trial is designed as a two-arm, parallel, cluster randomized controlled trial with the antenatal obstetric clinic as the unit of randomization and an allocation ratio of 1:1. The pregnant women will be included at 3 months of pregnancy and will be followed throughout the pregnancy. The primary outcome measure will be the incidence of PE from a baseline during the pregnancy. Secondary outcome measures will include changes from the baseline in quantification of the pathogenic bacterial load of the interdental microbiota, the severity scores of periodontal indicators, and the incidence of adverse perinatal outcomes. This trial should demonstrate that the implementation of daily oral hygiene reduces oral dysbiosis, the incidence of periodontal disease, and the risk of PE.

**Keywords:** periodontitis; pregnancy outcome; Pre-eclampsia; prophylaxis; oral hygiene; risk factors; microbiota; placenta; dysbiosis; *Porphyromonas gingivalis*; inflammation

## 1. Introduction

Pre-eclampsia (PE) remains a major source of maternal and perinatal morbidity and mortality, especially in low- and middle-income settings [1]. PE is a pregnancy-specific hypertensive disorder that is characterized by the development of placental endothelial dysfunction resulting in, among the most common diagnostic features, concomitant hypertension and proteinuria that may evolve into organs with fluctuating clinical specificities [2,3]. Obesity, chronic hypertension, metabolic or cardiovascular risks, and severe anemia, predisposing to endothelial dysfunction as part of an excessive systemic inflammatory response, have been found to be the highest risk factors of PE [4–6]. However, the

prediction and prevention of PE is not possible, as the multifactorial pathogenesis of the different types of PE is not clearly identified [7]. The analysis of the alteration of placental microbiome is a possible therapeutic approach in the prevention and management of PE [8]. As an early signal of a future increase in cardiovascular and metabolic diseases, PE may warrant both educational and lifestyle interventions to improve perinatal outcomes [9,10].

In recent decades, numerous studies have shown that periodontal disease (PD) has contributed to prematurity and low birth weight [11–13]. PD is a chronic, multifactorial, non-communicable disease and inflammatory disease of polymicrobial origin resulting from an increase in pathobionts in the microbiota [14]. Maternal periodontopathogens may be linked to placental damage and premature pathogenesis [15], as well as the association between the presence of pathogenic oral bacteria in the placenta and adverse pregnancy outcomes [16]. PD may lead to systemic complications including pregnancy complications [17]. Current studies indicate that periodontal disorders during pregnancy, and particularly periodontal pathogens, may be related to the risk of PE [18]. Conversely, there is limited emerging evidence that pregnancy infers dysbiosis in the maternal oral microbiome [19].

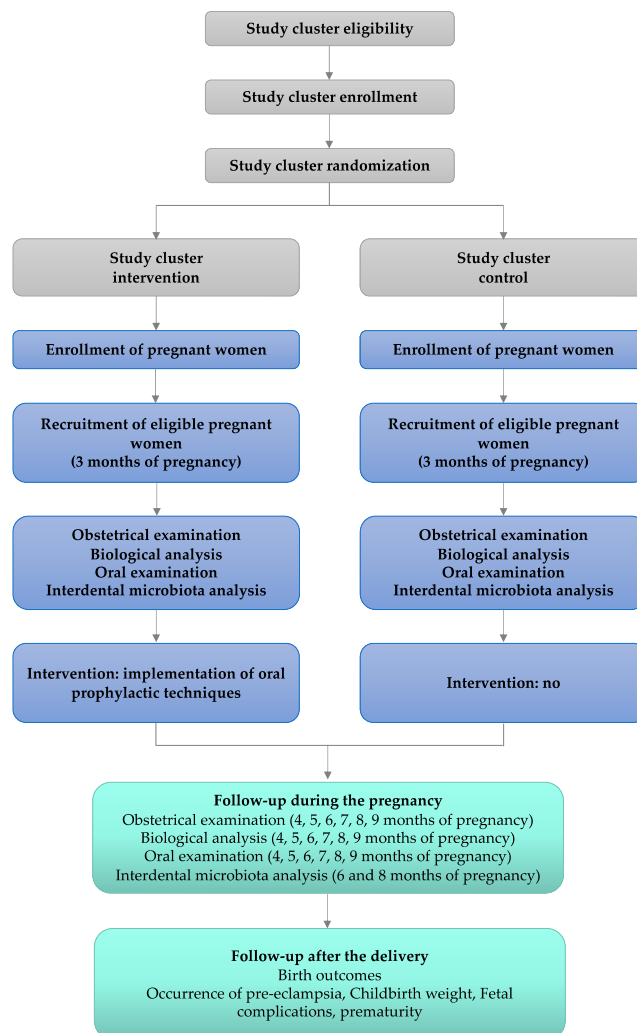
Standard oral hygiene methods, based mainly on the joint use of toothbrushes and interdental brushes, reduce periodontal inflammatory risk and modulate the dysbiosis of the oral microbiome [20–22]. Individual oral prophylaxis could impact bloodstream entry of periodontal pathogenic bacteria such as *Porphyromonas gingivalis*, whose action on the placental endothelium is scientifically validated [23]. This periodontal pathogen is the most common microorganism present during bacteremia in patients with periodontitis [24,25], with the capacity to cause inflammation even if present in insignificant quantities [26]. It is also the most common microorganism in the amniotic fluid and placental tissue associated with adverse pregnancy outcome [27,28].

The purpose of this trial is to compare the PE outcomes in high-risk pregnant women receiving oral prophylactic measures to a control group. One specific question is addressed as follows according to the PICO principles: In high-risk pregnant women (Population), do oral prophylactic measures (Intervention) have a beneficial effect on PE parameters (Outcome) compared to pregnant women without any specific oral prophylactic measures (Control)?

## 2. Material and Methods

### 2.1. Trial Design

This study protocol is reported according to the Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials (SPIRIT) guidelines [29]. This trial is designed as a two-arm, parallel, cluster randomized controlled trial with antenatal obstetric clinic as the unit of randomization and an allocation ratio of 1:1 (Figure 1).



**Figure 1.** Flow chart diagram.

## 2.2. Study Setting

This study will be conducted within the establishments of the National Hospital Center of Dakar, Senegal, and of Ouagadougou, Burkina Faso.

## 2.3. Study Population

### 2.3.1. Eligibility Criteria

The obstetrics clinics of the institutions (clusters) will be selected under the general principle that the attending population in each country should be similar with regard to socio-demographic factors of participants planning to deliver in hospitals. Criteria for clinic selection will be: (i) clinics in the public system, (ii) Each clinic's ability to include at least 150 new pregnant women over a period of no more than 6 months, (iii) access to

clinic is the reference site for all high-risk women for PE, and (iv) intervention and control clinics will be in the same geographical area but serving distinct neighborhoods.

The individual eligibility criteria will be: (i) pregnant woman, (ii) women from sub-Saharan Africa, (iii) aged from 18 to 35 years old, (iv) nulliparous at the time of the obstetrical consultation, (v) up to 12 weeks pregnant, (vi) acceptance of the terms and conditions of the study, and (viii) signature of the informed consent form.

### 2.3.2. Exclusion Criteria

The exclusion criteria will be pregnant women with: (i) fetal distress, (ii) congenital uterine and vaginal abnormalities, (iii) infectious or systemic diseases such as HIV, tuberculosis, candidiasis, cancers, hemopathies, (iii) premature termination of pregnancy for medical reasons, (iv) periodontal lesions of stage II, III, IV (i.e., PD  $\geq$  4 mm, and/or CAL  $\geq$  4 mm), generalized (>30% of sites), (v) history or treatment of PD, (vi) a course of dental or orthodontic treatment, (vii) absence of the 4 premolar–molar pairs, (viii) less than 20 natural teeth, excluding third molars, (ix) medication affecting the gum and/or oral mucosa, (x) regularly using interdental brushes and/or dental floss and/or mouthwash, and (xi) unable to answer questions or non-cooperative.

### 2.4. Interventions

The intervention will be the implementation, or not, of oral prophylactic techniques. The control group will continue its usual oral hygiene practice. For the study group, the oral prophylactic intervention will consist of provision of specific package including soft-bristled manual toothbrush, toothpaste, and a kit of calibrated interdental brushes (IDBs) (Curaprox CPS; Curaden) of sizes corresponding to the diameter of their interdental spaces. The participants will be instructed to brush their teeth twice-daily and to realize daily interdental brushing until delivery. The instructions for the use of the toothbrush and IDBs comprised verbal instructions supported by practical demonstration. The first use of the material will be conducted under the supervision of a qualified public health professor.

Our research is a pragmatic study that does not want to interfere with the organization of care provided during obstetrical visits. In the public health systems, except for very punctual dental emergencies, no periodontal care is suggested or provided.

### 2.5. Outcomes

#### 2.5.1. Primary Outcome Measures

Primary outcome measure will be the incidence of PE from baseline during the pregnancy. PE is defined as diastolic pressure >90 mm Hg after two 4 h intervals or >110 mm Hg once; systolic pressure >140 mm Hg after two 4 h intervals or >160 mm Hg once, after 20 weeks of gestation in combination with proteinuria 2+ or more; >300 mg/24 h, >500 mg/L, or urinary protein/creatinine ratio >0.034 g/mmol.

#### 2.5.2. Secondary Outcome Measures

Secondary outcomes measures will include changes from baseline in:

- Quantification of the pathogenic bacterial load of the interdental microbiota.
- Severity scores of periodontal indicators: pocket probing depth (PPD), clinical attachment level (CAL), gingival index (GI), plaque index (PI), bleeding on interdental brushing index (BOIB).
- Incidence of adverse perinatal outcomes (low birth weight and preterm delivery).

### 2.6. Participant Timeline

The schedule of visits will overlap with the recommended follow-up schedule for pregnant women. The participation timeline of the trial is presented in the Table 1.

**Table 1.** Participation timeline of the trial.

Date of Pregnancy Procedures/Visits	Timeline							
	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7
	3 Months *	4 Months	5 Months	6 Months	7 Months	8 Months	9 Months	
Pre-screening	X							
Eligibility screening	X							
Informed consent	X							
Obstetric examination	X	X	X	X	X	X	X	X
<i>weight</i>	X	X	X	X	X	X	X	X
<i>blood pressure</i>	X	X	X	X	X	X	X	X
<i>uterine height</i>	X	X	X	X	X	X	X	X
Biological analysis	X	X	X	X	X	X	X	X
<i>red blood cells</i>	X	X	X	X	X	X	X	X
<i>white blood cells</i>	X	X	X	X	X	X	X	X
<i>neutrophils</i>	X	X	X	X	X	X	X	X
<i>C-reactive protein</i>	X	X	X	X	X	X	X	X
<i>creatinine</i>	X	X	X	X	X	X	X	X
<i>blood sugar</i>	X	X	X	X	X	X	X	X
<i>uremia</i>	X	X	X	X	X	X	X	X
<i>proteinuria</i>	X	X	X	X	X	X	X	X
Oral examination	X	X	X	X	X	X	X	X
<i>pocket probing depth</i>	X	X	X	X	X	X	X	X
<i>clinical attachment loss</i>	X	X	X	X	X	X	X	X
<i>plaque index</i>	X	X	X	X	X	X	X	X
<i>gingival index</i>	X	X	X	X	X	X	X	X
<i>bleeding on interdental brushing</i>	X	X	X	X	X	X	X	X
Interdental microbiota analysis		X			X		X	

\* Date of pregnancy.

### 2.6.1. Pre-Screening and Assessment for Eligibility

Participants will be screened at their first prenatal visit. If they meet the eligibility criteria, the study will be presented to them. If they agree to participate and consent to be screened, the inclusion visit will be scheduled at 3 months of pregnancy.

### 2.6.2. Inclusion, Prenatal Examination, Oral Examination, and Baseline Interdental Microbiota Sampling (T1)

Participants will sign the informed consent form. A clinical obstetric and oral examination, followed by interdental microbiota sampling, will be performed for all participants.

- Prenatal clinical examination

The obstetric clinical examination will include the measurement of weight, height, blood pressure, and the uterine height of the participants.

- Biological analysis

The biological analysis will determine the level of red blood cells, white blood cells, neutrophils, C-reactive protein, creatinine, blood sugar, uremia, and proteinuria.

- Oral clinical examination and sampling of the interdental microbiota

Two calibrated periodontists per site, properly trained before the beginning of the study, and who will be blinded regarding the group category at the time of the evaluation, will perform the periodontal assessment of all patients. Calibration of examiners will include a group of 32 experienced dentists. Intraclass correlation coefficients for PD and

CAL will be calculated at the site level. The intra- and inter-examiner coefficients for CAL will range between 0.80 and 0.85, and between 0.75 and 0.85 for PD, respectively.

For all participants, the same four interdental sites (15–16, 25–26, 35–36, and 45–46) will be assessed; the interdental spaces between molars and premolars are the most susceptible to gingival inflammation [30,31]. The interdental diameter will be determined using a graduated conical probe—the CURAPROX IAP calibration probe (Curaden, Kriens, Switzerland) [32]. The working portion includes colored bands from the tip to the base corresponding to IDBs by increasing diameter. The largest section of each colored band corresponds to the cleaning efficiency diameter of the respective brush. This will make it possible to select the calibrated IDB (Curaden) appropriate to the diameter of the interdental space. Each previously selected tooth will be isolated using sterile cotton rolls, and the interdental biofilm will be removed using this sterile IDB. For each sample, the IDBs will be placed in 1.5 mL sterile microcentrifuge tubes and stored at 4 °C until further analysis.

The BOIB [33] will be evaluated for the four interdental sites (15–16, 25–26, 35–36, and 45–46). This corresponds to the bleeding response to the horizontal pressure applied in the interdental space by a calibrated IDB. After 30 s, bleeding at each gingival unit will be recorded (0 = absence of bleeding after 30 s, and 1 = bleeding after 30 s). Then, interdental diameters and the BOIB will be evaluated for all other interdental sites.

Periodontal assessment, including first the GI and, second, the PI, will be performed. The dental plaque will be measured with the Løe and Silness plaque index, for which scores are as follows: 0 = no plaque, 1 = invisible plaque deposit but can be removed with a curette, 2 = plaque deposit covering the cervical 1/3, 3 = abundant plaque deposit (more than the cervical 1/3). Gingival inflammation will be evaluated with the Løe and Silness gingival index, the scores of which are as follows: 0 = healthy gingiva, 1 = erythematous gingiva not bleeding on probing, 2 = erythematous gingiva bleeding on probing, 3 = erythematous gingiva bleeding spontaneously.

PPD and CAL will be measured according to the criteria established by the consensus report of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. These were based on stages defined by severity according to the level of interdental clinical attachment loss, and tooth loss, as well as the complexity, extent, and distribution, and incorporating a full mouth examination at six sites on each permanent tooth [34]. The initial stage should be determined using CAL.

- Analysis of the interdental microbiota

Total DNA will be isolated from the interdental brushes using the QIAcube HT Plasticware and Cador Pathogen 96 QIAcube HT Kit (Qiagen, Hilden, Germany), according to the manufacturer's guidelines. Quantitative real-time PCR will be carried out for total bacterial count and for 6 pathogens: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia*, and *Fusobacterium nucleatum*.

### 2.6.3. Follow-Up Visits

Visits will be made according to the pregnant woman's monthly follow-up schedule (Table 1). Obstetric clinical examination, biological analysis, and oral clinical examination will be performed at each visit. Interdental sampling will be realized for all participants at 6 and 8 months of gestation.

Participants in the intervention group will be asked about compliance with the study treatment (control of hygiene methods and techniques, and acceptance).

### 2.6.4. Delivery Data Collection

Following delivery, clinical data will be collected from medical records: length of gestation, occurrence of PE, birth weight of the child, and fetal complications.

### 2.7. Sample Size

Reduction in PE will be considered the primary outcome variable, and an estimate of the mean difference in PE reduction will be used to calculate the sample size. The primary acceptance criterion will be the PE effect of the evaluated medical devices showing at least a moderate effect of 20%.

To show a reduction in PE from 20% to 12% (with  $\alpha = 5\%$ ,  $\beta = 80\%$ ), coefficient of intraclass correlation of 0.03 and in a unilateral proportion test, we initially calculated 440 subjects per group. Assuming a potential dropout rate of 10%, 880 participants were determined as the target for patient inclusion.

### 2.8. Recruitment

OP-PE trial will recruit 55 pregnant woman from each of the 16 clinical sites for a total of 880 subjects.

To identify participants, at the first visit for a pregnancy diagnosis, the physician will suggest that women who are less than 12 weeks pregnant, between the ages of 18 and 35, and who have never been pregnant before, participate in the study. If she responds positively, she will receive a trial information sheet and a consent form, and an inclusion visit will be scheduled by a qualified dental personnel. The total number of patients screened and recruited will be tracked. Patient volunteers will receive financial compensation.

### 2.9. Assignment of Interventions

#### 2.9.1. Allocation

In this conventional (parallel) cluster randomized trial, antenatal care clinics will be randomized to either the intervention or control arm at the start of the trial and remain in that arm for the duration of the study [35]. The allocation schedule for randomly assigning clinics will be computer generated, and stratified by study site and clinic characteristics at a central location (UR4129 Research Unit, University Lyon, France) by the study officer of the research using e-CRF Voozalyon 1.3 (Voozanyo, Caluire, France). Once the local investigators are operational for the implementation of the training seminars for the clinic staff, the treatment allocation will be sent by email by the study officer to the principal investigator of the selected site. Eligible adults per site will be included in the study in the order of inclusion until the number of subjects per site specified in the protocol is reached.

#### 2.9.2. Blinding

There will be a separation between the assignment generator and those carrying out the assignment. Implementation of the intervention will be performed by personnel not involved in the data collection. Clinicians, clinical research associates, and statisticians will be blinded regarding the group category at the time of the evaluation and analysis. Identification codes will be retained by the study monitor and will not be opened until the end of the study.

### 2.10. Data Collection, Management, Analysis

#### 2.10.1. Data Collection Methods

Using e-CRF in each site, a unique identification code will be assigned to each subject. All documents, forms, and data files will be labeled with this identification code. Each subject will be counted in the screening and enrollment record. Data from study participants will be collected in the form of anonymized case report forms. The investigator will complete the e-CRF. The investigator can enter and save the collected data in the study computer. The monitor will be informed that the CRF has been fully completed and that no changes have been made. The data can be verified by the monitor and used for internal evaluations. The central study officer will have permanent access via the e-CRF, throughout the study, to the study computers of the 16 different study sites.

The data collected and the questionnaires will be archived for at least 10 years, personal data such as names, addresses, and birthdays will not be kept.



### 2.10.2. Data Management

Personal and experimental data will be analyzed without any personal characteristics using a unique identification code. Subjects can be traced through the subject re-identification record, which will be kept only at the clinical investigation site. Signed informed consent forms will be retained only at the clinical investigation site.

### 2.10.3. Statistical Methods

The final analysis of the data will be based on intention-to-treat and will be performed with the STATA MP 16.0 software (College Station, TX 77845, USA). All principal statistical analyses will be based on the clusters as allocated in the randomization [36]. Intention-to-treat analyses will be performed on the imputed data from all patients using multiple imputation by chained equations, based on a Monte Carlo–Markov chain algorithm under missing at random data hypothesis. Unilateral analysis to study the superiority of intervention over control group will be programmed. Data entry and preliminary checks for error and internal validity will be carried out at each study site, with corresponding statistical analyses conducted at a central level. A series of explanatory analyses will also be conducted in which clinics and/or individuals deviating from the protocol will be excluded. Additionally, per-protocol analysis using the same methodology as the intention-to-treat analyses will be performed based on participants with a complete set of outcome data at endpoint.

The main analytical technique used to assess the effect of intervention on the primary outcome will be an application of the Mantel–Haenszel test adapted to the cluster randomization design. Baseline tables will be created comparing the intervention groups with respect to both cluster-level and individual-level risk factors.

Groups will be compared as at randomization. The primary endpoint will be estimated by the Kaplan–Meier method (survival analysis) and comparison of the different groups by the Log Rank test ( $p < 0.05$ ). A multivariate analysis by a Cox regression model will be used to explore the relationship between the risk function associated with PE and the intervention after adjustment for site, amenorrhea at inclusion, gestational age, maternal age, and periodontal parameters at inclusion. Continuous outcome variables will be analyzed using mixed model regression, with the clinic status treated as a random effect. Analyses will also be conducted to explore the possibility of an interaction effect between intervention and clinic size. All statistical analyses performed will account for the within-clinic correlation that would invalidate the application of standard statistical methods. The results will be communicated according to CONSORT guidelines.

Secondary analyses will also be performed comparing, as at randomization, the: (i) evolution of the pathogenic bacterial load of the interdental microbiota in the pregnant women intervention group compared to the control group, (ii) evolution of clinical signs of periodontal conditions in the pregnant women intervention group compared to the control group, and (iii) effect of individual oral prophylaxis during pregnancy on the risk of adverse perinatal outcomes. For dental clinical outcomes, mean and median values of clinical parameters for all oral, lingual/palatal, and proximal sites will be calculated per patient. Variations between the first and follow-up visits will be calculated.

Microbiological variables will be presented as total anaerobic counts, frequency of detection of target pathogens, counts of each pathogen studied, and proportions of each pathogen in the total microbiota. Total anaerobic counts will be log-transformed to match a normal distribution.

The Shapiro–Wilk goodness-of-fit test and box plots will be used to determine the normal distribution of quantitative variables. Differences between groups at baseline and at follow-up visits will be determined by paired t-test or Mann–Whitney U tests for quantitative outcomes. In addition, clinical variables will be compared to repeated measures by ANOVA with Bonferroni post hoc correction controlling for visit for within-group comparisons, group (intervention or control) for between-group comparisons, and interaction between amenorrhea time and group.

Results will be considered statistically significant at  $p < 0.05$ .

### 2.11. Ethics Statement

The protocol and design of this study have been endorsed by ethical and regulatory authorities and will be carried out in conformance with the Declaration of Helsinki. The ethical committee of Ougadoudou (Burkina Faso) approved the protocol on 10 March 2021 (2021-03-077), and the ethical committee of Dakar (Senegal) approved it on 8 June 2021 (000086/MSAS/CNERS/SP). This study was registered at ClinicalTrials.gov (identification number NCT04989075).

### 3. Expected Results

As the conditions for professional prophylaxis or other types of oral health care are not practically provided in the specific context of the public system, our work will support the need for a community-based approach with a willingness to include individual prophylaxis as part of the overall primary health care. The implementation of evidence-based, individual preventive care linked to behavioral changes in oral hygiene quality will reduce PE. This comprehensive trial is a very important topic to evaluate novel strategies for preventive approaches in PE.

**Author Contributions:** Conceptualization, F.C. and D.B.; methodology, J.G., P.T., and A.K.; validation, A.K., J.G., F.C., S.V., N.M., and L.F.; writing—original draft preparation, F.C., D.B., J.G., and A.K.; writing—review and editing, F.C.; supervision, D.B.; project administration, F.C. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research received no external funding.

**Institutional Review Board Statement:** The study will be conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the Ethics Committee of Dakar (Senegal) (protocol code 000086/MSAS/CNERS/SP and date of approval 8 June 2021) and the Ethics Committee of Ougadoudou (Burkina Faso) (protocol code 2021-03-077 and date of approval 10 March 2021).

**Informed Consent Statement:** Informed consent will be obtained from all subjects involved in the study.

**Data Availability Statement:** No new data were created or analyzed in this study. Data sharing is not applicable to this article.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

### References

- Osungbade, K.O.; Ige, O.K. Public Health Perspectives of Preeclampsia in Developing Countries: Implication for Health System Strengthening. *J. Pregnancy* **2011**, *2011*, 481095. [\[CrossRef\]](#)
- Bilano, V.L.; Ota, E.; Ganchimeg, T.; Mori, R.; Souza, J.P. Risk Factors of Pre-Eclampsia/Eclampsia and Its Adverse Outcomes in Low- and Middle-Income Countries: A WHO Secondary Analysis. *PLoS ONE* **2014**, *9*, e91198. [\[CrossRef\]](#)
- Al Khalaf, S.Y.; O'Reilly, É.J.; McCarthy, F.P.; Kublickas, M.; Kublickiene, K.; Khashan, A.S. Pregnancy Outcomes in Women with Chronic Kidney Disease and Chronic Hypertension: A National Cohort Study. *Am. J. Obs. Gynecol.* **2021**. [\[CrossRef\]](#)
- Umesawa, M.; Kobashi, G. Epidemiology of Hypertensive Disorders in Pregnancy: Prevalence, Risk Factors, Predictors and Prognosis. *Hypertens. Res.* **2017**, *40*, 213–220. [\[CrossRef\]](#)
- Kotit, S.; Yacoub, M. Cardiovascular Adverse Events in Pregnancy: A Global Perspective. *Glob. Cardiol. Sci. Pract.* **2021**, *2021*, e202105. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Lisonkova, S.; Joseph, K.S. Incidence of Preeclampsia: Risk Factors and Outcomes Associated with Early- versus Late-Onset Disease. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **2013**, *209*, 544.e1–544.e12. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Steegers, E.A.P.; von Dadelszen, P.; Duvekot, J.J.; Pijnenborg, R. Pre-Eclampsia. *Lancet* **2010**, *376*, 631–644. [\[CrossRef\]](#)
- Olaniyi, K.S.; Moodley, J.; Mahabeer, Y.; Mackraj, I. Placental Microbial Colonization and Its Association with Pre-Eclampsia. *Front. Cell Infect. Microbiol.* **2020**, *10*, 413. [\[CrossRef\]](#)
- Gongora, M.C.; Wenger, N.K. Cardiovascular Complications of Pregnancy. *Int. J. Mol. Sci.* **2015**, *16*, 23905–23928. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Melchiorre, K.; Thilaganathan, B.; Giorgione, V.; Ridder, A.; Memmo, A.; Khalil, A. Hypertensive Disorders of Pregnancy and Future Cardiovascular Health. *Front. Cardiovasc. Med.* **2020**, *7*, 59. [\[CrossRef\]](#)

11. Meqa, K.; Dragidella, F.; Disha, M.; Sllamniku-Dalipi, Z. The Association between Periodontal Disease and Preterm Low Birthweight in Kosovo. *Acta Stomatol. Croat.* **2017**, *51*, 33–40. [[CrossRef](#)]
12. Ren, H.; Du, M. Role of Maternal Periodontitis in Preterm Birth. *Front. Immunol.* **2017**, *8*, 139. [[CrossRef](#)]
13. Usin, M.M.; Menso, J.; Rodríguez, V.I.; González, A.; Tabares, S.; Parodi, R.; Sembaj, A. Association between Maternal Periodontitis and Preterm and/or Low Birth Weight Infants in Normal Pregnancies. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* **2016**, *29*, 115–119. [[CrossRef](#)]
14. Jepsen, S.; Caton, J.G.; Albandar, J.M.; Bissada, N.F.; Bouchard, P.; Cortellini, P.; Demirel, K.; de Sanctis, M.; Ercoli, C.; Fan, J.; et al. Periodontal Manifestations of Systemic Diseases and Developmental and Acquired Conditions: Consensus Report of Workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J. Clin. Periodontol.* **2018**, *45*, S219–S229. [[CrossRef](#)]
15. Fischer, L.A.; Demerath, E.; Bittner-Eddy, P.; Costalonga, M. Placental Colonization with Periodontal Pathogens: The Potential Missing Link. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **2019**, *221*, 383–392. [[CrossRef](#)]
16. Terzic, M.; Aimagambetova, G.; Terzic, S.; Radunovic, M.; Bapayeva, G.; Laganà, A.S. Periodontal Pathogens and Preterm Birth: Current Knowledge and Further Interventions. *Pathogens* **2021**, *10*, 730. [[CrossRef](#)]
17. Hajishengallis, G.; Chavakis, T. Local and Systemic Mechanisms Linking Periodontal Disease and Inflammatory Comorbidities. *Nat. Rev. Immunol.* **2021**, 1–15. [[CrossRef](#)]
18. Gare, J.; Kanoute, A.; Meda, N.; Viennot, S.; Bourgeois, D.; Carrouel, F. Periodontal Conditions and Pathogens Associated with Pre-Eclampsia: A Scoping Review. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2021**, *18*, 7194. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Yin, C.; Chen, J.; Wu, X.; Liu, Y.; He, Q.; Cao, Y.; Huang, Y.-E.; Liu, S. Preterm Birth Is Correlated with Increased Oral Originated Microbiome in the Gut. *Front. Cell Infect. Microbiol.* **2021**, *11*, 579766. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Radaic, A.; Kapila, Y.L. The Oralome and Its Dysbiosis: New Insights into Oral Microbiome-Host Interactions. *Comput. Struct. Biotechnol. J.* **2021**, *19*, 1335–1360. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
21. Bourgeois, D.; Bravo, M.; Llodra, J.-C.; Inquimbert, C.; Viennot, S.; Dussart, C.; Carrouel, F. Calibrated Interdental Brushing for the Prevention of Periodontal Pathogens Infection in Young Adults—A Randomized Controlled Clinical Trial. *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 15127. [[CrossRef](#)]
22. Bourgeois, D.; Saliassi, I.; Llodra, J.C.; Bravo, M.; Viennot, S.; Carrouel, F. Efficacy of Interdental Calibrated Brushes on Bleeding Reduction in Adults: A 3-Month Randomized Controlled Clinical Trial. *Eur. J. Oral Sci.* **2016**, *124*, 566–571. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Ye, C.; Kobayashi, H.; Katagiri, S.; Miyasaka, N.; Takeuchi, Y.; Kuraji, R.; Izumi, Y. The Relationship between the Anti-*Porphyromonas gingivalis* Immunoglobulin G Subclass Antibody and Small for Gestational Age Delivery: A Longitudinal Study in Pregnant Japanese Women. *Int. Dent. J.* **2020**, *70*, 296–302. [[CrossRef](#)]
24. Figuero, E.; Lindahl, C.; Marín, M.J.; Renvert, S.; Herrera, D.; Ohlsson, O.; Wetterling, T.; Sanz, M. Quantification of Periodontal Pathogens in Vascular, Blood, and Subgingival Samples from Patients with Peripheral Arterial Disease or Abdominal Aortic Aneurysms. *J. Periodontol.* **2014**, *85*, 1182–1193. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Bourgeois, D.; Inquimbert, C.; Ottolenghi, L.; Carrouel, F. Periodontal Pathogens as Risk Factors of Cardiovascular Diseases, Diabetes, Rheumatoid Arthritis, Cancer, and Chronic Obstructive Pulmonary Disease—Is There Cause for Consideration? *Microorganisms* **2019**, *7*, 424. [[CrossRef](#)]
26. Gómez, L.A.; De Avila, J.; Castillo, D.M.; Montenegro, D.A.; Trujillo, T.G.; Suárez, L.J.; Lafaurie, G.I. *Porphyromonas gingivalis* Placental Atopobiosis and Inflammatory Responses in Women with Adverse Pregnancy Outcomes. *Front. Microbiol.* **2020**, *11*, 591626. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Vanterpool, S.F.; Tomsin, K.; Reyes, L.; Zimmermann, L.J.; Kramer, B.W.; Been, J.V. Risk of Adverse Pregnancy Outcomes in Women with Periodontal Disease and the Effectiveness of Interventions in Decreasing This Risk: Protocol for Systematic Overview of Systematic Reviews. *Syst. Rev.* **2016**, *5*, 16. [[CrossRef](#)]
28. Vanterpool, S.F.; Been, J.V.; Houben, M.L.; Nikkels, P.G.J.; De Krijger, R.R.; Zimmermann, L.J.L.; Kramer, B.W.; Progulsk-Fox, A.; Reyes, L. *Porphyromonas gingivalis* within Placental Villous Mesenchyme and Umbilical Cord Stroma Is Associated with Adverse Pregnancy Outcome. *PLoS ONE* **2016**, *11*, e0146157. [[CrossRef](#)]
29. Chan, A.-W.; Tetzlaff, J.M.; Gøtzsche, P.C.; Altman, D.G.; Mann, H.; Berlin, J.A.; Dickersin, K.; Hróbjartsson, A.; Schulz, K.F.; Parulekar, W.R.; et al. SPIRIT 2013 Explanation and Elaboration: Guidance for Protocols of Clinical Trials. *BMJ* **2013**, *346*, e7586. [[CrossRef](#)]
30. Eke, P.I.; Dye, B.A.; Wei, L.; Slade, G.D.; Thornton-Evans, G.O.; Borgnakke, W.S.; Taylor, G.W.; Page, R.C.; Beck, J.D.; Genco, R.J. Update on Prevalence of Periodontitis in Adults in the United States: NHANES 2009 to 2012. *J. Periodontol.* **2015**, *86*, 611–622. [[CrossRef](#)]
31. Kassebaum, N.J.; Bernabé, E.; Dahiya, M.; Bhandari, B.; Murray, C.J.L.; Marcenes, W. Global Burden of Severe Periodontitis in 1990–2010: A Systematic Review and Meta-Regression. *J. Dent. Res.* **2014**, *93*, 1045–1053. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Bourgeois, D.; Carrouel, F.; Llodra, J.C.; Bravo, M.; Viennot, S. A Colorimetric Interdental Probe as a Standard Method to Evaluate Interdental Efficiency of Interdental Brush. *Open Dent. J.* **2015**, *9*, 431–437. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Rosenauer, T.; Wagenschwanz, C.; Kuhn, M.; Kensch, A.; Stiehl, S.; Hannig, C. The Bleeding on Brushing Index: A Novel Index in Preventive Dentistry. *Int. Dent. J.* **2017**, *67*, 299–307. [[CrossRef](#)]
34. Papananou, P.N.; Sanz, M.; Buduneli, N.; Dietrich, T.; Feres, M.; Fine, D.H.; Flemmig, T.F.; Garcia, R.; Giannobile, W.V.; Graziani, F.; et al. Periodontitis: Consensus Report of Workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J. Periodontol.* **2018**, *89*, S173–S182. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

35. Teerenstra, S.; Eldridge, S.; Graff, M.; de Hoop, E.; Borm, G.F. A Simple Sample Size Formula for Analysis of Covariance in Cluster Randomized Trials. *Stat. Med.* **2012**, *31*, 2169–2178. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Ma, J.; Akhtar-Danesh, N.; Dolovich, L.; Thabane, L. The CHAT investigators Imputation Strategies for Missing Binary Outcomes in Cluster Randomized Trials. *BMC Med. Res. Methodol.* **2011**, *11*, 18. [[CrossRef](#)]

### 1.3. Mise en œuvre du protocole

Étant donné le contexte politique au Burkina Faso, nous n'avons pas pu mettre en œuvre l'étude et nous avons choisi de centrer notre recherche sur le Sénégal. Le démarrage de l'étude a été effectif en mars 2022 à Dakar.

Ce troisième article "Prevalence, Severity of Extension, and Risk Factors of Gingivitis in a 3-Month Pregnant Population: A Multicenter Cross-Sectional Study" a été publié le 04 mai 2023 dans la revue "*Journal of Clinical Medicine*" (IF=4.9).

Cette étude transversale analyse la prévalence, la sévérité et les facteurs de risque de la gingivite gravidique chez les femmes à 3 mois de gestation et sert de référence sur la condition de la santé gingivale qui, selon la littérature, n'est pas impactée par les modifications physiologiques et hormonales de la femme enceinte. Il s'agit des résultats préliminaires de la mise en œuvre du protocole d'étude.

Cette analyse faisait partie du protocole de l'essai contrôlé randomisé OP-PE publié par Kanoute et al. (2021) (283) et enregistré sur ClinicalTrials.gov (NCT04989075). Deux cent vingt femmes à 3 mois de grossesse ont été recrutées entre mars 2022 et août 2022 lors de la première visite obstétricale dans 6 Centres Hospitaliers Nationaux de Dakar (Sénégal).

Article 3
<p>Prevalence, Severity of Extension, and Risk Factors of Gingivitis in a 3-Month Pregnant Population: A Multicenter Cross-Sectional Study</p> <p><i>J. Clin.Med.</i><b>2023</b>,12,3349. <a href="https://doi.org/10.3390/jcm12093349">https:// doi.org/10.3390/jcm12093349</a></p> <p>Auteurs : Jocelyne Gare, Aida Kanoute, Giovanna Orsini, Lucio Souza Goncalves, Fahad Ali Alshehri, Denis Bourgeois and Florence Carrouel</p>
<p><b>Introduction</b></p> <p>Les réactions biologiques complexes qui se produisent pendant la grossesse dans les tissus gingivaux résultent de l'augmentation des taux de progestérone et d'œstradiol, de l'action d'irritants locaux, de la modification de l'alimentation et de l'absence de mesures d'hygiène appropriées. Ces réactions jouent un rôle important dans le développement de la gingivite et de l'inflammation de la zone parodontale.</p> <p>Les changements qui accompagnent la grossesse au cours du premier trimestre augmentent fréquemment la réponse de l'organisme aux agents inflammatoires locaux. Si les bactéries sont nécessaires pour initier le développement, la progression de la gingivite peut être influencée par des facteurs environnementaux de l'hôte. Il est important d'étudier l'interdépendance des affections gingivales, de la grossesse et des facteurs de risque comportementaux, physiques, sociodémographiques, biologiques et de santé bucco-dentaire. En effet, les résultats peuvent être utilisés pour développer des interventions et des politiques visant à améliorer la santé bucco-dentaire et la santé générale.</p>
<p><b>Objectifs</b></p>

Évaluer la prévalence, la gravité de l'extension et les facteurs de risque de la gingivite chez les femmes enceintes nullipares à 3 mois de grossesse en 2022 à Dakar, Sénégal.

**Méthode**

Les données obtenues suite à l'inclusion des femmes enceintes à 3 mois de grossesse ont été analysées.

**Modèle statistique principal**

Un modèle de régression logistique multivariable a été utilisé pour évaluer les relations entre la gingivite et les facteurs de risque.

**Résultats principaux**

Quatre-vingt-huit pour cent des femmes souffraient de gingivite, 15% étaient classées comme modérées et 73% comme sévères. Au total, 66,7 % (IC à 95 % [28,8-92,1]) des sites présentaient des saignements lors du brossage interdentaire. Le risque de gingivite diminuait significativement chez les femmes consommant plus de cinq portions de fruits et légumes par jour (OR = 0,15 ; 95% CI [0,03-0,66]) et augmentait chez les femmes ayant une activité professionnelle (OR = 6,75 ; 95% CI [1,27-35,87]) et un niveau d'éducation élevé. Parallèlement, le pourcentage de plaque dentaire (OR = 131,6 ; IC 95 % [10,80-1619,71]) et la sévérité de la perte d'attache clinique (OR = 7,70 ; IC 95 % [3,16-18,92]) étaient des facteurs de risque importants. Des associations inverses ont été observées avec l'augmentation de l'indice de masse corporelle (OR = 0,76 ; IC à 95 % [0,63-0,93]).

**Ce que cet article confirme**

D'un point de vue conceptuel, nos résultats contribuent à la compréhension des déterminants des saignements gingivaux chez les femmes enceintes. Ils soutiennent les définitions cliniques et les hypothèses de la classification 2018 de la gingivite, qui identifie trois grandes catégories de maladies gingivales : la gingivite induite par la plaque dentaire, médiée par des facteurs de risque systémiques ou locaux, et la maladie gingivale induite par le biofilm de la plaque dentaire, due à des niveaux plus élevés d'œstrogènes et de progestérone.

**Ce que cet article apporte de nouveau**

Nos analyses ont suggéré que les cas de gingivite étaient élevés chez les femmes sénégalaises à 3 mois de grossesse. L'âge des femmes, l'indice de plaque, le niveau d'attachement clinique, l'IMC et la consommation de fruits et légumes ont été identifiés comme des facteurs de risque de gingivite. Ainsi, l'étude OP-PE est donc totalement justifiée et il est nécessaire d'étudier si la mise en place de mesures d'hygiène orale individuelles chez la femme enceinte de 3 mois pourraient réduire le risque de gingivite et le risque de PE.

Article

# Prevalence, Severity of Extension, and Risk Factors of Gingivitis in a 3-Month Pregnant Population: A Multicenter Cross-Sectional Study

Jocelyne Gare <sup>1,2,†</sup>, Aida Kanoute <sup>3,†</sup>, Giovanna Orsini <sup>4</sup>, Lucio Souza Gonçalves <sup>5</sup>, Fahad Ali Alshehri <sup>6</sup>, Denis Bourgeois <sup>1,‡</sup> and Florence Carrouel <sup>1,\*,‡</sup>

- <sup>1</sup> Health, Systemic, Process (P2S), Research Unit UR 4129, University Claude Bernard Lyon 1, University of Lyon, 69008 Lyon, France; jvgare@yahoo.fr (J.G.); denis.bourgeois@univ-lyon1.fr (D.B.)
  - <sup>2</sup> Public Health Laboratory (LASAP), University Joseph Ki Zerbo, Ouagadougou 7021, Burkina Faso
  - <sup>3</sup> Public Health Service, Department of Dentistry, Cheikh Anta Diop University, Dakar 10700, Senegal; aida.kanoute@gmail.com
  - <sup>4</sup> Department of Clinical Sciences and Stomatology, Università Politecnica delle Marche, 60126 Ancona, Italy; g.orsini@staff.univpm.it
  - <sup>5</sup> Postgraduate Program in Dentistry, Estácio de Sá University, Rio de Janeiro 22790-710, Brazil; luciogoncalves@yahoo.com.br
  - <sup>6</sup> Department of Periodontics and Community Dentistry, College of Dentistry, King Saud University, Riyadh 12372, Saudi Arabia
- \* Correspondence: florence.carrouel@univ-lyon1.fr; Tel.: +33-4-78-78-57-44  
† These authors contributed equally to this work.  
‡ These authors contributed equally to this work.



**Citation:** Gare, J.; Kanoute, A.; Orsini, G.; Gonçalves, L.S.; Ali Alshehri, F.; Bourgeois, D.; Carrouel, F. Prevalence, Severity of Extension, and Risk Factors of Gingivitis in a 3-Month Pregnant Population: A Multicenter Cross-Sectional Study. *J. Clin. Med.* **2023**, *12*, 3349. <https://doi.org/10.3390/jcm12093349>

Academic Editor: Takeyasu Maeda

Received: 28 March 2023

Revised: 1 May 2023

Accepted: 4 May 2023

Published: 8 May 2023



**Copyright:** © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**Abstract:** The scope of this study was to assess the prevalence, severity of extension, and risk factors of gingivitis among pregnant women. In this cross-sectional study, 220 nulliparous women at 3 months of pregnancy were recruited in 2022 at the first obstetrical visit in Dakar, Senegal. Demographic characteristics, lifestyle habits, prenatal clinical status, and oral clinical parameters were recorded. Multivariable logistic regression modeling was used to assess relationships between gingivitis and risk factors. Eighty-eight percent of women had gingivitis, 15% were classified as moderate and 73% as severe. A total of 66.7% (95% CI [28.8–92.1]) of the sites had bleeding on interdental brushing. The odds for gingivitis decreased significantly for women consuming more than five portions of fruits and vegetables per day (OR = 0.15; 95% CI [0.03–0.66]) and increased in women who had a professional activity (OR = 6.75; 95% CI [1.27–35.87]) and high education. Concomitantly, the percentage of dental plaque (OR = 131.6; 95% CI [10.80–1619.71]) and the severity of clinical attachment loss (OR = 7.70; 95% CI [3.16–18.92]) were important risk factors. Inverse associations were observed with increasing body mass index (OR = 0.76; 95% CI [0.63–0.93]). Our results underline that gingivitis cases and bleeding were particularly high among 3-month pregnant women. Literacy and adequate oral hygiene actions to modify behaviors and to achieve meticulous biofilm disorganization could make a favorable change in the gingival health outcome. Additionally, further research is necessary to precisely determine the role of biofilm-induced gingivitis and systemic-induced gingivitis in improving gingival conditions.

**Keywords:** periodontal disease; gingivitis; pregnancy; microbiome; inflammation; dysbiosis; lifestyle; nutrition

## 1. Introduction

Manifestations of a systemic condition are a source of nondental plaque biofilm-induced gingival diseases and usually do not resolve following plaque removal [1]. Contemporary literature emphasizes the multifactorial nature of the pathogenesis of developing periodontitis in pregnant women, for which the mechanism of origin is mainly related to

This study was designed as a cross-sectional study. This research was performed in accordance with the STROBE guidelines (Supplementary Table S1). The study protocol was approved by the Review Committee of Dakar (Senegal) (protocol 000086/MSAS/CNERS/SP approved on 8 June 2021) and performed in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from all participants.

## 2.2. Participants

Inclusion criteria were (i) pregnant women, (ii) between 18 and 35 years of age, (iii) from sub-Saharan Africa, (iv) nulliparous at the time of the obstetrical visit, (v) up to 12 weeks pregnant, (vi) acceptance of the terms and conditions of the study, and (viii) signature of the informed consent form.

The obstetric exclusion criteria were pregnant women (i) with uterine and vaginal congenital anomalies, (ii) who had premature termination of pregnancy for medical reasons, (iii) with fetal distress, and (iv) with infectious or systemic diseases, such as tuberculosis, HIV, cancers, candidiasis, and hematological diseases.

Oral exclusion criteria were pregnant women (i) with less than 20 natural teeth, excluding third molars, (ii) having none of the 4 premolar–molar pairs, (iii) with a history or treatment of PD, (iv) undergoing dental or orthodontic treatment, (v) with generalized (>30% of sites) stage II, III, and IV periodontal lesions (PD  $\geq$  4 mm, and/or CAL  $\geq$  4 mm), (vi) taking medications affecting the gingiva and/or oral mucosa, (vii) regularly using dental floss and/or interdental brushes and/or mouthwash, or (viii) unable to answer questions or noncooperative.

## 2.3. Outcomes

### 2.3.1. Primary Outcome Measures

The primary outcome variable was to evaluate the prevalence and severity of extension of gingival inflammation cases in pregnant women.

### 2.3.2. Secondary Outcome Measures

The secondary outcomes were to analyze the relationships between demographics, lifestyle factors, oral hygiene habits, oral clinical health status, and gingivitis cases among 3-month pregnant women.

## 2.4. Procedures

Participants were screened at their first prenatal visit. The study was proposed for pregnant women who met the inclusion criteria. In case of an agreement to participate and consent, the inclusion visit was planned at 3 months of pregnancy.

During the inclusion visit, participants signed an informed consent form, completed a questionnaire, and underwent obstetrical and oral clinical examinations. An electronic medical record (e-CRF Voozalyon 1.3; Voozano, Caluire, France) permitted us to record all information.

### 2.4.1. Determination of Demographic and Behavioral Characteristics

Questionnaire assessments were used to obtain information on sociodemographic characteristics, lifestyle factors, oral hygiene habits, and medication use. Participants who declared eating less than five portions of fruits and vegetables per day, so at least 400 g (or 5 servings) of fruits and vegetables per day, were considered to have insufficient fruit and vegetable intake [29,30]. Participants who participated in less than the equivalent of 150 min of moderate-intensity (600 metabolic equivalents of task (MET)) physical activity per week were categorized as having insufficient physical activity. Sedentary is defined as inactive below 150 min of moderate weekly physical activity (i.e., 30 min per day, 5 days per week) or 75 min of vigorous physical activity (25 min, 3 days per week) [31].



the hormonal, genetic, and behavioral changes that are essential for normal fetal development [2]. These changes alter the mother's microbiome in various body locations, including the gut, vagina, placenta, and oral cavity [3].

The oral microbiome during pregnancy appears influenced by oral and systemic conditions [4]. Complex biological reactions during pregnancy within the gingival tissues result from such increased levels of progesterone and estradiol hormones [5], action of local irritants, modification of eating, and the lack of proper hygiene measures, which are of great importance in the development of gingivitis and inflammation of the periodontal area [6,7]. The systemic risk or modifying factors affect the immune response to bacterial biofilm and drive vascular and gingival changes that may contribute to heightened gingival inflammation resulting in exaggerated or "hyper" inflammation in response to relatively small levels of oral biofilm [8]. Although the exact etiology is not fully understood, even without changes in the amount of oral biofilm present, the inflammation of the periodontal tissues due to the dysbiosis of the biofilm increases dramatically in severity during the course of a normal pregnancy [9].

Gingivitis, an early stage of periodontal disease, is the most common oral disease affecting 40–70% of patients in the gestational period [6,10–14]. Gingivitis occurred 1.81–2.2 times more frequently in pregnant women than in nonpregnant women [15,16]. Moreover, it is suggested in pregnancy that gingivitis does not predispose or progress to periodontitis [17].

Gingivitis generally appears between the 3rd and 8th months of gestation. In oral health, the scientific basis for evaluating pregnant women at 3 months is based on the physiological changes that occur in the mouth. In pregnancy, progesterone and estrogen drastically affect the periodontal process. As pregnancy progresses, the placenta begins to produce progesterone and estrogen. Early in pregnancy (first trimester), both estrogen and progesterone are overproduced by the corpus luteum [18]. Importantly, an increase in capillary permeability as a result of high estrogen levels in the blood predisposes pregnant women to gingivitis and hyperplasia [19]. Changes accompanying pregnancy in the first trimester frequently increase the body's response to local inflammatory agents. Gingivitis is characterized by red, dark, swollen gingiva that bleeds easily and is, in fact, a sign of damaged vascularization [20].

If bacteria is necessary for initiating disease development, progression to gingivitis may be influenced by host environmental factors [21]. Studying the interrelatedness of gingival conditions, pregnancy, and their behavioral, physical, sociodemographic, biological, and oral health risk factors is important because the results can be used in developing interventions and policies to improve oral and general health [22].

The new classification of periodontal diseases and conditions aims to take a "precision medicine" approach and allows oral healthcare professionals to incorporate risk factors and their management [23]. A PubMed search with the terms "oral health AND pregnancy outcomes" returned 3,114 results, 92% after 2000 [24]. Although some research suggests a high incidence of periodontitis in pregnant women, the distribution and clustering of risk factors for gingivitis among pregnant women have not yet been adequately explored [11,25–27].

The scope of this study, aligning with the 2018 classification scheme, was to assess the prevalence, severity of extension and major risk factors of gingival conditions to the current understanding of pregnant women.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Study Design and Setting

This analysis was a part of the randomized controlled trial OP-PE protocol published by Kanoute et al. (2021) [28] and registered at ClinicalTrials.gov (NCT04989075). Two hundred and twenty women at 3 months of pregnancy were recruited between March 2022 and August 2022 at the first obstetrical visit to 6 National Hospital Centers of Dakar (Senegal).

#### 2.4.2. Determination of the Prenatal Clinical Status

The obstetric clinical examination included the measurement of height (cm) and weight (kg) using a calibrated clinical scale and stadiometer. The body mass index (BMI) was calculated and used to classify women as underweight ( $\text{BMI} < 18.5 \text{ kg/m}^2$ ), healthy ( $18.5 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$ ), overweight ( $25.0 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$ ), and obese ( $\text{BMI} \geq 30.0 \text{ kg/m}^2$ ) [32].

#### 2.4.3. Determination of the Oral Clinical Parameters

Gingivitis on an intact periodontium and gingivitis on a reduced periodontium in a patient without a history of periodontitis are defined as  $\geq 10\%$  bleeding sites with probing depths  $\leq 3$  mm. Localized gingivitis is defined as 10–30% bleeding sites, and generalized gingivitis is defined as  $>30\%$  bleeding sites [33].

Full-mouth clinical examinations, including probing depth (PD), clinical attachment level (CAL), gingival index (GI), and plaque index (PI), were carried out by a practitioner in a clinical center using a sterile U.S. Williams PDT sensor probe at a pressure of 20 g (Zila-Pro-Dentec Inc., Batesville, AR, USA) positioned parallel to the long axis of the tooth [34].

The bleeding on the interdental brushing index (BOIB) was recorded, as the bleeding response to the horizontal pressure applied in the interdental area by a calibrated interdental brush (IDB). After 30 s, bleeding at each gingival unit was recorded according to the following scale: 0, absence of bleeding after 30 s and 1, bleeding after 30 s [35,36]. The procedures for collecting bleeding data with a calibrated interdental brush are detailed by Bourgeois et al. [37].

All examiners with graduate training in periodontics were trained beforehand by at least one specialized periodontist in the use of the IAP Curaprox colorimetric probe (Curaden) and had obtained a minimum kappa value of 0.82 compared with the gold-standard examiner (excellent agreement according to the Landis and Koch scale) [38]. Examiners were blinded to each other, and two observations were collected at an interval of at least 15 min. The kappa statistic for the reproducibility of the pressure was 0.80. Intraexaminer reliability in using the dental-examination criteria was tested using the Kappa statistic. A 95% agreement on criteria for pocket depth and CAL was obtained. A visual analog scale (VAS) was used to estimate the correlation between the patient's discomfort perception and the interproximal pressure (0 = no pain, 10 = unbearable pain) [39]. The pressure used to place the IDB was approximately 0.20–0.40 g-force, and 78% of participants were assigned a VAS score of  $\leq 1$ .

Sound and carious teeth were recorded to calculate the DMFT (decayed, missing, and filled teeth) score for permanent teeth and identified caries-free women.

#### 2.5. Statistical Analysis

Descriptive bivariate analyses between participant characteristics and the outcome, gingivitis, were evaluated using t-tests and logistic regression for continuous and binary/categorical variables, respectively. An exploratory analysis to check the behavior of the P-risk logit in relation to the variables age and BMI to discuss the need to introduce them in quantitative multivariate analysis was performed. Subsequently, an unconditional logistic model was run to screen the possible influencing factors from four broad domains: maternal characteristics, oral hygiene behaviors, oral clinical conditions, and socioeconomic characteristics. Only variables that generated a  $p$  value  $\leq 0.20$  in the unadjusted analyses were considered for the model, and they were retained in the multivariate logistic regression model. Considering the influence of age, professional activity, sedentary behavior, caries status, and daily frequency of tooth brushing on the results, they were also included as confounding factors in the multivariate analysis. Adjusted odds ratios (aORs) and 95% confidence intervals (CIs) were calculated. Multicollinearity analysis among independent variables was tested using a reference tolerance (TOL)  $< 0.1$  and a variance inflation factor (VIF)  $> 5$ . All statistical tests were performed at a two-sided significance level of 0.05.

The Shapiro–Wilk test was used to check the normality of the distribution ( $p$  value < 0.05). Statistical analyses were performed using XLSTAT 2022 software (Addinsoft, Paris, France).

### 3. Results

#### 3.1. Demographic Characteristics and Clinical Parameters of Pregnant Women

The study flow chart is presented in Figure 1. Of the 380 eligible pregnant women, 113 were ineligible, 25 did not meet obstetrical inclusion criteria, and 22 did not meet oral inclusion criteria. Thus, 220 pregnant women were included in the study.

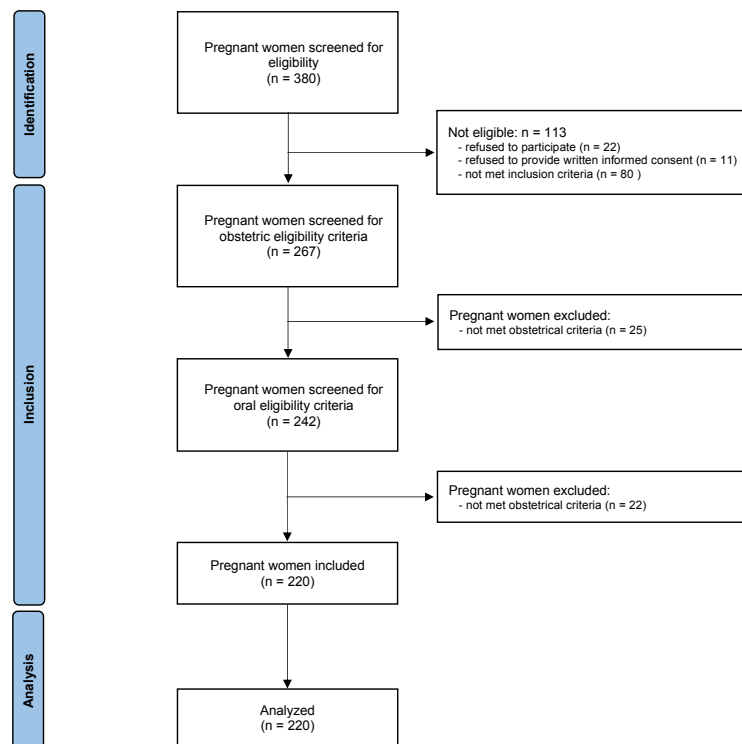


Figure 1. Flow chart of the study.

The baseline characteristics of the pregnant women are presented in Table 1. Of the 220 women enrolled, 95% ( $n = 209$ ) lived in an urban city. A total of 21.4% ( $n = 27$ ) stated that they had never been to school. Their median age was 23 years (IQR 20–26), and most (63.2%,  $n = 139$ ) had no professional activity. No women were current smokers, and 0.9% ( $n = 2$ ) declared harmful alcohol use. The median BMI was 22.6 kg/m<sup>2</sup> (IQR 22.2–25.1). Among pregnant women, 10.6% ( $n = 23$ ) were classified as underweight, 63.3% ( $n = 140$ ) normal, and 26.1% ( $n = 57$ ) obese. During the first 3 months of pregnancy, 95.0% ( $n = 207$ ) had sedentary behavior. A total of 98.9% of participants reported cleaning their teeth at least once with toothbrushes, with 84.3% ( $n = 183$ ) reporting using toothbrushes alone, 1.4% ( $n = 3$ ) using tooth sticks, and 14.6% ( $n = 31$ ) using both. Almost 2/3 of pregnant women (74.5%,  $n = 161$ ) declared that they consumed fewer than five fruits and vegetables per day.

**Table 1.** Demographic characteristics and lifestyle habits of pregnant women.

Characteristics	Overall (N = 220)
<b>Age (years)</b>	
Mean ± SD	23.6 ± 4.6
Median [IQR]	23 [20.0–26.0]
<b>Pregnancy age (weeks)</b>	
Mean ± SD	12.3 ± 0.7
Median [IQR]	12 [12.0–13.0]
<b>Professional activity, n/N (%)</b>	
No	139/220 (63.2)
Yes	81/220 (36.8)
<b>Residence, n/N (%)</b>	
Urban	209/220 (95.0%)
Rural	11/220 (5.0%)
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>),</b>	
Mean ± SD	23.1 ± 4.5
Median [IQR]	22.6 [22.2–25.1]
<b>Education, n/N (%)</b>	
No	47/220 (21.4%)
1–6 years	34/220 (15.5%)
7–12 years	59/220 (27.0%)
≥13 years	79/220 (36.1%)
<b>Fruits and vegetables consumption, n/N (%)</b>	
<5 portions by day	161/220 (74.5)
≥5 portions by day	55/220 (25.5)
<b>Physical activity, n/N (%)</b>	
No <1500 metabolic equivalent of task/week	55/220 (24.8)
Yes ≥1500 metabolic equivalent of task/week	165/220 (75.2)
<b>Sedentary behavior, n/N (%)</b>	
Active	11/220 (5.0)
Sedentary	209/220 (95)
<b>Toothbrushing frequency, n/N (%)</b>	
1/day	66/220 (30.0)
≥2/day	154/220 (70.0)

### 3.2. Clinical Parameters of Pregnant Women

Table 2 details the clinical variables of the study population. A total of 68.9% of women had sound teeth, i.e., no cavities, no fillings, and no missing teeth due to cavities. All women (92.1%, n = 220) had a very low (<5) DMFT index. A total of 60.3% (n = 132) of women had at least one decayed tooth, and 35.2% (n = 77) had one or more missing teeth. The percentage of conservative care received was very low (6.4%, n = 14). A total of 93.0% of the population had at least one bleeding event with a median of 66.7% (IQR 28.8–92.1).

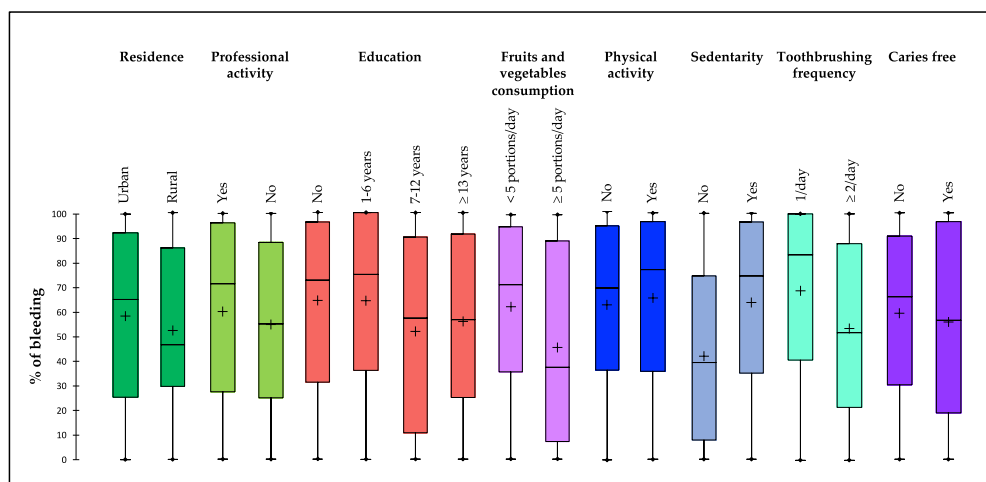
### 3.3. Prevalence of Gingivitis Cases in Pregnant Women

Pregnant women had gingivitis (gingival bleeding score ≥ 10%) in 88.2%, localized gingivitis in 15.0%, and generalized gingivitis in 73.2%. While 19% of the women had 100% of the sites bleeding, 7% had no bleeding on interdental brushing.

Figure 2 describes the percentage of bleeding according to demographic characteristics, lifestyle habits, and clinical characteristics of pregnant women. Rurality, lack of professional activity, and education of more than 7 years were associated with a lower median percentage of BOIB. Eating five or more portions of fruits and vegetables per day, not being sedentary, and brushing teeth more than twice a day were lifestyle habits associated with a lower median percentage of bleeding. The absence of caries was a clinical feature associated with a lower median percentage of bleeding.

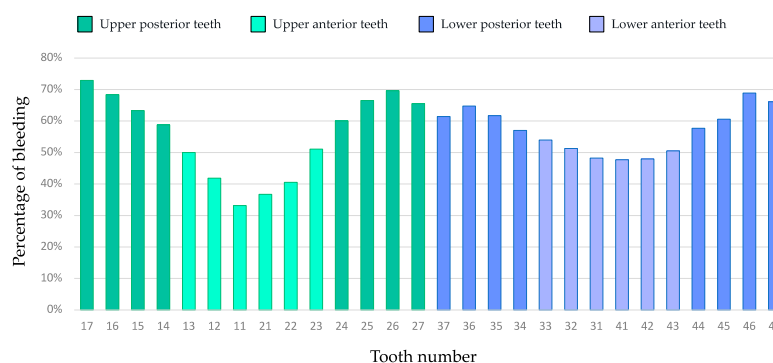
**Table 2.** Clinical parameters of pregnant women.

Characteristics	Overall (N = 220)
<b>Caries free, n/N (%)</b>	
Yes	68/220 (68.9)
No	151/220 (31.1)
<b>Decayed teeth</b>	
Mean ± SD	1.8 ± 2.5
Median [IQR]	1.0 [0.0–3.0]
<b>Missing teeth</b>	
Mean ± SD	0.7 ± 1.3
Median [IQR]	0.0 [0.0–1.0]
<b>Filled teeth</b>	
Mean ± SD	0.1 ± 0.5
Median [IQR]	0.0 [0.0–0.0]
<b>DMFT (Decayed, Missing, Filled teeth)</b>	
Mean ± SD	2.7 ± 3.1
Median [IQR]	2.0 [0.0–4.0]
<b>Plaque index</b>	
Mean ± SD	0.5 ± 0.5
Median [IQR]	0.4 [0.1–0.8]
<b>Gingival index</b>	
Mean ± SD	0.2 ± 0.4
Median [IQR]	0.1 [0.0–0.3]
<b>Pocket depth (mm)</b>	
Mean ± SD	2.2 ± 0.6
Median [IQR]	2.2 [1.8–2.6]
<b>Clinical attachment level (mm)</b>	
Mean ± SD	2.0 ± 1.1
Median [IQR]	2.3 [1.4–2.7]
<b>Bleeding on interdental brushing (%)</b>	
Mean ± SD	58.5 ± 34.0
Median [IQR]	66.7 [28.8–92.1]



**Figure 2.** Percentage of bleeding on probing according to demographic characteristics, lifestyle habits, and clinical characteristics of pregnant women. Each box represents the first quartile, median quartile, and third quartile, from bottom to top.

The percentage of bleeding by tooth type is described in Figure 3. Among the 5413 sites registered, all patients combined, 56.4% (N = 3040) of sites showed bleeding. The highest bleeding scores were mostly observed in molars from the upper and lower arches. The upper right second molar was the tooth with the highest prevalence (72.9%), while the upper right incisor had the lowest prevalence (33.2%). The distribution of the bleeding prevalence by teeth in the mandible appears to be more homogeneous, mainly due to the higher occurrence of incisor–canine teeth compared to the upper group.



**Figure 3.** Percentage of pregnant women with bleeding per tooth. Each histogram bar represents a tooth. The green bars correspond to the top tooth, and the purple bars correspond to the bottom tooth.

#### 3.4. Distribution of No/Mild or Localized or Generalized Gingivitis Cases and Sociodemographic, Behavioral, and Clinical Variables

The correlation analysis between no/mild, localized, and generalized gingivitis is presented in Table 3. BMI was the only variable that had a significant association with gingival inflammation severity ( $p < 0.03$ ). The prevalence of moderate–severe gingivitis in women with 1–6 years of education was 24.2% (8/33) and 14.4% (23/161), respectively, while moderate–severe gingivitis was observed in 33% (11/33) and 38.8% (62/161) of women with more than 12 years of education, respectively. There were no statistically significant differences in the prevalence of gingivitis between the urban and rural populations ( $p = 0.457$ ) or between women with professional activities ( $p = 0.216$ ).

Although not statistically significant, there was an observed trend for an increased prevalence of moderate–severe gingivitis with an increasing number of toothbrushes per day. There was no significant and linear association demonstrating an increase in maximum gingivitis with dental characteristics showing the same distribution pattern. The prevalence of moderate–severe gingivitis in women free of caries was stable (30.3% vs. 31.2%), while moderate–severe periodontitis was observed in 15% (30/207) of women. There was a significant difference between the mean BMI of women according to the severity of gingivitis. Thus, women with generalized gingivitis had a higher average BMI than those with localized gingivitis ( $p < 0.03$ ).

**Table 3.** Distribution of gingivitis extension cases according to sociodemographic, behavioral, and clinical variables.

Characteristics	No/Mild N = 26	Localized Gingivitis N = 33	Generalized Gingivitis N = 161	p Value
Age (years)	21.8 (±3.7)	24.0 (±4.0)	23.8 (±5.0)	0.060 <sup>a</sup>
Pregnancy age (weeks)	12.4 ± 0.7	12.3 ± 0.8	12.3 ± 0.7	0.516 <sup>a</sup>
Professional activity, n/N (%)				0.216 <sup>b</sup>
No	7 (26.9)	16 (48.5)	103 (64.0)	
Yes	19 (73.1)	17 (51.5)	58 (36.0)	
Residence, n/N (%)				0.457 <sup>b</sup>
Urban	26 (100)	31 (93.9)	152 (94.4)	
Rural	-	2 (6.1)	9 (5.6)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.4 ± 4.3	21.2 ± 3.3	23.4 ± 4.6	0.030 <sup>a</sup>
Education, n/N (%)				0.246 <sup>b</sup>
No	10 (38.5)	5 (15.2)	33 (20.0)	
1–6 years	3 (11.5)	8 (24.2)	23 (14.4)	
7–12 years	7 (26.9)	9 (27.3)	43 (26.9)	
≥13 years	6 (23.1)	11 (33.3)	62 (38.8)	
Fruits and vegetables consumption				0.108 <sup>b</sup>
<5 portions/day	15 (57.7)	26 (78.1)	122 (76.6)	
≥5 portions/day	11 (42.3)	7 (21.9)	37 (23.4)	
Physical activity				0.699 <sup>b</sup>
Yes	8 (30.8)	7 (21.2)	40 (24.8)	
No	18 (69.2)	26 (78.8)	121 (75.2)	
Sedentary behavior				0.133 <sup>b</sup>
Active	3 (11.5)	-	8 (5.0)	
Sedentary	23 (88.5)	33 (100.0)	151 (95.0)	
Toothbrushing frequency				0.333 <sup>b</sup>
1/day	11 (42.3)	10 (30.3)	45 (28.0)	
≥2/day	15 (57.7)	23 (69.7)	116 (72.0)	
Caries free				0.994 <sup>b</sup>
Yes	8 (30.8)	10 (30.3)	50 (31.2)	
No	18 (69.2)	23 (69.7)	110 (68.8)	
Plaque index	1.44 ± 0.50	1.89 ± 0.59	2.35 ± 0.48	<0.001 <sup>a</sup>
CAL (mm)	0.52 ± 0.94	1.27 ± 1.33	2.33 ± 0.85	<0.001 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Kruskal–Wallis rank sum test; <sup>b</sup> Pearson's chi-squared test.

### 3.5. Association between Gingivitis Cases (>10%) and Sociodemographic, Behavioral, and Clinical Variables

Table 4 presents the univariate and multivariate associations of sociodemographic, behavioral, and clinical variables with gingivitis as the dependent variable.

In univariate analysis, three variables, namely, age, education level, and fruit and vegetable consumption, were significantly associated with the risk of gingivitis. There was no significant difference in the risk of gingivitis between the very low, low, and moderate levels of education of the women, whereas the risk of gingivitis for the group with high education was 3.29 (95% CI [1.11–9.78]) times higher than that of the group of women with no education. In addition, the risk of gingivitis was associated with low fruit and vegetable consumption (<5 servings per day) (OR = 0.41; 95% CI [0.18–0.98]). The risk of gingivitis increased significantly with age (OR = 1.13; 95% CI [1.01–1.27]).

**Table 4.** Univariate and multivariate logistic regression models of the association between gingivitis and sociodemographic, behavioral, and clinical variables.

Characteristic	Healthy (n = 26)	Gingivitis (n = 194)	Unadjusted OR [95% CI]	p Value	Adjusted OR [95% CI]	p Value
Age (years)	21.8 ± 3.7	21.1 ± 3.1	1.13 [1.01–1.27]	0.03	1.14 [0.98–1.32]	0.09
Pregnancy age (weeks)	12.4 ± 0.7	12.3 ± 0.7	0.76 [0.45–1.3]	0.32		
<b>Professional activity, n/N (%)</b>						
No	7 (26.9)	119 (61.3)	1			
Yes	19 (73.1)	95 (38.7)	1.68 [0.67–4.18]	0.27	6.75 [1.27–35.87]	0.02
<b>Residence, n/N (%)</b>						
Urban	26 (100)	183 (94.3)	1			
Rural	-	11 (5.7)	6016402.22 [0.00–Inf]	0.99		
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	23.9 ± 4.7	22.9 ± 4.7	0.98 [0.90–1.08]	0.90	0.76 [0.63–0.93]	0.01
<b>Education, n/N (%)</b>						
No	10 (38.5)	38 (19.1)	1			
1–6 years	3 (11.5)	31 (15.5)	2.80 [0.70–11.02]	0.14		
7–12 years	7 (26.9)	52 (26.8)	2.01 [0.70–5.75]	0.19		
≥13 years	6 (23.1)	73 (37.6)	3.29 [0.11–9.78]	0.03		
<b>Fruits and vegetables consumption</b>						
<5 portions/day	15 (57.7)	148 (76.3)	1			
≥5 portions/day	11 (42.3)	46 (23.7)	0.41 [0.18–0.98]	0.04	0.15 [0.03–0.66]	0.01
<b>Physical activity</b>						
Yes	18 (69.2)	147 (75.7)	1			
No	8 (30.8)	47 (24.3)	1.39 [0.57–3.39]	0.47		
<b>Sedentary behavior</b>						
Active	3 (11.5)	10 (5.1)	1			
Sedentary	23 (88.5)	184 (94.9)	3.0 [0.74–12.06]	0.12	0.53 [0.05–5.81]	0.92
<b>Toothbrushing frequency</b>						
1/day	11 (42.3)	55 (28.4)	1			
≥2/day	15 (57.7)	139 (71.6)	1.86 [0.80–4.31]	0.14	0.90 [0.26–3.10]	0.82
<b>Caries free</b>						
Yes	18 (69.2)	134 (69.1)	1			
No	8 (30.8)	60 (30.9)	1.01 [0.42–2.46]	0.97	0.95 [0.25–3.60]	0.94
<b>Plaque index</b>	0.19 ± 0.25	0.59 ± 0.48	27.66 [4.81–159.17]	<0.001	131.6 [10.80–1619.71]	<0.001
<b>CAL (mm)</b>	0.52 ± 0.94	1.95 ± 1.06	3.71 [2.34–5.87]	<0.001	7.7 [3.16–18.92]	<0.001

Oral health attitudes, such as brushing less than twice a day, did not result in statistically significant risk differences for gingivitis ( $p = 0.14$ ). A higher risk of gingivitis was observed in association with increasing levels of dental biofilm. Unfavorable oral health status, such as CAL, was a high-risk factor for gingivitis; however, dental caries did not affect the risk of gingivitis in pregnant women.

In the multivariable model, physical activity and sedentary behavior were collinear, so only sedentary behavior was included because it was more strongly associated with the outcome. The association between gingivitis and fruit and vegetable consumption, dental biofilm, and CAL severity remained statistically significant after the inclusion of confounding variables. The crude (univariate effects) and adjusted (multivariate effects) ORs were similar, indicating that confounding effects are relatively small in this sample, at least for the variables studied. The risk of developing gingivitis decreased significantly with the consumption of more than five portions of fruits and vegetables per day (OR = 0.15; 95% CI [0.03–0.66]). At the same time, the risk of gingivitis increased with the percentage of dental biofilm (OR = 131.6; 95% CI [10.80–1619.71]) as well as the severity of CAL (OR = 7.70; 95% CI [3.16–18.92]). Similarly, the risk of gingivitis increased in women with professional activity (OR = 6.75; 95% CI [1.27–35.87]). An inverse association was observed with increasing BMI. The risk of gingivitis decreased with increasing BMI (OR = 0.76; 95% CI [0.63–0.93]).



#### 4. Discussion

To the best of our knowledge, this is the first study initiated, with a strict definition of clinical gingival disease, an early stage of periodontal disease, to explore the clinical prevalence, severity, and risk factors of gingivitis cases in a 3-month pregnant population. Generally, the symptoms of gingivitis can be reversible and disappear because external or internal changes, such as the state of oral health, alteration of the immune system, oral hygiene practices, and diet, can disrupt the progression of the disease and interfere with the prevention and monitoring of the disease [40]. Gingivitis increases more quickly in pregnant women [17]. Gums become red and swollen due to inflammation that can be triggered or exacerbated by hormonal shifts [41]. Considerable differences in inflammatory biomarkers found in the oral biofilm were seen in pregnant women compared to nonpregnant women [9].

However, due to the lack of a clear definition, differences in methods of clinical assessment of gingival health, and the lack of a precise method for screening for gingivitis, it is currently difficult to compare the results of several epidemiological studies and infer a true difference in the prevalence of gingivitis [42]. The 2018 classification provided standardization for determining which patients with intact periodontium would be clinically diagnosed as having gingivitis in terms of prevalence and severity (EFP/AAP, 2018 [43]). Our research was based on this classification. To study the prevalence and severity of gingivitis cases, gingival bleeding was recorded on all teeth to define and grade gingivitis.

Gingival bleeding is the most easily identifiable clinical sign of gingivitis [44]. Approximately 88% of women in our study had clinical gingivitis. Bleeding was highly prevalent because 93% of pregnant women had at least one site with bleeding and 18.6% had 100% of sites with bleeding. Among the 220 women, 7% had no bleeding. Among Senegalese women at 3 months of pregnancy, 15% had moderate gingivitis, and 73% had severe gingivitis (30% or more sites with bleeding). Regarding the distribution of bleeding on each region of the dentition, each arch, and all surfaces, the exposed surfaces had different high bleeding scores. Our results are in accordance with the general findings of a previous clinical investigation among a sample of adolescents and/or young female subjects [45–47]. Generally, the gingiva of anterior teeth and their gingival papillae are more susceptible to the severity of gingivitis than that observed with the posterior teeth [48].

Little is known about the burden and risk factors for gingivitis among reproductive women at 3 months of pregnancy, not only in sub-Saharan Africa. Comparing our results on the prevalence of gingivitis with other studies should be considered with caution. These inconsistencies across these studies can be explained by several factors as follows: definitions of gingivitis, lack of a unified diagnostic standard, choice of indicators (Gingival index, Community Periodontal Index, Bleeding Index, etc. ), differences in the study design, low quality of the studies, date of investigation in some cases (>15 years), the unclear or inappropriate definition of cases (date of pregnancy) [11,49–51], and differences in age, ethnicity, access to dental care, and socioeconomic status of study populations. In the last 5 years, at the time of the new classification, studies on gingivitis cases in pregnant women are not numerous.

In this context, and with all the restrictions described, some former cross-sectional research showed that the percentage of pregnant women with gingivitis was 89% in Ghana, 86.2% in Thailand, and 47% in Brazil [16,52,53]. In a study published in 2016 including pregnant women less than 26 weeks' gestation, 40% had gingival inflammation. Of those with gingival inflammation, 80% had localized gingival inflammation, and 20% had generalized gingival inflammation [54]. In a population of Kenyan women planning to conceive, Oyaró et al. found that 10% of the women had no gingivitis, 61% had mild gingivitis, 27% had moderate gingivitis, and 1% had severe gingivitis [50]. Therefore, our results can be considered in agreement with the trends of gingivitis prevalence described previously.

Socioeconomic factors such as maternal education ( $\geq 13$  years) and professional activity were combined factors in the development of gingivitis in pregnant women at 3 months

of pregnancy. In our study, the finding of a decreased frequency of gingivitis in women with the lowest education level vs. the highest education level was not consistent with the findings of other studies [11,12,55,56], where a higher level of education was associated with better oral health. We have no rational explanation to produce other than to express a reserve on the low power of the statistical analysis of our study related to the high number of classes and consequently to the low intraclass numbers. However, the impact of the use of traditional toothbrushes made of fibers rich in organic substances more commonly known as “sothiou” or “siwak”, which are used predominantly in the lower classes or in conjunction with a regular toothbrush, on gingival health, which was not taken into consideration in our study, should not be neglected [57]. Interestingly, Oyaro et al. recently reported in a pregnant Kenyan population that in univariable analyses, lower moderate–severe gingivitis was observed in association with increasing levels of education and monthly household income. In a multivariable analysis including location, education, and income, the association with the site was similar, while the associations with education and income were attenuated and no longer statistically significant [50].

In addition, somewhat disconcertingly, there was no difference in gingival condition between women who brushed twice a day and those who brushed less frequently. While applying the same logic to the positive effect of traditional toothbrush use, we should keep in mind that self-reported dental hygiene may not reflect actual dental hygiene, and if participants report brushing twice a day, they may do so much less frequently.

Clinical variables such as PI and CAL were positively associated with gingivitis, while the observed dental health of caries-free patients did not impact the gingival condition. Obesity was positively associated with gingivitis, although many common risk factors of periodontal diseases, such as smoking, alcohol use, and other chronic diseases, were low or nonexistent in this population. Additionally, older pregnant women could have the highest association with gingival disease, as described in the univariate analysis.

Both lifestyle and dental health are weighted differently for people depending on their culture, socioeconomic status, and level of education [58]. Therefore, cultural and economic factors were studied as affecting oral health outcomes and were considered in characterizing women in several studies [59]. However, in our study, there were no effects on the results.

The association observed in bivariate analysis between BMI and gingival conditions can be explained by the fact that the adipose tissue of patients with excessive weight secretes inflammatory mediators, such as tumor necrosis factor-alpha, interleukin 6, and C-reactive protein, which can make the host more susceptible to inflammation [9,60,61]. Therefore, overweight or obese patients may have higher levels of periodontal inflammation and destruction, even in the presence of normal amounts of bacterial biofilm, compared to normal-weight patients [62].

Most study participants reported brushing their teeth twice a day. The gingival status of the pregnant women included in this survey was unsatisfactory, and the majority had BOIB. This inconsistency between gingival condition and reported dental hygiene practice may be a result of the women having not acquired adequate brushing techniques [63–65]. This observation is not limited to the study population. For example, comparable results have been reported for dental students, whose bleeding rate was 84%. Only an effective and efficient brushing technique combined with interdental brushing allows for optimal disruption of interdental biofilm. In particular, it has been found that using interdental cleaning in combination with tooth brushing can reduce gingivitis or dental biofilm more than tooth brushing alone [37,66]. During pregnancy or puberty, estrogen and progesterone levels increase, leading to an increase in gingival vascularization and inflammation that must also be taken into account [67]. Female sex steroid hormones may thus indirectly contribute to gingival and periodontal diseases by exacerbating the response of periodontal tissue to dental biofilm [68]. Evidence-based recommendations for concrete procedures and practices to significantly enhance the gingival health of pregnant women and decrease the risk of periodontal disease and preterm birth or preeclampsia were not common [13]. The

best option for periodontal tissue health is better oral hygiene [46]. However, in practice, the question is how to proceed and what strategies to adopt. Given the multifactorial nature of inflammation in pregnant women, occupational prophylaxis is necessary [69]. The effectiveness of brushing alone cannot be guaranteed in this high-risk period for gingival health. Currently, the therapy of choice is the mechanical removal of dental plaque above and below the gum line [70]. The challenge is to organize geographical and financial accessibility to intensive health monitoring and oral prophylaxis of these pregnant women in low-income countries, where access to oral health care for the population is estimated at 35% [71].

The bacterial biofilm that forms a dental plaque is an important factor in triggering gingivitis [4,72,73]. In our study, the odds of gingival disease were significantly increased in women with the highest PD. If the dental biofilm indicates inadequate oral hygiene, plaque accumulates more rapidly around inflamed gums than around gums without inflammation. The biofilm reacts immunologically with the host to produce an inflammatory infiltrate in the gingival tissue, leading to the development of gingivitis [74]. The extent of gingivitis increases as the amount and location of plaque buildup increase, further confirming the association of large amounts of plaque with generalized gingivitis [33].

Participants had a minimal recession, and the loss of attachment estimates was driven primarily by probing depth. This may be a result of the young age distribution of the population. However, our study found positive results with respect to CAL during pregnancy [75,76]. Pregnant women remain at increased risk of recurrent progression of periodontitis. On a reduced periodontium, clinical gingival health was characterized by an absence of bleeding on probing, erythema, edema, and patient symptoms in the presence of reduced clinical attachment and bone levels [43]. In nonperiodontitis patients, there was no current evidence for an increased risk of periodontitis on a reduced periodontium. However, evidence has demonstrated that a patient may achieve periodontal stability. Periodontal stability is characterized by successful treatment through control of local and systemic risk factors, resulting in minimal (<10% of sites) bleeding, no probing depths of 4 mm or greater than bleed on probing, optimal improvement in other clinical parameters, and lack of progressive periodontal destruction [77]. Although most inflammatory changes, such as gingival changes, gingivitis, and sometimes localized growth of gingival tissues, will disappear within a few months after delivery, previous epidemiological evidence has suggested that females during pregnancy are more likely to experience periodontal disease caused by a variety of factors [18]. However, gingivitis in pregnant women very rarely turns into periodontitis, as shown by the loss of connective tissue attachment [2]. Indeed, progesterone has a suppressive action on gingival fibroblasts, inhibiting the production of matrix metalloproteinases, the enzyme responsible for the destruction of collagen fibers [78,79].

Healthy lifestyle habits such as eating fruits and vegetables are considered part of an overall behavior impacting oral health [80]. In our study, food intake was associated with gingival bleeding cases. Our data suggested that increased portions of fruits and legumes ( $\geq 5$  portions per day) were associated with a decreased incidence of gingivitis in pregnant patients. Good nutritional patterns are protective against periodontitis [81]. Liu et al. reported that subjects with bad diets had an odds ratio of 4.22 compared to subjects with excellent diets, indicating poor dental health after adjustment for confounding factors [82]. Poor eating habits may be an important risk factor for oral inflammation and gingivitis [83]. Consumption of less than recommended portions of fruits and vegetables was associated with higher odds of bleeding. In addition, fewer portions of healthy foods mean fewer nutrients that protect gum tissue and support the immune system [84,85]. Reducing oxidative stress and increasing antioxidant intake through certain nutritional components benefit gingival and periodontal inflammation due to modification of the host immune response [86].

Conceptually, our results contribute to understanding the determinants of gingival bleeding in pregnant women. They support the clinical definitions and hypotheses of the 2018 classification of gingivitis, which identifies three broad categories of gingival disease:

plaque-induced gingivitis, mediated by systemic or local risk factors, and nondental plaque biofilm-induced gingival disease due to higher levels of estrogen and progesterone [43]. Evaluating bleeding using a specific method while citing EFP/AAP 2018 is not inconsistent, as the “clinical” endpoint of the classification is bleeding vs. no bleeding with a cut-off of 10% of the sites listed per individual.

A strength of our study is the control for potential confounders known to affect dietary intakes and oral health practices, such as age, tooth brushing, and education. In contrast, other lifestyle factors, such as alcohol consumption and smoking, were not assessed because of societal and cultural norms that would limit the involvement and reporting of these factors. Clinical procedures and assessments were standardized for this investigation, and a clinical examiner calibrated with greater than 90% reliability for each clinical index performed all examinations under constant lighting conditions.

Our research was limited to identifying the severity of the extension of gingival inflammation cases and not the severity of the inflammatory condition. The definition and classification of a site-level gingival inflammatory condition (i.e., a “gingivitis site”) are separate from the definition and classification of a gingivitis case (i.e., a patient with gingivitis), and a “gingivitis site” is not necessarily equivalent to a GC. Although it may be useful for investigational research purposes, the use of quantification indices to systematically grade BOP at site levels may lead to variability in the grading scale that is challenging to define during periodontal examinations [33].

Our study conclusions are, however, limited by its cross-sectional exploratory design, which can only provide evidence of association. Proving causality requires longitudinal studies that follow pregnant women from the early stages of pregnancy to its end so that temporality can be ascertained. A study with a larger sample size and randomly selected subjects is also needed so that conclusions can be more confidently generalized to the target population. Finally, we recall the potential bias in the results related to the association of the variables such as level of education, number of daily brushings, and severity of the extension of gingivitis related to the nonconsideration of the use of traditional toothbrushes.

## 5. Conclusions

Our analyses suggested that gingivitis cases were high among Senegalese women at 3 months of pregnancy. A total of 88% had clinical gingivitis. Fifteen percent had localized gingivitis, and seventy-three percent had generalized gingivitis. Bleeding was also highly prevalent. The age of women, plaque index, clinical attachment level, BMI, and fruit and vegetable consumption were identified as risk factors for gingivitis. Future studies should assess the interaction between gingivitis from biofilm and gingivitis from systemic disorders to highlight the importance of enabling pregnant women to manage their oral health by adopting healthy practices.

**Supplementary Materials:** The following supporting information can be downloaded at <https://www.mdpi.com/article/10.3390/jcm12093349/s1>, Table S1: STROBE checklist.

**Author Contributions:** Conceptualization, D.B. and F.C.; methodology, D.B. and F.C.; validation, D.B. and F.C.; formal analysis, D.B. and J.G.; investigation, A.K.; data curation, D.B.; writing—original draft preparation, D.B. and F.C.; writing—review and editing, J.G., A.K., G.O., L.S.G., F.A.A., D.B. and F.C.; visualization, D.B. and F.C.; supervision, D.B. and F.C.; project administration, D.B. and F.C.; funding acquisition, D.B. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research received external funding from Curaden AG (Switzerland).

**Institutional Review Board Statement:** The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee of Dakar (protocol code 000086/MSAS/CNERS/SP and date of approval 8 June 2021).

**Informed Consent Statement:** Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

**Data Availability Statement:** The data presented in this study are available on request from the corresponding author.

**Acknowledgments:** We acknowledge all the pregnant women who participated in this study. We acknowledge the teacher-researchers from the Public Health Service, Department of Dentistry, Cheikh Anta Diop University for their participation: A. Dieng, S. Ndam Dieng, M. Diop, L. Mbow, and D. Faye.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References

- Holmstrup, P.; Plemons, J.; Meyle, J. Non-plaque-induced gingival diseases. *J. Periodontol.* **2018**, *89* (Suppl. S1), S28–S45. [CrossRef] [PubMed]
- Katarzyńska-Konwa, M.; Obersztyn, I.; Trzcionka, A.; Mocny-Pachońska, K.; Mosler, B.; Tanasiewicz, M. Oral Status in Pregnant Women from Post-Industrial Areas of Upper Silesia in Reference to Occurrence of: Preterm Labors, Low Birth Weight and Type of Labor. *Healthcare* **2020**, *8*, 528. [CrossRef]
- Mesa, M.D.; Loureiro, B.; Iglesia, I.; Fernandez Gonzalez, S.; Llubra Olivé, E.; García Algar, O.; Solana, M.J.; Cabero Perez, M.J.; Sainz, T.; Martínez, L.; et al. The Evolving Microbiome from Pregnancy to Early Infancy: A Comprehensive Review. *Nutrients* **2020**, *12*, 133. [CrossRef] [PubMed]
- Jang, H.; Patoine, A.; Wu, T.T.; Castillo, D.A.; Xiao, J. Oral microflora and pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* **2021**, *11*, 16870. [CrossRef] [PubMed]
- Massoni, R.S.D.S.; Aranha, A.M.F.; Matos, F.Z.; Guedes, O.A.; Borges, H.; Miotto, M.; Porto, A.N. Correlation of periodontal and microbiological evaluations, with serum levels of estradiol and progesterone, during different trimesters of gestation. *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 11762. [CrossRef]
- Maybodi, F.R.; Haerian-Ardakani, A.; Vaziri, F.; Khabbazian, A.; Mohammadi-Asl, S. CPITN changes during pregnancy and maternal demographic factors ‘impact on periodontal health. *Iran. J. Reprod. Med.* **2015**, *13*, 107–112.
- Bhuyan, R.; Bhuyan, S.K.; Mohanty, J.N.; Das, S.; Juliana, N.; Juliana, I.F. Periodontitis and Its Inflammatory Changes Linked to Various Systemic Diseases: A Review of Its Underlying Mechanisms. *Biomedicines* **2022**, *10*, 2659. [CrossRef]
- Paul, O.; Arora, P.; Mayer, M.; Chatterjee, S. Inflammation in Periodontal Disease: Possible Link to Vascular Disease. *Front. Physiol.* **2020**, *11*, 609614. [CrossRef]
- Lieske, B.; Makarova, N.; Jagemann, B.; Walther, C.; Ebinghaus, M.; Zyriax, B.-C.; Aarabi, G. Inflammatory Response in Oral Biofilm during Pregnancy: A Systematic Review. *Nutrients* **2022**, *14*, 4894. [CrossRef]
- Dommisch, H.; Staufenbiel, I.; Schulze, K.; Stiesch, M.; Winkel, A.; Fimmers, R.; Dommisch, J.; Jepsen, S.; Miosge, N.; Adam, K.; et al. Expression of antimicrobial peptides and interleukin-8 during early stages of inflammation: An experimental gingivitis study. *J. Periodontol. Res.* **2015**, *50*, 836–845. [CrossRef]
- Erchick, D.J.; Rai, B.; Agrawal, N.K.; Khatri, S.K.; Katz, J.; LeClercq, S.C.; Reynolds, M.A.; Mullany, L.C. Oral hygiene, prevalence of gingivitis, and associated risk factors among pregnant women in Sarlahi District, Nepal. *BMC Oral Health* **2019**, *19*, 2. [CrossRef] [PubMed]
- Srinivas, S.K.; Parry, S. Periodontal Disease and Pregnancy Outcomes: Time to Move On? *J. Women's Health* **2012**, *21*, 121–125. [CrossRef] [PubMed]
- Nannan, M.; Xiaoping, L.; Ying, J. Periodontal disease in pregnancy and adverse pregnancy outcomes: Progress in related mechanisms and management strategies. *Front. Med.* **2022**, *9*, 963956. [CrossRef]
- Silk, H.; Douglass, A.B.; Douglass, J.M.; Silk, L. Oral health during pregnancy. *Am. Fam. Physician* **2008**, *77*, 1139–1144.
- Rahman, M.; Hassan, R.; Islam, Z.; Ahmad, M.S.; Alam, M.; Islam, K.M. Oral Health Status of Pregnant Women attended the Mothers and Children Welfare Center (MCWC) in Bangladesh. *City Dent. Coll. J.* **2013**, *10*, 1–4. [CrossRef]
- Rakchanok, N.; Amporn, D.; Yoshida, Y.; Harun-Or-Rashid, M.; Sakamoto, J. Dental caries and gingivitis among pregnant and non-pregnant women in Chiang Mai, Thailand. *Nagoya J. Med. Sci.* **2010**, *72*, 43–50. [PubMed]
- Wu, M.; Chen, S.-W.; Jiang, S.-Y. Relationship between Gingival Inflammation and Pregnancy. *Mediat. Inflamm.* **2015**, *2015*, 623427. [CrossRef] [PubMed]
- Raju, K.; Berens, L. Periodontology and pregnancy: An overview of biomedical and epidemiological evidence. *Periodontology 2000* **2021**, *87*, 132–142. [CrossRef] [PubMed]
- Hemalatha, V.T.; Manigandan, T.; Sarumathi, T.; Aarthi Nisha, V.; Amudhan, A. Dental Considerations in Pregnancy-A Critical Review on the Oral Care. *J. Clin. Diagn. Res.* **2013**, *7*, 948–953. [CrossRef]
- Gingivitis and Periodontitis: Overview*; Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG): Köln, Germany, 2020. Available online: <https://www.informedhealth.org/> (accessed on 10 February 2023).
- Balan, P.; Brandt, B.; Chong, Y.; Crielgaard, W.; Wong, M.; Lopez, V.; He, H.; Seneviratne, C. Subgingival Microbiota during Healthy Pregnancy and Pregnancy Gingivitis. *JDR Clin. Transl. Res.* **2021**, *6*, 343–351. [CrossRef]
- Gare, J.; Kanoute, A.; Meda, N.; Viennot, S.; Bourgeois, D.; Carrouel, F. Periodontal Conditions and Pathogens Associated with Pre-Eclampsia: A Scoping Review. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2021**, *18*, 7194. [CrossRef] [PubMed]

23. Tonetti, M.S.; Greenwell, H.; Kornman, K.S. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J. Periodontol.* **2018**, *89* (Suppl. S1), S159–S172. [CrossRef] [PubMed]
24. Merchant, A.T. Grand challenges in oral health and nutrition: We are what we eat. *Front. Oral Health* **2022**, *3*, 999817. [CrossRef] [PubMed]
25. Uwambaye, P.; Munyanshongore, C.; Rulisa, S.; Shiau, H.; Nuhu, A.; Kerr, M.S. Assessing the association between periodontitis and premature birth: A case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth* **2021**, *21*, 204. [CrossRef] [PubMed]
26. Belay, A.S.; Achimano, A.A. Prevalence and Risk Factors for Periodontal Disease Among Women Attending Antenatal Care in Public Hospitals, Southwest Ethiopia, 2022: A Multicenter Cross-Sectional Study. *Clin. Cosmet. Investig. Dent.* **2022**, *14*, 153–170. [CrossRef]
27. Starzyńska, A.; Wychowański, P.; Nowak, M.; Sobocki, B.K.; Jereczek-Fossa, B.A.; Słupecka-Ziemilska, M. Association between Maternal Periodontitis and Development of Systematic Diseases in Offspring. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23*, 2473. [CrossRef]
28. Kanoute, A.; Gare, J.; Meda, N.; Viennot, S.; Tramini, P.; Fraticelli, L.; Carrouel, F.; Bourgeois, D. Effect of Oral Prophylactic Measures on the Occurrence of Pre-Eclampsia (OP-PE) in High-Risk Pregnant Women: A Cluster Randomized Controlled Trial. *Methods Protoc.* **2021**, *4*, 61. [CrossRef]
29. Nishida, C.; Uauy, R.; Kumanyika, S.; Shetty, P. The Joint WHO/FAO Expert Consultation on diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: Process, product and policy implications. *Public Health Nutr.* **2004**, *7*, 245–250. [CrossRef]
30. Wang, X.; Ouyang, Y.; Liu, J.; Zhu, M.; Zhao, G.; Bao, W.; Hu, F.B. Fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: Systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ* **2014**, *349*, g4490. [CrossRef]
31. Bull, F.C.; Al-Ansari, S.S.; Biddle, S.; Borodulin, K.; Buman, M.P.; Cardon, G.; Carty, C.; Chaput, J.-P.; Chastin, S.; Chou, R.; et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br. J. Sports Med.* **2020**, *54*, 1451–1462. [CrossRef]
32. CDC. Defining Adult Overweight and Obesity. Available online: <https://www.cdc.gov/obesity/basics/adult-defining.html> (accessed on 10 February 2023).
33. Trombelli, L.; Farina, R.; Silva, C.; Tatakis, D.N. Plaque-induced gingivitis: Case definition and diagnostic considerations. *J. Periodontol.* **2018**, *89* (Suppl. S1), S46–S73. [CrossRef] [PubMed]
34. Löe, H. The Gingival Index, the Plaque Index and the Retention Index Systems. *J. Periodontol.* **1967**, *38*, 610–616. [CrossRef]
35. Caton, J.G.; Polson, A.M. The interdental bleeding index: A simplified procedure for monitoring gingival health. *Compend. Contin. Educ. Dent.* **1985**, *6*, 88, 90–2.
36. Hofer, D.; Sahrman, P.; Attin, T.; Schmidlin, P. Comparison of marginal bleeding using a periodontal probe or an interdental brush as indicators of gingivitis. *Int. J. Dent. Hyg.* **2011**, *9*, 211–215. [CrossRef]
37. Bourgeois, D.; Saliassi, I.; Llodra, J.C.; Bravo, M.; Viennot, S.; Carrouel, F. Efficacy of interdental calibrated brushes on bleeding reduction in adults: A 3-month randomized controlled clinical trial. *Eur. J. Oral Sci.* **2016**, *124*, 566–571. [CrossRef] [PubMed]
38. Landis, J.R.; Koch, G.G. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. *Biometrics* **1977**, *33*, 159–174. [CrossRef]
39. Luigi, C.; Marco, M.; Gianluca, M.; Vittorio, C. A Proposed New Index for Clinical Evaluation of Interproximal Soft Tissues: The Interdental Pressure Index. *Int. J. Dent.* **2014**, *2014*, 345075. [CrossRef]
40. Huang, S.; Li, R.; Zeng, X.; He, T.; Zhao, H.; Chang, A.; Bo, C.; Chen, J.; Yang, F.; Knight, R.; et al. Predictive modeling of gingivitis severity and susceptibility via oral microbiota. *ISME J.* **2014**, *8*, 1768–1780. [CrossRef]
41. Saadaoui, M.; Singh, P.; Al Khodor, S. Oral microbiome and pregnancy: A bidirectional relationship. *J. Reprod. Immunol.* **2021**, *145*, 103293. [CrossRef]
42. Fan, W.; Liu, C.; Zhang, Y.; Yang, Z.; Li, J.; Huang, S. Epidemiology and associated factors of gingivitis in adolescents in Guangdong Province, Southern China: A cross-sectional study. *BMC Oral Health* **2021**, *21*, 311. [CrossRef]
43. Chapple, I.L.C.; Mealey, B.L.; Van Dyke, T.E.; Bartold, P.M.; Dommisch, H.; Eickholz, P.; Geisinger, M.L.; Glogauer, M.; Goldstein, M.; et al. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J. Clin. Periodontol.* **2018**, *45* (Suppl. S20), S68–S77. [CrossRef] [PubMed]
44. Baudet, A.; Veynachter, T.; Rousseau, H.; Anagnostou, F.; Jeanne, S.; Ortí, V.; Thilly, N.; Clément, C.; Bisson, C. Perception of Gingival Bleeding by People and Healthcare Professionals: A Multicentre Study in an Adult French Population. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2020**, *17*, 5982. [CrossRef]
45. Sreenivasan, P.K.; Prasad, K.V. Distribution of dental plaque and gingivitis within the dental arches. *J. Int. Med. Res.* **2017**, *45*, 1585–1596. [CrossRef] [PubMed]
46. Liu, X.; Xu, J.; Li, S.; Wang, X.; Liu, J.; Li, X. The prevalence of gingivitis and related risk factors in schoolchildren aged 6–12 years old. *BMC Oral Health* **2022**, *22*, 623. [CrossRef] [PubMed]
47. Kozak, U.; Lasota, A.; Chalas, R. Changes in Distribution of Dental Biofilm after Insertion of Fixed Orthodontic Appliances. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 5638. [CrossRef]
48. Oh, T.-J.; Eber, R.; Wang, H.-L. Periodontal diseases in the child and adolescent. *J. Clin. Periodontol.* **2002**, *29*, 400–410. [CrossRef]
49. Opeodu, O.; Dosumu, E.; Arowojolu, M. Periodontal condition and treatment needs of some pregnant women in Ibadan, Nigeria. *Ann. Med. Health Sci. Res.* **2015**, *5*, 213–217. [CrossRef]

50. Oyaro, B.; Lokken, E.; Alumera, H.; Hussein, S.; Richardson, B.; Mandaliya, K.; Jaoko, W.; Kinuthia, J.; Dimba, E.; Kemoli, A.; et al. Prevalence and correlates of periodontitis among Kenyan women planning to conceive. *BMC Oral Health* **2022**, *22*, 1–10. [[CrossRef](#)]
51. Zhang, Y.; Feng, W.; Li, J.; Cui, L.; Chen, Z.-J. Periodontal Disease and Adverse Neonatal Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Pediatr.* **2022**, *10*, 799740. [[CrossRef](#)]
52. Vogt, M.; Sallum, A.W.; Cecatti, J.G.; Morais, S.S. Factors associated with the prevalence of periodontal disease in low-risk pregnant women. *Reprod. Health* **2012**, *9*, 3. [[CrossRef](#)]
53. Nuamah, I.; Annan, B.D. Periodontal status and oral hygiene practices of pregnant and non-pregnant women. *East Afr. Med. J.* **1998**, *75*, 712–714. [[PubMed](#)]
54. Erchick, D.J.; Khatri, S.K.; Agrawal, N.K.; Katz, J.; LeClerq, S.C.; Rai, B.; Reynolds, M.A.; Mullany, L.C. Risk of preterm birth associated with maternal gingival inflammation and oral hygiene behaviours in rural Nepal: A community-based, prospective cohort study. *BMJ Open* **2020**, *10*, e036515. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
55. Hess, R.F.; Gilill, C.S.; DembÅ, J. Prevalence and Predictors of Periodontal Disease among Pregnant Women in Mali, West Africa. *Ann. Med. Health Sci. Res.* **2017**, *7*, 263–270.
56. Piscoya, M.D.B.D.V.; Ximenes, R.A.D.A.; da Silva, G.M.; Jamelli, S.R.; Coutinho, S.B. Periodontitis-associated risk factors in pregnant women. *Clinics* **2012**, *67*, 27–33. [[CrossRef](#)]
57. Ramli, H.; Mohd-Dom, T.N.; Mohd-Said, S. Clinical benefits and adverse effects of siwak (*S. persica*) use on periodontal health: A scoping review of literature. *BMC Oral Health* **2021**, *21*, 618. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
58. Carmagnola, D.; Pellegrini, G.; Malvezzi, M.; Canciani, E.; Henin, D.; Dellavia, C. Impact of Lifestyle Variables on Oral Diseases and Oral Health-Related Quality of Life in Children of Milan (Italy). *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2020**, *17*, 6612. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
59. Deghatipour, M.; Ghorbani, Z.; Ghanbari, S.; Arshi, S.; Ehdavivand, F.; Namdari, M.; Pakkhesal, M. Oral health status in relation to socioeconomic and behavioral factors among pregnant women: A community-based cross-sectional study. *BMC Oral Health* **2019**, *19*, 117. [[CrossRef](#)]
60. Martinez-Herrera, M.; Silvestre-Rangil, J.; Silvestre, F.J. Association between obesity and periodontal disease. A systematic review of epidemiological studies and controlled clinical trials. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.* **2017**, *22*, e708–e715. [[CrossRef](#)]
61. Lavigne, S.E. Evolving Evidence for Relationships between Periodontitis and Systemic Diseases: Position Paper from the Canadian Dental Hygienists Association. *Can. J. Dent. Hyg.* **2022**, *56*, 155–171.
62. Abu-Shawish, G.; Betsy, J.; Anil, S. Is Obesity a Risk Factor for Periodontal Disease in Adults? A Systematic Review. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2022**, *19*, 12684. [[CrossRef](#)]
63. Balan, P.; He, H.-G.; Cao, F.; Wong, M.L.; Chong, Y.-S.; Lopez, V.; Soh, S.-E.; Seneviratne, C.J. Oral Health in Pregnant Chinese Women in Singapore: A Call to Go beyond the Traditional Clinical Care. *Healthcare* **2018**, *6*, 77. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
64. Bushehab, N.M.E.; Sreedharan, J.; Reddy, S.; D'souza, J.; Abdelmagyd, H. Oral Hygiene Practices and Awareness of Pregnant Women about the Effects of Periodontal Disease on Pregnancy Outcomes. *Int. J. Dent.* **2022**, *2022*, 5195278. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
65. Chen, H.; Zhang, R.; Cheng, R.; Xu, T.; Zhang, T.; Hong, X.; Zhao, X.; Wu, Y.; Cheng, L.; Hu, T. Gingival bleeding and calculus among 12-year-old Chinese adolescents: A multilevel analysis. *BMC Oral Health* **2020**, *20*, 147. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
66. Bourgeois, D.; Bravo, M.; Llodra, J.-C.; Inquimbert, C.; Viennot, S.; Dussart, C.; Carrouel, F. Calibrated interdental brushing for the prevention of periodontal pathogens infection in young adults—A randomized controlled clinical trial. *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 15127. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
67. Ulloa, P.C.; Krom, B.P.; van der Veen, M.H. Sex Steroid Hormones as a Balancing Factor in Oral Host Microbiome Interactions. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* **2021**, *11*. [[CrossRef](#)]
68. Ye, C.; Kapila, Y. Oral microbiome shifts during pregnancy and adverse pregnancy outcomes: Hormonal and Immunologic changes at play. *Periodontology 2000* **2021**, *87*, 276–281. [[CrossRef](#)]
69. Bao, J.; Huang, X.; Wang, L.; He, Y.; Rasubala, L.; Ren, Y.-F. Clinical Practice Guidelines for Oral Health Care during Pregnancy: A Systematic Evaluation and Summary Recommendations for General Dental Practitioners. *Quintessence Int.* **2022**, *53*, 362–373. [[CrossRef](#)]
70. Chapple, I.L.C.; Van Der Weijden, F.; Doerfer, C.; Herrera, D.; Shapira, L.; Polak, D.; Madianos, P.; Louropoulou, A.; Machtei, E.; Donos, N.; et al. Primary prevention of periodontitis: Managing gingivitis. *J. Clin. Periodontol.* **2015**, *42* (Suppl. S16), S71–S76. [[CrossRef](#)]
71. Seminario, A.L.; DeRouen, T.; Cholera, M.; Liu, J.; Phantumvanit, P.; Kemoli, A.; Castillo, J.; Pitiphat, W. Mitigating Global Oral Health Inequalities: Research Training Programs in Low- and Middle-Income Countries. *Ann. Glob. Health* **2020**, *86*, 141. [[CrossRef](#)]
72. Sedghi, L.; DiMassa, V.; Harrington, A.; Lynch, S.V.; Kapila, Y.L. The oral microbiome: Role of key organisms and complex networks in oral health and disease. *Periodontology 2000* **2021**, *87*, 107–131. [[CrossRef](#)]
73. Jakubovics, N.S.; Goodman, S.D.; Mashburn-Warren, L.; Stafford, G.P.; Cieplik, F. The dental plaque biofilm matrix. *Periodontology 2000* **2021**, *86*, 32–56. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
74. Murakami, S.; Mealey, B.L.; Mariotti, A.; Chapple, I.L. Dental plaque-induced gingival conditions. *J. Clin. Periodontol.* **2018**, *45* (Suppl. 20), S17–S27. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

75. Lief, S.; Boggess, K.A.; Murtha, A.P.; Jared, H.; Madianos, P.N.; Moss, K.; Beck, J.; Offenbacher, S. The Oral Conditions and Pregnancy Study: Periodontal Status of a Cohort of Pregnant Women. *J. Periodontol.* **2004**, *75*, 116–126. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
76. Gil-Montoya, J.A.; Rivero-Blanco, T.; Leon-Rios, X.; Exposito-Ruiz, M.; Pérez-Castillo, I.; Aguilar-Cordero, M.J. Oral and general health conditions involved in periodontal status during pregnancy: A prospective cohort study. *Arch. Gynecol. Obstet.* **2022**. [[CrossRef](#)]
77. Lang, N.P.; Bartold, P.M. Periodontal health. *J. Periodontol.* **2018**, *89* (Suppl. S1), S9–S16. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
78. Cabral-Pacheco, G.A.; Garza-Veloz, I.; La Rosa, C.C.-D.; Ramirez-Acuña, J.M.; Perez-Romero, B.A.; Guerrero-Rodriguez, J.F.; Martinez-Avila, N.; Martinez-Fierro, M.L. The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 9739. [[CrossRef](#)]
79. Herath, T.D.K.; Wang, Y.; Seneviratne, C.J.; Darveau, R.P.; Wang, C.-Y.; Jin, L. The expression and regulation of matrix metalloproteinase-3 is critically modulated by Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide with heterogeneous lipid A structures in human gingival fibroblasts. *BMC Microbiol.* **2013**, *13*, 73. [[CrossRef](#)]
80. Tenelanda-López, D.; Valdivia-Moral, P.; Castro-Sánchez, M. Eating Habits and Their Relationship to Oral Health. *Nutrients* **2020**, *12*, 2619. [[CrossRef](#)]
81. Jeong, J.; Kim, H.-S.; Lee, D.; Kim, K.; Kim, Y.-H. Association between Four Dietary Patterns and the Risk of Periodontal Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* **2022**, *14*, 4362. [[CrossRef](#)]
82. Liu, Y. The relationship between lifestyle and self-reported oral health among American adults. *Int. Dent. J.* **2014**, *64*, 46–51. [[CrossRef](#)]
83. Martinon, P.; Fraticelli, L.; Giboreau, A.; Dussart, C.; Bourgeois, D.; Carrouel, F. Nutrition as a Key Modifiable Factor for Periodontitis and Main Chronic Diseases. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 197. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
84. Isola, G.; Alibrandi, A.; Rapisarda, E.; Matarese, G.; Williams, R.C.; Leonardi, R. Association of vitamin D in patients with periodontitis: A cross-sectional study. *J. Periodontol. Res.* **2020**, *55*, 602–612. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
85. Feng, J.; Jin, K.; Dong, X.; Qiu, S.; Han, X.; Yu, Y.; Bai, D. Association of Diet-Related Systemic Inflammation with Periodontitis and Tooth Loss: The Interaction Effect of Diabetes. *Nutrients* **2022**, *14*, 4118. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
86. Tóthová, L.; Celec, P. Oxidative Stress and Antioxidants in the Diagnosis and Therapy of Periodontitis. *Front. Physiol.* **2017**, *8*, 1055. [[CrossRef](#)]

**Disclaimer/Publisher's Note:** The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.



Le protocole OP-PE (article 2) vient de se finaliser au Sénégal. Les résultats de l'analyse du microbiote interdentaire de 100 femmes enceintes à T0 avec la quantification des 9 principales bactéries parodontopathogènes (*P. gingivalis*, *T. denticola*, *T. forsythia*, *F. nucleatum*, *P. micra*, *P. intermedia*, *C. rectus*, *E. corrodens* et *A. actino a.*) est en cours d'analyse. Des études statistiques sont en cours de finalisation pour étudier le lien entre les scores de sévérité des indicateurs parodontaux et les données obstétricales. Par ailleurs, les résultats finaux feront également l'objet de publications.

## 2. Éducation à l'hygiène orale chez les enfants

En Afrique subsaharienne, la santé bucco-dentaire reste un véritable défi malgré les efforts et les engagements pris au cours des dix dernières années et les progrès dans le domaine de l'hygiène dentaire pour réduire la morbidité associée aux affections bucco-dentaires. Les applications mobiles représentent un espoir pour l'apprentissage de l'hygiène bucco-dentaire et la lutte contre les maladies bucco-dentaires chez les enfants.

Nous avons conduit une étude transversale descriptive. Des professionnels de la santé bucco-dentaire ont été sélectionnés pour évaluer des applications identifiées avec l'échelle française d'évaluation des applications mobiles (MARS-F : Mobile App Rating Scale).

<b>Article 4</b>
<p>Evaluation of Oral Hygiene-Related Mobile Apps for Children in Sub-Saharan Africa.</p> <p>Int. J. Environ. Res. Public Health 2022, 19, 12565. <a href="https://doi.org/10.3390/ijerph191912565">https://doi.org/10.3390/ijerph191912565</a></p> <p>Auteurs: Kanoute A, Carrouel F, Gare J, Dieng Sn, Dieng A, Diop M, Faye D, Fraticelli L, Bourgeois D</p>
<p><b>Introduction</b></p> <p>Les maladies et affections bucco-dentaires, pourtant en grande partie évitables, sont à l'origine d'une importante charge de morbidité. Elles affectent de manière disproportionnée les populations les plus vulnérables et défavorisées notamment celle d'Afrique subsaharienne. En 2019, on estimait que plus de 480 millions de personnes dans la région souffrent d'affections bucco-dentaires. La prévalence globale des saignements gingivaux est estimée à 75,7 % et celle des caries dentaires chez les enfants de 5 ans à 46,3 %.</p> <p>Ces affections sont causées par un ensemble de facteurs de risque modifiables communs à de nombreuses maladies non transmissibles, notamment la consommation de sucre, le tabagisme, la consommation d'alcool et les mauvaises pratiques d'hygiène, ainsi que par les déterminants sociaux et commerciaux qui les sous-tendent.</p> <p>En 2022, malgré les efforts et les engagements pris au cours des dix dernières années, les progrès dans le domaine de l'hygiène dentaire pour réduire la morbidité associée à ces maladies ont été lents. L'OMS pour l'Afrique a présenté les solutions numériques comme l'avenir des soins de santé équitables et de qualité et des systèmes de santé résilients. Les technologies de santé mobile ont le potentiel de rendre les interventions de santé publique plus directes et plus efficaces. Étant</p>

donné le manque de recherche sur les applications de santé mobile en Afrique subsaharienne, l'objectif de cette étude était d'identifier les applications d'hygiène bucco-dentaire pour les enfants (OHAC) disponibles sur l'Apple store et l'Android store, puis de les faire évaluer qualitativement par les professionnels de santé bucco-dentaire.

### **Objectifs**

Évaluer la qualité des applications mobiles de promotion de l'hygiène bucco-dentaire des enfants accessibles sur les stores iOS (App store) ou Android (Google Play store) en Afrique Subsaharienne.

### **Modèle statistique principal**

Des scores MARS-F de qualité globale, de qualité subjective et de spécificité ont été générés. Les analyses statistiques ont été effectuées en utilisant les paquets "dplyr", "psych" et "ggplot2" du projet R pour les statistiques informatiques.

### **Résultats principaux**

Quinze applications mobiles ont été évaluées par dix professionnels de la santé bucco-dentaire. Les scores MARS-F les plus élevés pour la qualité globale ont été obtenus par Bonne nuit Caillou ( $3,89 \pm 0,74$ ), Mon Raccoon ( $3,63 \pm 0,95$ ) et Chomper Chums ( $3,54 \pm 0,54$ ), tandis que les scores MARS-F les plus bas pour la qualité globale ont été obtenus par Brushing time ( $2,31 \pm 0,61$ ), De belles dents ( $2,55 \pm 0,55$ ) et Brushing Hero ( $2,77 \pm 0,53$ ). Les scores de qualité subjective allaient de  $1,50 \pm 0,68$  pour Brushing time à  $3,25 \pm 0,97$  pour Bonne nuit Caillou. Les scores de spécificité allaient de  $1,95 \pm 0,88$  (temps de brossage) à  $3,75 \pm 0,84$  (Bonne nuit Caillou).

### **Ce que cet article confirme**

Les résultats des évaluations des applications varient selon le pays, bien que la même échelle d'évaluation MARS-F ait été utilisée.

Des études ont montré que les professionnels de santé et les utilisateurs évaluent les applications différemment parce qu'ils ont des perspectives différentes. Deuxièmement, les utilisateurs et les professionnels évaluent différemment les applications, même en utilisant des échelles validées différentes. Les professionnels se concentrent sur le contenu de l'application, tandis que les utilisateurs s'intéressent à l'attrait, à la conception ou à la gamification.

### **Ce que cet article apporte de nouveau**

Cette étude indique que les professionnels de santé bucco-dentaire ont évalué positivement la qualité de la majorité des applications mobiles de promotion de l'hygiène bucco-dentaire des enfants, leur impact sur les connaissances, les attitudes et les intentions de changement des utilisateurs, ainsi que la probabilité d'une modification effective du comportement en matière d'hygiène bucco-dentaire. Ils ont déclaré qu'ils recommanderaient leur utilisation à leurs patients qui en ont besoin. Cependant, pour renforcer la crédibilité des applications et, par conséquent, le niveau d'information, de nouvelles études scientifiques sont nécessaires. L'efficacité clinique doit être prouvée par des essais contrôlés randomisés. Parallèlement, des études économiques doivent être réalisées pour évaluer un éventuel bénéfice.

Les aspects éthiques concernant l'utilisation des données personnelles de santé et la mise en place d'applications pour des raisons commerciales ne doivent pas être oubliés. De plus, il est important de noter que l'utilisation de ces applications mobiles représente un réel espoir d'amélioration de la santé bucco-dentaire à condition que l'ensemble de la population ait accès à ces applications, y compris les plus défavorisés.



Article

# Evaluation of Oral Hygiene-Related Mobile Apps for Children in Sub-Saharan Africa

Aida Kanoute <sup>1,†</sup>, Florence Carrouel <sup>2,†</sup> , Jocelyne Gare <sup>2,3</sup> , Serigne Ndam Dieng <sup>1</sup>, Amadou Dieng <sup>1</sup>, Mbathio Diop <sup>1</sup>, Daouda Faye <sup>1</sup>, Laurie Fraticelli <sup>2,†</sup> and Denis Bourgeois <sup>2,4,\*</sup>

- <sup>1</sup> Public Health Service, Department of Dentistry, Cheikh Anta Diop University, Dakar 10700, Senegal  
<sup>2</sup> Health, Systemic, Process (P2S), UR 4129 Research Unit, University Claude Bernard Lyon 1, University of Lyon, 69008 Lyon, France  
<sup>3</sup> Public Health Laboratory (LASAP), ED2S Doctoral School of Sciences and Health, University Joseph Ki Zerbo, Ouagadougou 7021, Burkina Faso  
<sup>4</sup> Hospices Civils de Lyon (HCL), 69002 Lyon, France  
\* Correspondence: denis.bourgeois@univ-lyon1.fr  
† These authors contributed equally to the work.



**Citation:** Kanoute, A.; Carrouel, F.; Gare, J.; Dieng, S.N.; Dieng, A.; Diop, M.; Faye, D.; Fraticelli, L.; Bourgeois, D. Evaluation of Oral Hygiene-Related Mobile Apps for Children in Sub-Saharan Africa. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2022**, *19*, 12565. <https://doi.org/10.3390/ijerph191912565>

Academic Editor: Paul B. Tchounwou

Received: 12 August 2022

Accepted: 27 September 2022

Published: 1 October 2022

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**Abstract:** In sub-Saharan Africa, oral health is a real epidemiological challenge. Mobile applications represent a hope for the learning of oral hygiene in children and the fight against oral diseases. This study overviews and assesses the quality of mobile applications linked to oral hygiene for children currently featured on the iOS and Android stores in sub-Saharan Africa. Ten oral health professionals (OHP) used the French Mobile App Rating Scale (MARS-F) to rate 15 selected applications. The highest MARS-F scores for overall quality were reported for *Bonne nuit Caillou* ( $3.89 \pm 0.74$ ), *Mon Raccoon* ( $3.63 \pm 0.95$ ), and *Chomper Chums* ( $3.54 \pm 0.54$ ) while the lowest MARS-F scores for overall quality were achieved by *Brushing time* ( $2.31 \pm 0.61$ ), *De belles dents* ( $2.55 \pm 0.55$ ) and *Brushing Hero* ( $2.77 \pm 0.53$ ). The subjective quality scores ranged from  $1.50 \pm 0.68$  for *Brushing time* to  $3.25 \pm 0.97$  for *Bonne nuit Caillou*. Specificity scores ranged from  $1.95 \pm 0.88$  (*Brushing time*) to  $3.75 \pm 0.84$  (*Bonne nuit Caillou*). Thus, OHP rated positively the quality of the majority of mobile applications linked to oral hygiene for children, their effect on users' knowledge, attitudes, and intentions to change, and the probability of effective oral hygiene behavior modification. They stated that they would recommend their use to their patients who need them. However, studies analyzing the change in oral hygiene behavior of children using these apps need to be conducted.

**Keywords:** oral health; education; health promotion; mobile app; prevention; child; toothbrushing

## 1. Introduction

Oral hygiene is a general term referring to any action of dental and gingival cleaning with the use of a toothbrush to disorganize oral biofilms [1]. Toothbrushing twice a day is generally considered as a key self-care behavior necessary to maintaining good oral health [2].

In sub-Saharan Africa (SSA), the first challenge in oral health is epidemiological [3]. The situation of children in these countries has degraded in the past decades, mainly due to the growing consumption of carbohydrate foods, poor tooth brushing habits, and limited access to dental services [4,5]. Lower education and occupation level of parents and rural residence were associated to higher caries values [6]. In 2019, more than 480 million people in the region were estimated to be suffering from oral conditions [7]. Overall prevalence of gingival bleeding is estimated at 75.7% and of dental caries among 5-year-olds at 46.3% [3,8,9].

SSA's second challenge is for children who must manage their oral hygiene on a daily basis. While there is increasing awareness on oral hygiene, empirical evidence suggests that there is no concurrent increase in correct oral hygiene practice among key

populations [10,11]. Children consistently assume poor oral hygiene compliance levels resulting in negative health consequences. Although twice-daily brushing associated with the regular application of fluoride toothpaste is widely recommended, low socio-economic and rural populations often brush less regularly [12]. In 2022, in spite of the efforts and commitments made in the last ten years, progress in the area of dental hygiene to reduce the morbidity associated with these diseases has been slow [13]. As for hand hygiene, these trends underscore the inadequacies of the educational approaches to oral hygiene promotion commonly adopted in SSA. Education must be the key favorable determinant for healthy oral hygiene practices, and improving oral health literacy interventions through basic health education should be promoted [14].

The WHO for Africa advanced digital solutions as the future of equitable, quality health care and resilient health systems [15]. Great strides have been made in boosting telemedicine, eLearning and mobile health. Mobile health technologies have the potential to make delivery of public health interventions more direct and efficient [16]. Mobile health apps are booming in Africa, which holds real hope for the continent in its quest for fairer and better-quality healthcare. The total number of mobile health programs implemented in SSA between 2006 and 2016 was 487. Of these, the eastern region with 17 countries and the western region with 16 countries had 287 and 145 mobile health programs, respectively. The eastern part of SSA shows high-high association for mobile health programs [17]. Recently, to contribute to better oral health for all, the WHO and the International Telecommunication Union have, in the context of the Be He@lthy Be Mobile initiative, developed a mOralHealth literacy module to improve the oral health literacy of individuals and communities [18].

Given the lack of research on mobile health apps in SSA, the objective of this study was to identify oral hygiene apps for children (OHAC) available on the Apple store and Android store and then have them qualitatively evaluated by OHP.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Design of the Study

This study analyzing OHAC accessible on mobile application stores in SSA was designed as a cross-sectional study. This study, which does not require regulatory approval, was conducted according to STROBE guidelines (Supplementary Table S1). The purpose of the study and its conduct were presented to all participants.

### 2.2. Selection of Oral Health Professionals

The following criteria were applied to select ten OHP (Supplementary Table S2). The inclusion criteria were: (i) to be an OHP, and/or (ii) to be or have been in a dental practice in SSA. The exclusion criteria were: (i) not owning a cell phone, (ii) unable to download applications from the iOS (App store) or Android (Google Play store) stores, (iii) never having used a mobile application, or, (iv) having hearing, visual, or motor disabilities.

### 2.3. Selection of the Oral Hygiene-Related Mobile Apps in the Senegal App Stores

The selection of OHAC was conducted by two university researchers (A.K. and A.D.) between 7–13 June 2022 in the African Apple Store and the African Google Play Stores. The words used for the search were “hygiène orale” (oral hygiene), “hygiène bucco-dentaire” (oral and dental hygiene), “santé orale” (oral health), and “brossage des dents” (tooth brushing). All the keywords were entered independently because there is no possibility of truncation or logical operators (AND, OR and NOT) in the iOS and Android stores.

The two researchers analyzed their lists of applications and eliminated duplicate applications (iOS or Android) and those that were only present in one of the two stores. The two researchers' lists were then compared to ensure completeness. The remaining apps were then downloaded and the inclusion criteria checked: (1) oral hygiene topic, (2) French or English language, (3) for children, (4) available in both stores and (5) free apps at least for 7 days. Oral hygiene applications that require the addition of extra equipment (electric toothbrush, etc.), games, applications specific to a population (autism, etc.), shop

of dental material, nutrition-related applications and examination training applications were excluded.

#### 2.4. Evaluation of Children's Mobile Applications Linked to Oral Hygiene in African App Stores

##### 2.4.1. Standardized Rating Scale for Mobile Applications

For the evaluation, the French version of the Mobile App Rating Scale (MARS-F) [19] was used [20]. The "app classification," the initial step of the MARS scale, was examined by two university researchers. This scale is designed to rate mobile applications in the health care field. It consists of a main part that has 23 items organized into 5 sections (A, B, C, D, and E) and one additional section that has 6 items (section F) [20–23].

The engagement section (section A) has 5 items and analyzes if the application is interesting, fun, customizable and interactive (sends messages, alerts, feedback, reminders, allows sharing). The "features" section (section B) has 4 questions that focus on the application's functionality, usability, learnability, ability to send reminders, messages, alerts, share information and feedback. The "aesthetics" section (section C) has 3 items and evaluates the overall visual appeal of the application, its graphic design, its color scheme and its stylish consistency. The "information quality" section (section D) has 7 items and assesses if the application includes information of high quality (text, references, comments and measurements) from a reliable source. The subjective section (section E) has 4 items and evaluates the interest of the user in the application. The final section of MARS (section F) asks the OHPs' views on the potential impact of the screened applications on knowledge, potential shifts in the users' attitudes and their intentions to engage in change, and the probability of changing "daily oral hygiene habits".

A 5-point Likert scale (1 = strongly disagree and 5 = strongly agree) was used to evaluate each item. The mean score of the sections scores A, B, C, and D corresponds to the overall MARS quality score as reported in Stoyanov et al. [20]. The subjective quality score is the mean score of section E. The specificities of the app are the mean score of items of section F. A poor quality corresponds to the minimum score (1) and a high-quality score corresponds to a maximum score (5).

##### 2.4.2. Evaluation of the Children's Mobile Applications Linked to Oral Hygiene

OHAC were rated by ten OHPs (Supplementary Table S2). Firstly, the raters were educated in the use of MARS-F scale. They watched a training video in French (obtainable on demand from the corresponding author) realized for the MARS-F scale [19] and based on the English training video by Stoyanov et al. [20]. This video presents with examples of each item and the answers. It also provides an exercise to evaluate a physical activity app. For this exercise, evaluators downloaded the app and then used it for at least 10 min before completing the MARS-F questionnaire. The raters then compared their scores with the video. If the individual rating score differed by 2 or more points, raters debated among themselves until they reached a consensus to guarantee a consistent understanding of the item.

Finally, raters evaluated the OHAC during the month of July 2022. For this, they downloaded all the included applications, tested them during 10 min and evaluated them thanks to a standardized online MARS-F questionnaire.

#### 2.5. Statistical Analysis

Inter-rater reliability was determined by calculating intraclass correlations (ICC) (two-way random, mean measures, absolute agreement) [24,25]. The 95% confidence intervals were computed for every item, for every section and for the overall quality MARS-F score (sections A–D). Using the 95% confidence interval of the ICC estimate, values below 0.5 correspond to poor reliability, between 0.5 and 0.75 corresponds to moderate reliability, between 0.75 and 0.9 to good reliability, and those above 0.90 indicate excellent reliability [25]. Mean values and standard deviations were calculated for each item, for each section and for overall MARS-F quality score. Missing values (N/A: not applicable)

caused item 19 to be excluded from all analyses, and the mean of section D was adjusted accordingly.

Box plots were produced to compare the differences between the quality of the applications, per item and per section.

To provide an overview of the mean scores by item (row) and by application (column), a heat map was produced. The gradations of color showed if the score was close to 1 (low, red), or close to 5 (high, green).

Pearson's coefficient ( $r$ ) was calculated to analyze the correlation between the average MARS-F quality and subjective item 23 ("What is your overall star rating of the app?"). In order to indicate the popularity of the apps, the number of stars given by users as well as the number of reviewers in the iOS and Android stores was reported.

Statistical analyses were carried out with R using the "dplyr", "psych", and "ggplot2" packages from the R Project for Statistical Computing (Version 4.1.1. 10 August 2021).

### 3. Results

#### 3.1. Characteristics of Oral Health Professionals

The characteristics of the OHPs are described in Supplementary File Table S2. Their years of experience as oral health professionals ranged from 2 to 41 years with a median of 15 years. Five OHPs had hospital activity, three OHPs had hospital and liberal activity and two OHPs had hospital and university activity. Two OHPs were generalists, five OHPs were public health specialists, two OHPs were prosthodontists and one OHP was a periodontist.

#### 3.2. Selection of the Oral Hygiene-Related Mobile Apps for Children

Searching with the keywords yielded 171 apps in the App Store and 464 apps in the Google Play Store (Figure 1). In each list, duplicates were removed. The lists were pooled and an analysis of the app name and developer was performed. A list of 553 apps available in the 2 stores was established. After analyzing these apps, 500 were eliminated because their main topic was not oral hygiene, 18 because they were not suitable for children, 16 because they needed an electric toothbrush to work and 4 because they were paid. Finally, 15 apps were included.

#### 3.3. Characteristics of the Oral Hygiene-Related Mobile Apps for Children Available in Sub-Saharan Africa

The Supplementary Tables S3–S9 provide technical and descriptive information about OHAC. The 15 included applications all had different developers. Ten apps were completely free and 5 needed in-app purchases.

The description of the 15 OHAC are presented in Table 1. OHAC were oriented toward behavior change (15/15, 100%), goal-setting (15/15, 100%), increasing happiness or wellbeing (12/15, 80.0%), on entertainment (12/15, 80.0%), and on relationship (10/15, 66.7%). In order for the users to reach the determined objectives the applications used mainly, theoretical background or strategies, information and education (15/15, 100%), CBT-behavioral (15/15, 100%) and goal setting (14/15, 93.3%). All applications were usable by children and 5 were specific for children under 12 years old. Only one application allowed sharing, one allowed password protection, one send reminders, three sent reminders and two needed web access to function.

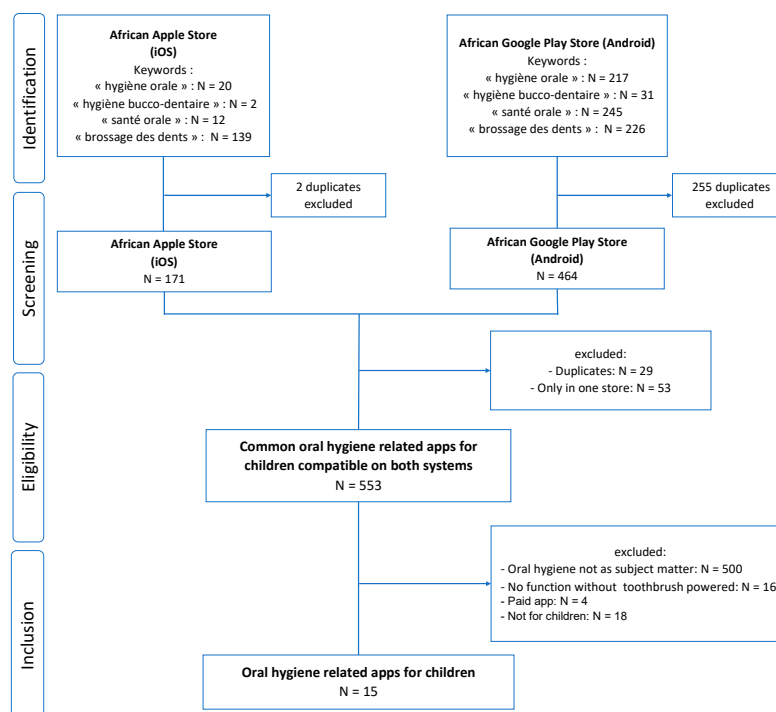


Figure 1. Flowchart of the section of oral hygiene-related mobile applications for children available in Sub-Saharan Africa.

Table 1. Description of the twenty oral hygiene-related mobile applications for children.

Characteristic	App (n = 15), n (%) <sup>1</sup>
<b>Focus or target</b>	
Increase happiness or wellbeing	12 (80.0)
Behavior change	15 (100)
Goal-setting	15 (100)
Entertainment	12 (80.0)
Relationship	10 (66.7)
<b>Theoretical background or strategies</b>	
Information/Education	15 (100)
Monitoring/Tracking	6 (40.0)
Goal-setting	14 (93.3)
Advice/Tips/Strategies/Skills training	10 (66.7)
CBT-Behavioral (positive events)	15 (100)
Gratitude	8 (53.3)
<b>Age group</b>	
Children (under 12 years)	15 (100)
Adolescents (13–17 years)	5 (33.3)
Young adults (18–25 years)	5 (33.3)
Adults	5 (33.3)
<b>Technical aspects of app</b>	
Allows sharing (Facebook, Twitter, etc.)	1 (6.7)
Allows password-protection	1 (6.7)
Sends reminders	1 (6.7)
Needs web access to function	2 (13.3)

<sup>1</sup> More than one could be applicable; therefore, percentages do not add to 100%.

Three of the fifteen applications had mini cartoons that feature a character who brushes his teeth (*Ben le Koala*, *Mimizaaur se brosse les dents* and *Chomper Chums*). Three apps needed an active participation of the child by helping the main character to brush his teeth (*Bonne nuit Caillou*, *Brosse à dents* and *Mon Raccoon*). Two apps use the phone's camera to transform the child into a knight or a Pokemon who will fight against the monsters that are bacteria thanks to his brushing (*Brushing Hero* and *Pokemon Smile*). Three applications were timers and provided guidance on the area of the teeth to be brushed (*Brush jam*, *Disney Magic Timer* by Oral-B and *BrushYourTeeth*) and four were timers only (*Brush DJ*, *Brushing time*, *De belles dents* and *Happy kids Timer*).

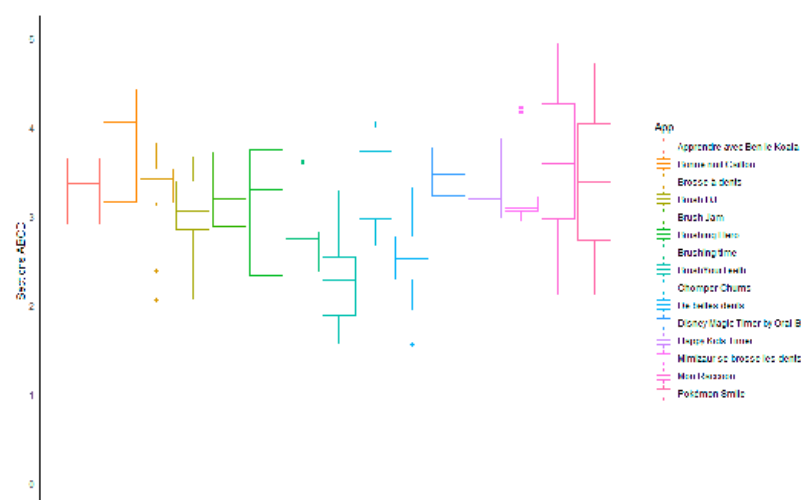
#### 3.4. Reliability of the Evaluation

The reliability was good for information quality (section D) (ICC 0.74, 95% CI 0.65–0.81) and for the subjective quality (section E) (ICC 0.61, 95% CI 0.44–0.74). The reliability was poor for engagement (section A) (ICC 0.51, 95% CI 0.33–0.66), for functionality (section B) (ICC 0.14, 95% CI 0–0.43), and aesthetics (section C) (ICC 0.03, 95% CI 0–0.40), and for the section on specificities (section F) (ICC 0.24, 95% CI 0–0.45).

#### 3.5. Qualitative Evaluation of Oral Hygiene-Related Mobile Apps for Children Available in Sub-Saharan Africa

##### 3.5.1. Overall Quality MARS-F Scores of Oral Hygiene-Related Mobile Apps for Children Available in Sub-Saharan Africa

The highest overall quality MARS-F scores (sections A–D) (Figure 2 and Supplementary Tables S10 and S11) were achieved by *Bonne nuit Caillou* ( $3.89 \pm 0.74$ ), *Mon Raccoon* ( $3.63 \pm 0.95$ ), and *Chomper Chums* ( $3.54 \pm 0.54$ ); while the lowest scores were obtained by *Brushing time* ( $2.31 \pm 0.61$ ), *De belles dents* ( $2.55 \pm 0.55$ ) and *Brushing Hero* ( $2.77 \pm 0.53$ ).

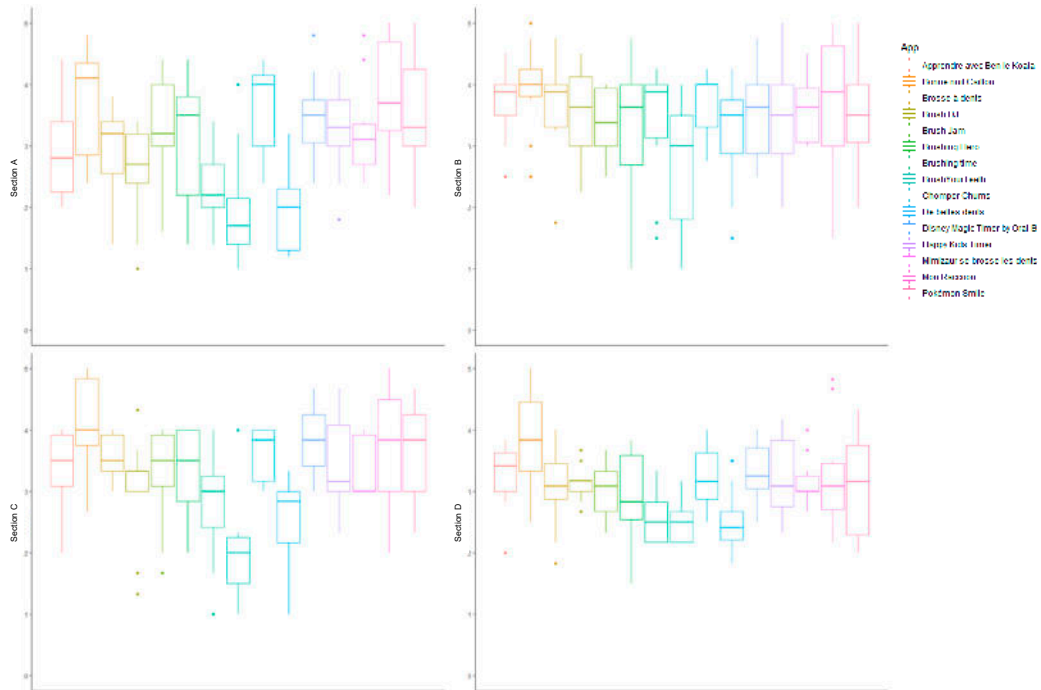


**Figure 2.** Overall MARS-F qualitative evaluation of oral hygiene-related mobile apps for children available in Sub-Saharan Africa. Section A: engagement; section B: functionality; section C: aesthetics; section D: information.

The scores obtained for engagement (section A), functionality (section B), aesthetics (section C) and information quality (section D) are presented in Figure 3. The engagement scores varied from  $1.94 \pm 0.67$  for *De belles dents* to  $3.84 \pm 0.95$  for *Mon Raccoon*. The functionality scores varied from  $2.70 \pm 1.05$  for *Brushing time* to  $3.95 \pm 0.74$  for *Bonne nuit Caillou*. The aesthetics scores varied from  $2.03 \pm 0.82$  for *Brushing time* to  $4.07 \pm 0.81$  for



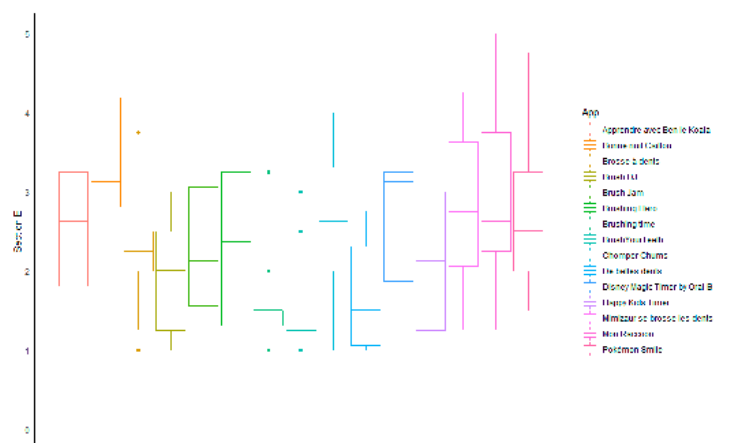
*Bonne nuit Caillou*. The information quality scores varied from  $2.50 \pm 0.35$  for Brushing time to  $3.82 \pm 0.80$  for *Bonne nuit Caillou*.



**Figure 3.** Qualitative evaluation of oral hygiene-related mobile apps for children available in Sub-Saharan Africa. Section A: engagement; section B: functionality; section C: aesthetics; section D: information.

### 3.5.2. Subjective Qualitative Evaluation of Oral Hygiene-Related Mobile Apps for Children Available in Sub-Saharan Africa

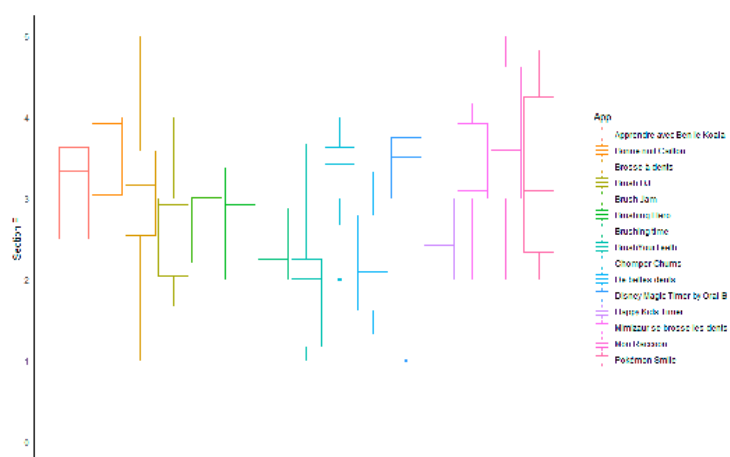
OHAC available in Sub-Saharan Africa had subjective quality scores (section E) ranging from  $1.50 \pm 0.68$  for Brushing time to a mean of  $3.25 \pm 0.97$  for *Bonne nuit Caillou* (Figure 4).



**Figure 4.** Subjective qualitative evaluation of oral hygiene-related mobile apps for children available in Sub-Saharan Africa (section E).

### 3.6. Evaluation of the Specific Content Oral Hygiene-Related Mobile Apps for Children Available in Sub-Saharan Africa

The Figure 5 presents the specificity scores (section F) of each app (Figure 5). The scores ranged from  $1.95 \pm 0.88$  for Brushing time to  $3.75 \pm 0.84$  for *Bonne nuit Caillou*. *Bonne nuit Caillou*, *Mon Raccoon* ( $3.60 \pm 1.14$ ) and *Pokémon smile* ( $3.32 \pm 1.07$ ) obtained the best specificity scores. Brushing time ( $1.95 \pm 0.88$ ), *De belles dents* ( $2.23 \pm 0.69$ ) and Brushing hero ( $2.42 \pm 0.95$ ) obtained the worst specificity scores and were the only apps to have mean specificity scores lower than 2.5.



**Figure 5.** Specificity scores of oral hygiene-related mobile apps for children available in Sub-Saharan Africa (section F).

For the 15 apps included, the overall quality MARS-F score (sections A–D) was found to be consistently superior to the specificity score (section F), that was consistently inferior to the subjective quality score (section E) (Tables S10 and S11).

3.7. Strengths and Limitation of Oral Hygiene-Related Mobile Apps for Children Available in Sub-Saharan Africa

The strengths and the weakness of each OHAC included in this study are analyzed in the heatmap (Table 2). The functionality score was the strength of the quality score for ten apps, the aesthetic score was the strength for four apps (*Bonne nuit Caillou*, *BrushYourTeeth*, *Disney magic Timer* by Oral-B and *Pokémon smile*) and the engagement was the strength for *Mon Raccoon*.

**Table 2.** Heatmap of the mean scores per application and per item. The colors are linked to the scores and range from red (1: worst score) to green (5: best score).

	<i>Apprendre avec Ben le Koala</i>	<i>Bonne nuit Caillou</i>	<i>Brosse à dents</i>	<i>Brush DJ</i>	<i>Brush Jam</i>	<i>Brushing Hero</i>	<i>Brushing time</i>	<i>BrushYourTeeth</i>	<i>Chomper Chums</i>	<i>De belles dents</i>	<i>Disney Magic Timer by Oral-B</i>	<i>Happy Kids Timer</i>	<i>Mimizaur se brosse les dents</i>	<i>Mon Raccoon</i>	<i>Pokémon Smile</i>
<b>Section A</b>															
Item 1—Entertainment	3.4	4.2	2.9	2.3	3.6	3.7	2.3	2.3	4.0	1.9	3.9	3.3	3.6	3.8	3.8
Item 2—Interest	3.4	4.0	3.3	2.7	3.5	3.6	2.2	2.10	4.0	2.3	3.8	3.3	3.7	4.0	3.8
Item 3—Customization	2.4	2.9	2.0	2.7	3.2	2.2	2.4	1.5	3.3	1.8	3.3	2.9	2.6	3.8	3.3
Item 4—Interactivity	2.3	3.4	2.7	2.5	2.7	2.7	1.8	1.6	3.2	1.5	2.7	3.3	2.5	3.5	3.3
Item 5—Target group	3.3	4.2	3.7	2.6	3.6	3.0	3.0	2.5	3.5	2.2	3.6	3.4	3.8	4.1	3.4
<b>Section B</b>															
Item 6—Performance	3.4	3.8	3.8	3.9	3.4	3.4	3.4	2.9	3.6	3.4	3.7	3.8	3.7	3.6	3.5
Item 7—Ease of use	3.6	3.7	3.6	3.4	3.2	3.4	3.5	2.6	3.8	3.3	3.2	3.4	3.2	3.5	3.5
Item 8—Navigation	3.9	4.1	3.7	3.6	3.5	3.2	3.3	2.8	3.9	3.3	3.4	3.6	3.7	3.9	3.5
Item 9—Gestural design	3.9	4.2	3.5	3.1	3.3	3.1	3.4	2.5	3.5	3.0	3.7	3.2	3.8	3.8	3.5
<b>Section C</b>															
Item 10—Layout	3.7	4.0	4.0	3.5	3.5	3.1	3.4	1.9	3.7	3.1	3.6	3.6	3.4	3.8	3.6
Item 11—Graphics	3.2	4.1	3.3	2.9	3.2	3.5	2.6	2.0	3.7	2.3	4.0	3.4	3.3	3.6	3.7
Item 12—Visual appeal	3.3	4.1	3.3	2.7	3.1	3.3	2.3	2.2	3.5	2.1	3.9	3.3	3.4	3.7	3.6
<b>Section D</b>															
Item 13—Accuracy	3.8	4.1	3.3	3.5	3.1	3.0	2.8	2.2	3.8	2.4	3.7	3.5	3.6	3.6	3.5
Item 14—Goals	3.3	4.0	3.2	2.9	3.1	3.1	3.0	3.0	3.5	3.0	3.3	3.0	3.0	3.2	2.8
Item 15—Quality of information	3.2	3.8	3.3	3.2	3.2	2.9	2.7	2.6	3.2	2.5	3.3	3.5	3.4	3.5	3.6
Item 16—Quantity of information	3.5	4.1	2.9	3.3	3.1	2.9	2.8	2.6	3.3	2.4	3.5	3.5	3.3	3.3	3.2
Item 17—Visual information	3.8	4.4	3.3	3.9	3.8	3.7	2.8	3.1	3.4	2.8	3.6	3.7	3.6	3.5	3.6
Item 18—Credibility	1.9	2.5	2.3	2.0	1.9	1.8	1.4	1.5	2.2	2.0	2.3	2.1	1.9	2.5	1.9
<b>Section E</b>															
Item 20—Recommendations	2.8	3.6	2.6	2.3	2.6	2.4	1.5	1.5	2.8	1.6	2.8	2.3	3.0	3.0	2.5
Item 21—Usage	2.6	3.3	2.4	2.0	2.3	2.7	1.6	1.5	2.7	1.7	3.0	2.2	2.8	2.9	2.6
Item 22—Price	1.8	2.4	1.4	1.2	1.6	1.6	1.0	1.2	1.6	1.4	1.8	1.8	2.0	2.0	2.0
Item 23—Overall rating	3.1	3.7	2.9	2.4	2.7	2.7	2.3	1.8	3.2	2.0	3.4	2.7	3.1	3.6	3.6
<b>Section F</b>															
Awareness	3.1	3.8	3.3	2.6	2.7	2.6	2.4	2.0	3.4	2.2	3.3	2.7	3.3	3.6	3.3
Knowledge	3.1	3.7	3.1	2.8	2.9	2.4	2.5	1.8	3.4	2.5	3.1	2.2	3.2	3.6	3.3
Attitude	3.0	3.8	2.8	2.8	2.9	2.6	2.4	1.8	3.2	2.3	3.4	2.7	3.2	3.6	3.4
Intention to change	2.9	3.8	3.0	2.7	2.8	2.8	2.3	2.0	3.2	2.3	3.3	2.8	3.4	3.6	3.4
Help seeking	3.2	3.6	2.7	2.6	2.7	2.5	2.4	2.1	3.0	1.7	3.1	2.3	3.2	3.6	3.1
Behaviour change	3.1	3.8	3.2	3.0	2.7	2.6	2.5	2.0	3.4	2.4	3.3	2.4	3.3	3.6	3.4

Information (section D) was the low point in the quality score for eight applications (*Brush jam*, *BrushYourTeeth*, *Chomper Chums*, *Disney magic Timer* by Oral-B, *Happy kids*

Timer—Matin, *Mimizaur se brosse les dents*, *Mon Raccoon* and *Pokémon smile*), whereas the engagement (section A) was the weakness for seven apps (*Apprendre avec Ben le Koala*, *Brosse à dents*, *Brush DJ*, *Brushing Hero*, *Brushing time* and, *De belles dents*). For all applications except *Brosse à dents* and *De belles dents*, the lowest scores in the MARS-F overall quality score (sections A–D) were obtained for the item 18 (credibility). *Brosse à dents* obtained the lowest score for customization (item 3). *De belles dents* obtained the lowest score for interactivity (item 4).

Regarding the subjective quality score (section E), the overall star rating (item 23) scored the highest for all applications and item 22, indicating if people would be interested in paying for this application, scored the lowest.

For the specificity scores (section F), all except five applications (*Brushing Hero*, *Brushing time*, *BrushYourTeeth*, *De belles dents*, *Happy Kids Timer*), scored above 2.5 for all items.

### 3.8. Comparison of the MARS-F Score of Oral Health Professionals and the Star Rating of Raters in Stores

The correlation between the mean overall quality MARS-F score (sections A–D) and the MARS-F overall star rating (item 23: “What is your overall star rating of the app?”) was good ( $r = 0.79$ ,  $p < 0.001$ ). MARS-F overall star rating was inferior to the overall quality MARS-F score for the 15 OHAC studied. Three apps (*Brush DJ*, *Brush jam* and *Pokémon Smile*) were reviewed in the iOS store and by only one person. Two apps (*Brosse à dents* and *Happy kids Timer—Matin*) were reviewed in the Android store and obtained higher scores than the MARS-F overall star rating (item 23) and the overall quality MARS-F score (Table 3).

**Table 3.** MARS overall star rating, overall quality MARS score, star rating in the iOS App Store, and star rating in the Android app store of the fifteen oral hygiene-related mobile apps for children. NA: Not applicable.

App Name	MARS-F Overall Star Rating (Item 23)	Overall Quality MARS-F Score	Star Rating in the iOS App Store (No. of Raters)	Star Rating in the Android App Store (No. of Raters)
<i>Apprendre avec Ben le Koala</i>	3.10 ± 0.88	3.33 ± 0.51	NA	NA
<i>Bonne nuit Caillou</i>	3.70 ± 0.82	3.89 ± 0.74	NA	NA
<i>Brosse à dents</i>	2.90 ± 1.10	3.29 ± 0.55	NA	4.3 (24,855)
<i>Brush DJ</i>	2.40 ± 0.70	3.06 ± 0.52	3 (1)	NA
<i>Brush jam</i>	2.70 ± 0.95	3.24 ± 0.59	3 (1)	NA
<i>BrushYourTeeth</i>	2.70 ± 1.16	3.13 ± 0.86	NA	NA
<i>Brushing Hero</i>	2.30 ± 1.16	2.77 ± 0.53	NA	NA
<i>Brushing time</i>	1.80 ± 0.79	2.31 ± 0.61	NA	NA
<i>Chomper</i>				
<i>Chums</i>	3.20 ± 1.03	3.54 ± 0.54	NA	NA
<i>De belles dents</i>	2.00 ± 0.94	2.55 ± 0.55	NA	NA
<i>Disney magic</i>				
<i>Timer by Oral-B</i>	3.40 ± 1.17	3.52 ± 0.59	NA	NA
<i>Happy kids</i>				
<i>Timer—Matin</i>	2.70 ± 1.06	3.35 ± 0.69	NA	4.6 (20,133)
<i>Mimizaur se brosse les dents</i>	3.10 ± 0.99	3.34 ± 0.47	NA	NA
<i>Mon Raccoon</i>	3.60 ± 1.26	3.63 ± 0.95	NA	NA
<i>Pokémon Smile</i>	3.60 ± 0.84	3.44 ± 0.82	1 (1)	NA

#### 4. Discussion

In children, efforts to improve tooth brushing have relied on health education, based on the premise that inappropriate knowledge is the main constraint. However, Werner et al. concluded, in a systematic review, that health education alone does not significantly enhance toothbrushing behaviors or attitudes [26]. Most OHPs know that tooth brushing is important, but lack the self-efficacy and other skills to enforce tooth brushing habits [27]. In Rwanda, for example, children who did not use a toothbrush (62.7%) or toothpaste (70.0%) and cleaned their teeth less than once a day (55.3%) had a higher prevalence of untreated caries. About one-third of people living in rural areas cleaned their teeth once a day or more, compared to two-thirds of people living in urban areas (35.4% vs. 71.2%) [28]. In SSA, the contextual, geographical, economic, cultural or behavioral influences should be considered. So, different oral hygiene practices are used to overcome endemic diseases such as dental caries and oral infections. In Mali for instance, natural plant-based toothbrushes are used for eliminating bacterial biofilms [29]. Traditional chewing sticks have served as the primary form of dental care for rural communities in resource-poor settings for millennia [30]. Similarly, the health situation with unequal distribution of oral health professionals (OHPs) and the lack of appropriate facilities affects access to dental care with 90% of dental problems not being treated [31].

Thus, OHAC could help to improve toothbrushing habits [32] and especially in Africa where caries remains a public health problem [3]. Electronic mobile technologies such as smartphones and applications (apps) have become an integral part of society [33]. Smartphone ownership is fast growing in SSA, where in 2015 it was highest in South Africa, and ranged between 30–35% for Kenya, Nigeria, Senegal and Ghana [34]. Young people were the most frequent users. SSA has 456 million mobile phone users, a phone penetration rate of just 44% compared with 66% worldwide in 2018 [35]. With a young population at ease with mobile accounts, apps for shopping, and healthcare, that number is expected to rise [35]. However, while significant advances have been achieved in mobile connectivity, widespread Internet access remains elusive. In developing countries, less than 45% of the population is connected, while in the least developed countries, only 20% is actually connected. Many people in Sub-Saharan Africa are potentially at risk of exclusion, in particular people living in rural areas, women, adolescents, children and deprived communities [36,37].

To our knowledge, no study has investigated OHAC disponible in Sub-Saharan Africa. Screening of these apps in the African iOS and Android stores resulted in the inclusion of fifteen apps. A previous study, conducted in France and focusing on OHAC, analyzed nine apps [38]. Among these apps, two were designed for children. These two apps (Disney Magic Timer by Oral-B and *Mimizaur se brosse les dents*) were also analyzed in our study. Four other studies also looked at applications related to oral hygiene but did not focus on children. The first was conducted in the United States and included 33 apps in English [39]. The next two were conducted in United Kingdom and included 20 patient-focused oral hygiene applications [40,41]. The last was conducted in Australia and included 18 applications centered on self-management behaviors for dental caries prevention, such as dietary intake, oral hygiene, and fluoride use [42].

While all included applications addressed oral hygiene in children, strategies diverged. Twelve of the 15 applications studied were based on the principle of controlling brushing time of the teeth which varied from 2 to 3 min depending on the applications. Five of these applications were timers with music (Brush DJ, Brush jam and BrushYourTeeth) or not (Brushing time and *De belles dents*). Five others stage characters (Disney magic Timer by Oral-B, *Mimizaur se brosse les dents* and Chomper Chums) or make the child a character (Pokémon Smile or Brushing Hero). Happy kids Timer—Matin was a timer that helps the child to perform all the actions of the morning including brushing teeth. Two applications (My Raccoon and *Apprendre avec Ben le Koala*) via a main character teach the child several gestures of daily life including the ritual of brushing teeth (toothbrush, toothpaste, brushing, duration . . . ). The last two applications included (*Bonne nuit Caillou* and *Brosse à dents*)

were not timers but required active participation of the child. *Bonne nuit Caillou* was not limited to the ritual of brushing teeth but included various actions such as eating. Although these apps used different strategies, they all had overall MARS-F quality scores above 2.5 except Brushing time which scored 2.31. Some of the apps indicated to the child the area to be cleaned without explanation of the technique. This part of the toothbrushing should be taken into account. A recent study demonstrated that adolescents aged 10 to 15 unequally divided their brushing time between external, internal and occlusal surfaces. Notably, cleaning of internal surfaces represented a maximum of 15.8% of overall brushing time [43]. The application Chomper Chums presented and allowed the timing of other oral hygiene techniques such as flossing and using mouthwash but without explanation. Only the app Mon Raccoon addressed the choice of food. This result was consistent with that of Tiffany et al. (2018) who studied U.S. mobile applications for oral health promotion and concluded that when diet was addressed in the application, content was usually short and could run counter to the goal of improving user health behavior [44].

Depending on the country, the results of the application evaluations differed, although the same MARS-F evaluation scale was used. For example, Disney Magic Timer by Oral-B performed similarly in France and Sub-Saharan Africa ( $3.70 \pm 0.30$  vs.  $3.52 \pm 0.59$  as overall MARS-F score). Conversely, different results were observed for *Mimizaur se brosse les dents*. French OHPs rated it  $2.8 \pm 0.22$ , whereas African OHPs  $3.34 \pm 0.47$ .

Studies have shown that healthcare professionals and users evaluate apps differently because they have different perspectives [38,45,46]. First, for users, star ratings as well as user comments are valuable because they allow for an assessment of the effectiveness and popularity of applications [47]. In the African app stores, few evaluations of OHAC are available. Only three applications (Brush DJ, Brush jam and Pokémon smile) have been reviewed and only by one reviewer in the African Apple store and two applications (*Brosse à dents* and Happy kids Timer—Matin) have been reviewed by more than 20,000 people in the African Google Play store. Applications included in this study were evaluated in stores in other countries. Disney Magic Timer by Oral-B had been rated by 974 users in the French Apple store and by 55,000 users in the French Android store [38]. *Mimizaur se brosse les dents* obtained 4.5 stars by 22 raters in the Apple store and 4.6 stars by 661 raters in the Android store [38]. The star ratings by users do not allow an objective assessment of quality. For example, *Brosse à dents* and Happy kids Timer—Matin were rated 4.3 and 4.4 stars in the Google Play store, respectively, whereas they obtained overall MARS-F score of  $3.29 \pm 0.55$  and  $3.35 \pm 0.69$ . Conversely, Brush DJ, Brush jam and Pokémon smile had lower star ratings than the overall MARS-F score. Thus, the number of raters is an important factor to consider for the relevance of star ratings in stores. Second, users and professionals rate apps differently even when using different validated scales. In the study of Fijačko et al. (2020), several apps were evaluated using uMARS [48]. Brush DJ, Brushing hero, Chomper Chums, Disney Magic Timer by Oral-B, Mimizavr Clean Teeth (equivalent to *Mimizaur se brosse les dents* in the African stores), obtained overall MARS quality scores of 3.9, 4.6, 4.4, 4.3 and 4.8, respectively. In our study, they obtained lower overall quality MARS-F score by African OHPs (3.06, 2.77, 3.54, 3.52 and 3.34). This difference in scoring between OHPs and users may have different reasons. Although similar, the MARS and uMARS questionnaires [49] have minor discrepancies. For instance, the information section of MARS consists of seven questions while uMARS has only four. The credibility item is based on publications in the case of MARS and on users' perceptions for uMARS. Furthermore, professionals focus on the content of the application while users focus on attractiveness, design, or gamification.

OHPs felt that the majority of apps tested except Brushing Hero, Brushing time and *De belles dents* had the potential to positively influence user knowledge, attitudes, and intentions to change, as well as the likelihood of actual change in oral hygiene behavior. At the same time, they stated that they would recommend these applications to children who needed them. These results are different from those obtained in France [38]. Indeed, although OHPs thought that oral hygiene applications could change behavior, they stated that they would not recommend them. Another study, conducted in France, had ob-

tained similar conclusions with applications related to nutrition [46]. Thus, social-cultural differences must be taken into consideration.

Concerning the strength of oral-hygiene-related mobile apps, two previous studies [38,40] compared oral hygiene apps using the MARS scale and concluded that the strongest point was their functionality as five of the fifteen apps tested in our study. The weakness of eight of the fifteen apps tested was the information as in the study of Sharif et al. [40] and for five of the nine apps in the study of Carrouel et al. [38]. The credibility of the application was the main issue. OHPs identified the source of the information, but in fact remained suspicious of its accuracy or credibility. Furthermore, reviewers encountered problems scoring the degree of scientific proof and thus selected “N/A The application has not been tested” for the majority of applications. To our knowledge, only five of the fifteen apps (Brush DJ [48,50–52], Brushing hero [48], Chomper Chums [48], Disney Magic Timer by Oral-B [38,42,48], and *Mimizaur se brosse les dents* [38,48]) are referenced in PubMed. To enhance the credibility of apps and consequently the level of information, new scientific studies are needed. Clinical effectiveness must be proven through randomized controlled trials. At the same time, economic studies must be carried out to evaluate a possible benefit [53]. Although OHPs seemed to be in favor of the use of OHAC, the ethical aspects regarding the use of personal health data and the implementation of applications for commercial reasons must not be forgotten. Furthermore, it is important to note that the use of these mobile applications represents a real hope for improving oral health provided that the entire population has access to these applications, including the most disadvantaged.

Several limitations exist in this study. First, in this study, the evaluation was carried out using the MARS scale, which is the most widely reported in the published literature. But other scales for evaluating health applications such as ENLIGHT [54] could have been used. Second, the search for applications was conducted in the Apple and Android stores, whereas other stores, such as the Huawei store, the Windows Phone Store, and the Samsung store exist. Third, OHPs carried out the evaluation of these applications intended for the general public. It would therefore be interesting to have these apps evaluated by users via the user-specific MARS scale [49] and to compare the results. Fourth, inter-rater reliability for several sections was low. Fifth, MARS-F only allowed to know if the application was adapted to children under 12 years old but it would have been interesting to know more precisely if some applications were intended for very young children.

## 5. Conclusions

This study indicated that OHPs positively evaluated the quality of the majority of OHAC, their impact on user knowledge, attitudes, and intentions to change, and the probability of actual oral hygiene behavior modification. They stated that they would recommend their use to their patients who need them. However, studies analyzing the change in oral hygiene behavior of children using these apps need to be conducted.

**Supplementary Materials:** The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/ijerph191912565/s1>, Table S1: STROBE Statement—checklist of items that should be included in reports of observational studies; Table S2: Characteristics of the raters, the hardware, and the software used; Table S3: Developer, Scare rating and Paid content of the 15 oral-health-related mobile applications, for children, included in the study; Table S4: Brief description of the 15 oral-health-related mobile applications, for children, included in the study; Table S5: Targets of the 15 oral-health-related mobile applications, for children, included in the study; Table S6: Theoretical background and strategies of the 15 oral-health-related mobile applications, for children, included in the study; Table S7: Affiliations of the 15 oral-health-related mobile applications, for children, included in the study; Table S8: Age group of the 15 oral-health-related mobile applications, for children, included in the study; Table S9: Technical aspects of the 15 oral-health-related mobile applications, for children, included in the study; Table S10: Mobile App Rating Scale-French (MARS-F) scoring by section for the 15 oral-health-related mobile applications, for children, included in the study; Table S11: Mobile App Rating Scale-French (MARS-F) scoring by items the 15 oral-health-related mobile applications, for children, included in the study.

**Author Contributions:** Conceptualization, L.F. and F.C.; methodology, L.F. and F.C.; software, L.F.; validation, A.K., D.B., L.F. and F.C.; writing—original draft preparation, A.K., L.F., D.B. and F.C.; writing—review and editing, A.K., J.G., L.F., D.B., S.N.D., A.D., M.D., D.F. and F.C.; visualization, L.F. and F.C.; supervision, A.K., D.B. and F.C.; project administration, A.K., D.B. and F.C. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research received no external funding.

**Institutional Review Board Statement:** Not applicable.

**Informed Consent Statement:** Informed consent was obtained from all participants.

**Data Availability Statement:** The data presented in this study are available on request from the corresponding author.

**Acknowledgments:** We acknowledge all the participants.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References

- Bourgeois, D.; Saliassi, I.; Dussart, C.; Llodra, J.C.; Tardivo, D.; Laforest, L.; Bravo, M.; Viennot, S.; Foti, B.; Carrouel, F. Educational Outcomes of a New Curriculum on Interproximal Oral Prophylaxis for Dental Students. *PLoS ONE* **2018**, *13*, e0204564. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Raison, M.H.; Corcoran, R.; Burnside, G.; Harris, R. Oral Hygiene Behaviour Automaticity: Are Toothbrushing and Interdental Cleaning Habitual Behaviours? *J. Dent.* **2020**, *102*, 103470. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Teshome, A.; Muche, A.; Girma, B. Prevalence of Dental Caries and Associated Factors in East Africa, 2000–2020: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Public Health* **2021**, *9*, 645091. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Tinanoff, N.; Baez, R.J.; Diaz Guillory, C.; Donly, K.J.; Feldens, C.A.; McGrath, C.; Phantumvanit, P.; Pitts, N.B.; Seow, W.K.; Sharkov, N.; et al. Early Childhood Caries Epidemiology, Aetiology, Risk Assessment, Societal Burden, Management, Education, and Policy: Global Perspective. *Int. J. Paediatr. Dent.* **2019**, *29*, 238–248. [\[CrossRef\]](#)
- Elamin, A.; Garemo, M.; Mulder, A. Determinants of Dental Caries in Children in the Middle East and North Africa Region: A Systematic Review Based on Literature Published from 2000 to 2019. *BMC Oral Health* **2021**, *21*, 237. [\[CrossRef\]](#)
- Peters, A.; Brandt, K.; Wienke, A.; Schaller, H.-G. Regional Disparities in Caries Experience and Associating Factors of Ghanaian Children Aged 3 to 13 Years in Urban Accra and Rural Kpando. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2022**, *19*, 5771. [\[CrossRef\]](#)
- GBD Results. Available online: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results> (accessed on 4 August 2022).
- Global Burden of Disease. Study 2013 Collaborators Global, Regional, and National Incidence, Prevalence, and Years Lived with Disability for 301 Acute and Chronic Diseases and Injuries in 188 Countries, 1990–2013: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* **2015**, *386*, 743–800. [\[CrossRef\]](#)
- Osuh, M.E.; Oke, G.A.; Lilford, R.J.; Owoaje, E.; Harris, B.; Taiwo, O.J.; Yeboah, G.; Abiona, T.; Watson, S.I.; Hemming, K.; et al. Prevalence and Determinants of Oral Health Conditions and Treatment Needs among Slum and Non-Slum Urban Residents: Evidence from Nigeria. *PLOS Glob. Public Health* **2022**, *2*, e0000297. [\[CrossRef\]](#)
- Duangthip, D.; Chu, C.H. Challenges in Oral Hygiene and Oral Health Policy. *Front. Oral Health* **2020**, *1*, 575428. [\[CrossRef\]](#)
- Fantaye, W.; Nur, A.; Kifle, G.; Engida, F. Oral Health Knowledge and Oral Hygiene Practice among Visually Impaired Subjects in Addis Ababa, Ethiopia. *BMC Oral Health* **2022**, *22*, 167. [\[CrossRef\]](#)
- Waldron, C.; Nunn, J.; Mac Giolla Phadraig, C.; Comiskey, C.; Guerin, S.; van Harten, M.T.; Donnelly-Swift, E.; Clarke, M.J. Oral Hygiene Interventions for People with Intellectual Disabilities. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2019**, *5*, CD012628. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Oral Health. Available online: <https://www.afro.who.int/health-topics/oral-health> (accessed on 4 August 2022).
- Diendéré, J.; Ouattara, S.; Kaboré, J.; Traoré, I.; Zeba, A.N.; Kouanda, S. Oral Hygiene Practices and Their Sociodemographic Correlates among Adults in Burkina Faso: Results from the First National Survey. *BMC Oral Health* **2022**, *22*, 86. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Health Technologies and Innovations. Available online: <https://www.afro.who.int/programmes-clusters/HTI> (accessed on 4 August 2022).
- Meyer, A.J.; Armstrong-Hough, M.; Babirye, D.; Mark, D.; Turimumahoro, P.; Ayakaka, I.; Haberer, J.E.; Katamba, A.; Davis, J.L. Implementing MHealth Interventions in a Resource-Constrained Setting: Case Study From Uganda. *JMIR mHealth uHealth* **2020**, *8*, e19552. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Lee, S.; Cho, Y.; Kim, S.-Y. Mapping MHealth (Mobile Health) and Mobile Penetrations in Sub-Saharan Africa for Strategic Regional Collaboration in MHealth Scale-up: An Application of Exploratory Spatial Data Analysis. *Glob. Health* **2017**, *13*, 63. [\[CrossRef\]](#)
- World Health Organization. *Mobile Technologies for Oral Health: An Implementation Guide*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2021; ISBN 978-92-4-003522-5.



19. Saliassi, I.; Martinon, P.; Darlington, E.; Smentek, C.; Tardivo, D.; Bourgeois, D.; Dussart, C.; Carrouel, F.; Fraticelli, L. Promoting Health via MHealth Applications Using a French Version of the Mobile App Rating Scale: Adaptation and Validation Study. *JMIR mHealth uHealth* **2021**, *9*, e30480. [CrossRef]
20. Stoyanov, S.R.; Hides, L.; Kavanagh, D.J.; Zelenko, O.; Tjondronegoro, D.; Mani, M. Mobile App Rating Scale: A New Tool for Assessing the Quality of Health Mobile Apps. *JMIR mHealth uHealth* **2015**, *3*, e27. [CrossRef]
21. Grainger, R.; Townsley, H.; White, B.; Langlotz, T.; Taylor, W.J. Apps for People with Rheumatoid Arthritis to Monitor Their Disease Activity: A Review of Apps for Best Practice and Quality. *JMIR mHealth uHealth* **2017**, *5*, e7. [CrossRef]
22. Masterson Creber, R.M.; Maurer, M.S.; Reading, M.; Hiraldo, G.; Hickey, K.T.; Iribarren, S. Review and Analysis of Existing Mobile Phone Apps to Support Heart Failure Symptom Monitoring and Self-Care Management Using the Mobile Application Rating Scale (MARS). *JMIR mHealth uHealth* **2016**, *4*, e74. [CrossRef]
23. Salazar, A.; de Sola, H.; Failde, I.; Moral-Munoz, J.A. Measuring the Quality of Mobile Apps for the Management of Pain: Systematic Search and Evaluation Using the Mobile App Rating Scale. *JMIR mHealth uHealth* **2018**, *6*, e10718. [CrossRef] [PubMed]
24. Shrout, P.E.; Fleiss, J.L. Intraclass Correlations: Uses in Assessing Rater Reliability. *Psychol. Bull.* **1979**, *86*, 420–428. [CrossRef]
25. Koo, T.K.; Li, M.Y. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J. Chiropr. Med.* **2016**, *15*, 155–163. [CrossRef] [PubMed]
26. Werner, H.; Hakeberg, M.; Dahlström, L.; Eriksson, M.; Sjögren, P.; Strandell, A.; Svanberg, T.; Svensson, L.; Wide Boman, U. Psychological Interventions for Poor Oral Health: A Systematic Review. *J. Dent. Res.* **2016**, *95*, 506–514. [CrossRef]
27. Huebner, C.E.; Riedy, C.A. Behavioral Determinants of Brushing Young Children's Teeth: Implications for Anticipatory Guidance. *Pediatr. Dent.* **2010**, *32*, 48–55.
28. Hackley, D.M.; Jain, S.; Pagni, S.E.; Finkelman, M.; Ntaganira, J.; Morgan, J.P. Oral Health Conditions and Correlates: A National Oral Health Survey of Rwanda. *Glob. Health Action* **2021**, *14*, 1904628. [CrossRef] [PubMed]
29. Sogodogo, E.; Doumbo, O.; Kouriba, B.; Aboudharam, G. Microbial Biodiversity of Natural Toothbrushes in Mali. *New Microbes New Infect.* **2021**, *40*, 100844. [CrossRef] [PubMed]
30. Nyambe, M.M.; Kwembeya, E.G.; Lisao, K.; Hans, R. Oral Hygiene in Namibia: A Case of Chewing Sticks. *J. Ethnopharmacol.* **2021**, *277*, 114203. [CrossRef] [PubMed]
31. *Regional Committee for Africa, 66 Regional Oral Health Strategy 2016–2025: Addressing Oral Diseases as Part. of NCDs (Document AFR/RC66/5)*; World Health Organization, Regional Office for Africa: Geneva, Switzerland, 2016.
32. Jacobson, D.; Jacobson, J.; Leong, T.; Lourenco, S.; Mancl, L.; Chi, D.L. Evaluating Child Toothbrushing Behavior Changes Associated with a Mobile Game App: A Single Arm Pre/Post Pilot Study. *Pediatr. Dent.* **2019**, *41*, 299–303. [PubMed]
33. Reddy, P.; Dukhi, N.; Sewpaul, R.; Ellahebokus, M.A.A.; Kambaran, N.S.; Jobe, W. Mobile Health Interventions Addressing Childhood and Adolescent Obesity in Sub-Saharan Africa and Europe: Current Landscape and Potential for Future Research. *Front. Public Health* **2021**, *9*, 604439. [CrossRef]
34. Silver, L.; Johnson, C. Majorities in Sub-Saharan Africa Own Mobile Phones, but Smartphone Adoption Is Modest. In *Pew Research Center's Global Attitudes Project*; Pew Research Center: Washington, DC, USA, 2018.
35. Olanrewaju, B. Youth Driving Smartphone Penetration in Africa to Increase by 30% in 10 Years—Report. In *Business Remarks*; 2021. Available online: <https://www.businessremarks.com.ng/youth-driving-smartphone-penetration-in-africa-to-increase-by-30-in-10-years-report/> (accessed on 10 September 2022).
36. Makri, A. Bridging the Digital Divide in Health Care. *Lancet Digit. Health* **2019**, *1*, e204–e205. [CrossRef]
37. Houngbonon, G.V.; Le Quentrec, E.; Rubrichi, S. Access to Electricity and Digital Inclusion: Evidence from Mobile Call Detail Records. *Hum. Soc. Sci. Commun.* **2021**, *8*, 1–11. [CrossRef]
38. Carrouel, F.; Bourgeois, D.; Clément, C.; Tardivo, D.; Martinon, P.; Guiral, S.; Lan, R.; Viennot, S.; Dussart, C.; Fraticelli, L. Oral-Hygiene-Related Mobile Apps in the French App Stores: Assessment of Functionality and Quality. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2022**, *19*, 7293. [CrossRef] [PubMed]
39. Tiffany, B.; Blasi, P.; Catz, S.L.; McClure, J.B. Mobile Apps for Oral Health Promotion: Content Review and Heuristic Usability Analysis. *JMIR mHealth uHealth* **2018**, *6*, e11432. [CrossRef] [PubMed]
40. Sharif, M.O.; Alkadhimi, A. Patient Focused Oral Hygiene Apps: An Assessment of Quality (Using MARS) and Knowledge Content. *Br. Dent. J.* **2019**, *227*, 383–386. [CrossRef]
41. Parker, K.; Bharmal, R.V.; Sharif, M.O. The Availability and Characteristics of Patient-Focused Oral Hygiene Apps. *Br. Dent. J.* **2019**, *226*, 600–604. [CrossRef] [PubMed]
42. Chen, R.; Santo, K.; Wong, G.; Sohn, W.; Spallek, H.; Chow, C.; Irving, M. Mobile Apps for Dental Caries Prevention: Systematic Search and Quality Evaluation. *JMIR mHealth uHealth* **2021**, *9*, e19958. [CrossRef] [PubMed]
43. Eidenhardt, Z.; Ritsert, A.; Shankar-Subramanian, S.; Ebel, S.; Margraf-Stiksrud, J.; Deinzer, R. Tooth Brushing Performance in Adolescents as Compared to the Best-Practice Demonstrated in Group Prophylaxis Programs: An Observational Study. *BMC Oral Health* **2021**, *21*, 359. [CrossRef] [PubMed]
44. Oral Health in America: A Report of the Surgeon General. *J. Calif. Dent. Assoc.* **2000**, *28*, 685–695.
45. de Chantal, P.-L.; Chagnon, A.; Cardinal, M.; Faieta, J.; Guertin, A. Evidence of User-Expert Gaps in Health App Ratings and Implications for Practice. *Front. Digit. Health* **2022**, *4*, 765993. [CrossRef]
46. Martinon, P.; Saliassi, I.; Bourgeois, D.; Smentek, C.; Dussart, C.; Fraticelli, L.; Carrouel, F. Nutrition-Related Mobile Apps in the French App Stores: Assessment of Functionality and Quality. *JMIR mHealth uHealth* **2022**, *10*, e35879. [CrossRef]

47. Schumer, H.; Amadi, C.; Joshi, A. Evaluating the Dietary and Nutritional Apps in the Google Play Store. *Healthc Inf. Res.* **2018**, *24*, 38–45. [[CrossRef](#)]
48. Fijačko, N.; Gosak, L.; Cilar, L.; Novšak, A.; Creber, R.M.; Skok, P.; Štiglic, G. The Effects of Gamification and Oral Self-Care on Oral Hygiene in Children: Systematic Search in App Stores and Evaluation of Apps. *JMIR mHealth uHealth* **2020**, *8*, e16365. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
49. Stoyanov, S.R.; Hides, L.; Kavanagh, D.J.; Wilson, H. Development and Validation of the User Version of the Mobile Application Rating Scale (UMARS). *JMIR mHealth uHealth* **2016**, *4*, e72. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
50. Farhadifard, H.; Soheilifar, S.; Farhadian, M.; Kokabi, H.; Bakhshaei, A. Orthodontic Patients' Oral Hygiene Compliance by Utilizing a Smartphone Application (Brush D): A Randomized Clinical Trial. *BDJ Open* **2020**, *6*, 1–6. [[CrossRef](#)]
51. Underwood, B.; Birdsall, J.; Kay, E. The Use of a Mobile App to Motivate Evidence-Based Oral Hygiene Behaviour. *Br. Dent. J.* **2015**, *219*, E2. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
52. Zahid, T.; Alyafi, R.; Bantan, N.; Alzahrani, R.; Elfirt, E. Comparison of Effectiveness of Mobile App versus Conventional Educational Lectures on Oral Hygiene Knowledge and Behavior of High School Students in Saudi Arabia. *Patient Prefer. Adherence* **2020**, *14*, 1901–1909. [[CrossRef](#)]
53. Becker, S.; Miron-Shatz, T.; Schumacher, N.; Krocza, J.; Diamantidis, C.; Albrecht, U.-V. MHealth 2.0: Experiences, Possibilities, and Perspectives. *JMIR mHealth uHealth* **2014**, *2*, e3328. [[CrossRef](#)]
54. DiFilippo, K.N.; Huang, W.; Chapman-Novakofski, K.M. A New Tool for Nutrition App Quality Evaluation (AQEL): Development, Validation, and Reliability Testing. *JMIR mHealth uHealth* **2017**, *5*, e163. [[CrossRef](#)]

## **CHAPITRE 4 : DISCUSSION GENERALE**

L'incidence réelle de la PE est difficile à connaître. Elle toucherait entre 2 et 10% des grossesses dans le monde (284). Aux Etats-Unis et au Canada, sa prévalence rapportée varie de 5 à 7% des grossesses, tandis qu'en Europe, en particulier en France, la PE complique 2 à 3% des grossesses (284). En Asie, la prévalence varie de 0,3 à 1,2 % (284). Bien qu'elle soit devenue rare dans les pays industrialisés, elle reste fréquente en Afrique subsaharienne où la qualité des soins prénataux reste sous-optimale. Selon l'OMS, son incidence est sept fois plus élevée dans les pays à faibles ressources que dans les pays développés. En Afrique, la prévalence de PE est estimée à près de 10 %, soit une prévalence nettement supérieure à la moyenne mondiale (284).

D'origine multifactorielle, la PE aurait entre autres, comme facteur de risque la MP prise au sens de la nouvelle classification de 2018 (32). Les MP sont très répandues dans le monde, notamment en Afrique avec une prévalence de 33% au Ghana, 27,5% au Nigeria et 30% au Sénégal (285). A cela se greffe des problématiques d'accessibilité géographique et financière, d'accès à l'éducation en santé orale, d'accès à des produits d'hygiène de qualité. Tout en soulignant la part importante de la médecine et des pratiques traditionnelles dans ce secteur, une étude réalisée au Sénégal (286) a montré que : (i) 96,5% de la population présentait un état parodontal non satisfaisant, (ii) la pâte dentifrice fluorée était inaccessible, indisponible et donc souvent remplacée par le bâtonnet frotte dent (92%), les services dentaires étaient localisés pour au moins 52% de la population à plus de 50 kilomètres des lieux d'habitation et, (iv) les soins coûtaient chers pour plus de 75% de la population qui préféraient pratiquer l'automédication ou la consultation chez le guérisseur traditionnel.

Une amélioration de l'hygiène buccodentaire, par une meilleure connaissance des règles élémentaires et des comportements adéquats, dès le plus jeune âge, devrait permettre de prévenir l'apparition de MP chez le jeune adulte. Et ce, plus particulièrement, chez la femme enceinte, dont la mise en place d'une prophylaxie orale individuelle associant la gestion des espaces interdentaires devrait réduire l'incidence de gingivite et potentiellement les risques de PE.

Ce travail de thèse s'intéresse particulièrement à l'association entre la dysbiose du microbiote parodontal des femmes enceintes et le risque potentiel de PE. Il nécessite d'établir un état des lieux des connaissances scientifiques et médicales sur ce sujet puis d'écrire un protocole d'étude randomisée contrôlée qui puisse aboutir à une recherche clinique randomisée avec un contrat d'objectifs clair : (i) évaluer l'impact de la mise en place d'une prophylaxie individuelle chez la femme enceinte sur le risque de PE ; (ii) évaluer la prévalence, la sévérité de la gingivite chez des femmes enceintes de 3 mois ; (iii) mettre en place un programme de prophylaxie individuelle et ;

(i) étendre la réflexion à une stratégie communautaire via les applications mobiles, la e-santé et de manière plus générale, les médias sociaux.

## 1. Synthèse des principaux résultats

La première partie des résultats, valorisés à travers les articles 1, 3 et 2 s'est intéressée à la justification de la mise en place de mesures de prophylaxie individuelle orale chez la femme enceinte à haut risque de PE. A savoir :

Les conditions métaboliques, les changements immunologiques, les fluctuations des taux de progestérone et d'œstrogènes chez la femme enceinte induisent une dysbiose du microbiote oral et contribuent à augmenter l'inflammation des tissus parodontaux. Les agents pathogènes parodontaux, de même que les molécules inflammatoires produites en réponse aux agents parodontopathogènes, peuvent alors diffuser dans la circulation sanguine et induire une réponse inflammatoire du placenta. Les parodontopathogènes peuvent aussi coloniser le microbiote vaginal par le biais du tractus gastro-intestinal ou lors de contacts oro-génitaux. Par conséquent, il existe une relation bidirectionnelle cumulative entre les conditions parodontales, les agents pathogènes et la PE.

La prévalence, la sévérité de l'extension de la gingivite chez des femmes enceintes de 3 mois à haut risque de PE au Sénégal sont élevés. En effet, 98,0% de femmes souffraient de gingivite , 73% des cas étaient sévères et 66,7 % des sites présentaient des saignements lors du brossage interdentaire. L'âge des femmes, l'indice de plaque, le niveau d'attachement clinique, l'IMC et la consommation de fruits et légumes ont été identifiés comme des facteurs associés à la gingivite.

Le protocole de l'essai randomisée destiné à suivre une cohorte de 2 groupes de femmes enceintes à haut risque de PE - actif, contrôle- pendant la durée de la grossesse a été validé par les comités d'éthique des deux pays (Ouagadougou (Burkina Faso) : 2021-03-077 le 10 mars 2021 et Dakar (Sénégal) : 000086/MSAS/CNERS/SP le 8 juin 2021). Cet essai devait démontrer que la mise en œuvre d'une hygiène buccale quotidienne réduit la dysbiose buccale, l'incidence de la maladie parodontale et le risque de PE. Cependant, le protocole n'a été mis en œuvre qu'à Dakar. Le Professeur Kanoute Aida, chef de département de santé publique, Université Cheikh Anta Diop, Dakar, a dirigé et coordonné l'intégralité de l'étude. Les résultats finaux de cette étude feront l'objet de futures publications par son équipe, et ce, hors contexte de cette thèse.

La dernière partie de ce travail s'est intéressée à la promotion de la santé orale via les applications mobiles chez les enfants (article 4), adolescents avec un objectif à moyen terme : élever le niveau de littératie des femmes enceintes nullipares.

Des applications mobiles en relation avec l'hygiène orale et destinées aux enfants sont disponibles en Afrique Subsaharienne. Les chirurgiens-dentistes ont évalué positivement la qualité de la majorité des applications mobiles liées à l'hygiène bucco-dentaire des enfants, leur effet sur les connaissances, les attitudes et les intentions de changement des utilisateurs, ainsi que la probabilité d'une modification efficace du comportement en matière d'hygiène bucco-dentaire. Ils ont déclaré qu'ils recommanderaient leur utilisation à leurs patients qui en ont besoin.

## **2. Vérification des hypothèses**

Les différents résultats issus de ces travaux confortent nos hypothèses selon lesquelles : (i) les MP et plus précisément les bactéries parodontales sont un facteur de risque de PE chez les femmes enceintes, (ii) une prophylaxie individuelle d'éducation à l'hygiène orale pourrait réduire le risque de dysbiose du microbiote parodontal et de PE, (iii) les femmes enceintes à risque de PE ont un profil à haut risque de gingivites sévères et de saignements généralisés maladies et, (iv) une stratégie collective d'éducation à l'hygiène orale chez les enfant et adolescents via les applications mobiles pourrait modifier les comportements et la littératie à l'âge adulte et ce, plus particulièrement, chez les femmes enceintes.

Concernant notre première hypothèse, nos recherches ont montré qu'il existe une relation bidirectionnelle cumulative entre les conditions parodontales, les agents pathogènes et la PE. La maladie parodontale chez la femme enceinte est d'étiologie multifactorielle avec un mécanisme d'origine principalement lié aux changements hormonaux, génétiques et comportementaux qui sont essentiels au développement normal du fœtus. La dysbiose du microbiote oral jouent un rôle essentiel dans l'inflammation des tissus parodontaux. Les facteurs systémiques affectent la réponse immunitaire au biofilm bactérien et entraînent des changements vasculaires et gingivaux qui peuvent contribuer à une inflammation gingivale accrue, entraînant une inflammation exagérée ou "hyper" en réponse à des niveaux relativement faibles de biofilm buccal. Bien que l'étiologie exacte ne soit pas entièrement comprise, même sans modification de la quantité de biofilm buccal présent, l'inflammation des tissus parodontaux due à la dysbiose du biofilm augmente considérablement en gravité au cours d'une grossesse normale. Les pathogènes parodontaux et/ou les molécules inflammatoires vont alors atteindre la circulation sanguine, diffuser et induire une réponse inflammatoire à distance, au niveau du placenta.

Concernant notre deuxième objectif, nous avons produit un protocole destiné à la mise en place d'une étude randomisée contrôlée qui a débuté en mars 2022 et qui s'est terminée en juin 2023. Contrairement à ce qui était prévu initialement, elle a été menée et déléguée en intégralité au Sénégal et les résultats sont en cours d'analyse.

Cependant, l'analyse initiale des données de l'examen clinique orale à 3 mois de grossesse a permis de répondre à la troisième hypothèse. Parmi les 220 femmes enceintes, 98% présentaient de la gingivite, dont 15 % étaient classées comme modérées et 73 % comme sévères. La comparaison de nos résultats sur la prévalence de la gingivite avec ceux d'autres études est difficile du fait de la disparité des protocoles. Cela concerne : les définitions de la gingivite, l'absence d'une unique norme diagnostique, le choix des indicateurs (indice gingival, indice parodontal communautaire, indice de saignement, etc. ), les différences dans la conception des études, la date de l'étude (>15 ans pour certaines), la définition peu claire ou inappropriée des cas (date de la grossesse) (35,287–289), les différences d'âge, d'origine ethnique, d'accès aux soins dentaires et de statut socio-économique des populations étudiées. Les études de moins de 5 ans, depuis la nouvelle classification de maladies parodontales (132), les études sur les cas de gingivite chez les femmes enceintes, la prise en compte du saignement comme critère principal ne sont pas nombreuses. Des recherches transversales antérieures ont montré que le pourcentage de femmes enceintes atteintes de gingivite était de 89 % au Ghana, 86,2 % en Thaïlande et 47 % au Brésil (40,290,291). Une étude 2016, chez des femmes enceintes de moins de 26 semaines de gestation, a conclu que 40 % présentaient une inflammation gingivale. Parmi celles-ci, 80 % avaient une inflammation gingivale localisée et 20 % une inflammation gingivale généralisée (292).

Dans notre étude, le niveau d'éducation le plus bas était associé à une fréquence moindre de gingivites par rapport au niveau d'éducation le plus élevé ce qui diffère des études précédentes (35,36,293,294). Nous n'avons pas d'explication rationnelle si ce n'est d'émettre une réserve sur la faible puissance de l'analyse statistique de notre étude liée au nombre élevé de classes et par conséquent aux faibles nombres intra classes. Par ailleurs, il ne faut pas négliger l'utilisation des brosses à dents traditionnelles, principalement utilisées dans les classes inférieures, en fibres riches en substances organiques plus communément appelées "sothiou" ou "siwak" (295) et leur l'impact sur la santé gingivale. De plus, il a été récemment observé, chez des femmes kenyane enceintes, une gingivite modérée-sévère plus faible en association avec des niveaux d'éducation et des revenus mensuels du ménage plus élevés (288).

Étonnamment, dans notre étude, l'état gingival était identique chez les femmes déclarant se brosser les dents deux fois par jour et celles déclarant se brosser les dents moins fréquemment. Comme précédemment, cela pourrait s'expliquer par l'utilisation de brosses à dents traditionnelles ou par le fait que l'hygiène dentaire autodéclarée diverge de l'hygiène dentaire réelle. De plus, l'état gingival des femmes enceintes incluses était insatisfaisant et un saignement interdentaire était observé dans 66,7 % des sites. Cette incohérence entre l'état gingival et les pratiques d'hygiène dentaire déclarées peut-être due aussi au fait que les femmes n'ont pas acquis les techniques de brossage adéquates (296–298). Des résultats comparables ont été rapportés chez des étudiants en médecine dentaire qui présentaient un taux de saignement de 84 %. Seule une technique de brossage efficace et atraumatique combinée à un brossage interdentaire permet une perturbation optimale du biofilm interdentaire. En particulier, il a été constaté que le nettoyage intra-dentaire combiné au brossage des dents peut réduire la gingivite ou le biofilm dentaire davantage que le brossage des dents seul (43,44). Pendant la grossesse ou la puberté, les niveaux d'œstrogène et de progestérone augmentent, entraînant une augmentation de la vascularisation et de l'inflammation gingivales (299). En exacerbant la réaction des tissus parodontaux au biofilm dentaire, les hormones sexuelles féminines peuvent donc contribuer indirectement aux MP (300). La meilleure option pour la santé des tissus parodontaux est une meilleure hygiène bucco-dentaire (301). A ce titre, la question est de savoir comment procéder et quelles stratégies adopter. Étant donné la nature multifactorielle de l'inflammation chez les femmes enceintes, une prophylaxie professionnelle complémentaire peut s'avérer nécessaire (302). L'efficacité du brossage seul ne peut être garantie dans cette période à haut risque pour la santé gingivale que si, l'enseignement des bonnes pratiques associé à du matériel de qualité optimum et des contrôles réguliers incluant une motivation des patientes sont réunis. Actuellement, la thérapie de choix, est l'élimination mécanique de la plaque dentaire au-dessus et au-dessous de la ligne gingivale (241). Et ce dans un environnement propice aux inégalités en santé en considérant l'accessibilité géographique et financière, l'organisation du suivi médical et à la prophylaxie orale de ces femmes enceintes dans les pays à faible revenu, où l'accès aux soins bucco-dentaires pour la population est estimé à 35 % (303).

Les femmes enceintes ont un risque accru de progression de la maladie parodontale. Bien que la plupart des changements inflammatoires, tels que les changements gingivaux, la gingivite et parfois la croissance localisée des tissus gingivaux, disparaissent quelques mois après l'accouchement. Les femmes enceintes sont plus susceptibles d'avoir des lésions parodontales causées par une variété de facteurs (42). Cependant, la gingivite se transforme très rarement en parodontite, comme le montre la perte d'attache du tissu conjonctif (18). En effet, la progestérone



a une action suppressive sur les fibroblastes gingivaux, inhibant la production de métalloprotéinases matricielles, enzymes responsables de la destruction des fibres de collagène (304,305).

Des habitudes de vie saines telles que la consommation de fruits et de légumes sont considérées comme faisant partie d'un comportement global ayant un impact sur la santé bucco-dentaire (306). Dans notre étude, l'apport alimentaire a été associé aux cas de saignement gingival. Nos données suggèrent que l'augmentation de la consommation de fruits et de légume ( $\geq 5$  portions par jour) est associée à une diminution de l'incidence de la gingivite chez les patientes enceintes. De bonnes habitudes alimentaires protègent des complications parodontales (307). Liu et al. ont rapporté que les sujets ayant une mauvaise alimentation avaient un OR de maladies parodontales de 4,2 par rapport aux sujets ayant une excellente alimentation, après ajustement des facteurs de confusion (308). Les mauvaises habitudes alimentaires peuvent être un facteur de risque important pour l'inflammation buccale et la gingivite (251). La consommation de portions de fruits et de légumes en dessous des recommandations est associée à un risque plus élevé de saignement car il y a moins de nutriments disponibles pour protéger le tissu gingival et soutenir le système immunitaire (309,310). La réduction du stress oxydatif et l'augmentation de l'apport en antioxydants par le biais de certains composants nutritionnels sont bénéfiques pour l'inflammation gingivale et parodontale en raison de la modification de la réponse immunitaire de l'hôte (311).

Concernant notre quatrième hypothèse, nous concluons qu'une stratégie collective d'éducation à l'hygiène orale dès l'enfance via les applications mobiles est envisageable. L'éducation à la santé orale chez les enfants est basée essentiellement sur le brossage des dents, en partant du principe que des connaissances inappropriées constituent le principal obstacle. Cependant, une revue systématique a conclu que l'éducation seule n'améliorait pas de manière significative les comportements ou les attitudes en matière de brossage des dents (270). En Afrique, l'hygiène orale reste insuffisante et liée aux problèmes dentaires. Au Rwanda, par exemple, les enfants qui n'utilisaient pas de brosse à dents (62,7 %) ou de dentifrice (70,0 %) et qui se nettoyaient les dents moins d'une fois par jour (55,3 %) présentaient une prévalence plus élevée de caries non traitées. Environ un tiers des personnes vivant en zone rurale se nettoyaient les dents une fois par jour ou plus, contre deux tiers des personnes vivant en zone urbaine (35,4 % contre 71,2 %) (272). En Afrique subsaharienne, les influences contextuelles, géographiques, économiques, culturelles ou comportementales doivent être prises en compte. Ainsi, différentes pratiques d'hygiène bucco-dentaire sont utilisées pour lutter contre les maladies endémiques telles que les caries dentaires et les infections bucco-dentaires. Au Mali, par exemple, des brosses à dents naturelles à base de plantes sont utilisées pour éliminer les biofilms bactériens (273). Les bâtonnets à mâcher

traditionnels constituent depuis des millénaires la principale forme de soins dentaires pour les communautés rurales dans les régions pauvres en ressources (274). De même, la situation sanitaire, avec une répartition inégale des professionnels de la santé bucco-dentaire et le manque d'installations appropriées, affecte l'accès aux soins dentaires, 90 % des problèmes dentaires n'étant pas traités (275).

En Afrique où les caries restent un problème de santé publique (258), les applications mobiles en lien avec l'hygiène orale pourraient contribuer à améliorer les habitudes de brossage des dents (276). En effet, les smartphones et les applications font désormais partie intégrante de la société (277). La possession d'un smartphone augmente rapidement en Afrique subsaharienne où, en 2015, elle était la plus élevée en Afrique du Sud et se situait entre 30 et 35 % au Kenya, au Nigéria, au Sénégal et au Ghana (278). Les jeunes sont les utilisateurs les plus fréquents. Le taux de pénétration des smartphones est de 44% en Afrique contre 66 % dans le monde en 2018 (279). Ce nombre devrait augmenter car la population jeune est à l'aise avec les comptes mobiles, les applications pour les achats et les soins de santé (279). Cependant, l'accès généralisé à l'internet reste insuffisant. Dans les pays en développement, moins de 45 % de la population est connectée, tandis que dans les pays les moins avancés, seuls 20 % le sont réellement. De nombreuses personnes en Afrique subsaharienne sont potentiellement menacées d'exclusion, en particulier les personnes vivant dans les zones rurales, les femmes, les adolescents, les enfants et les communautés défavorisées (280,281).

À notre connaissance, notre étude est la première à s'intéresser aux applications mobiles en lien avec l'hygiène orale des enfants disponibles en Afrique subsaharienne. La sélection de ces applications dans les boutiques africaines iOS et Android a permis d'inclure quinze applications. Deux des applications, que nous avons inclus, avaient fait l'objet d'une étude en France (312). Parmi ces applications, deux étaient destinées aux enfants. Quatre autres études se sont également penchées sur les applications liées à l'hygiène bucco-dentaire, mais ne se sont pas concentrées sur les enfants (313–316).

Si toutes les applications incluses traitaient de l'hygiène bucco-dentaire chez les enfants, les stratégies divergeaient. Douze des 15 applications étudiées étaient basées sur le principe du contrôle du temps de brossage des dents qui variait de 2 à 3 min selon les applications. Certaines applications indiquaient à l'enfant la zone à nettoyer sans expliquer la technique. La zone à nettoyer est important pour un brossage efficace car une étude récente a démontré que les adolescents âgés de 10 à 15 ans répartissaient inégalement leur temps de brossage entre les surfaces externes, internes et occlusales. Notamment, le nettoyage des surfaces internes représentait au maximum 15,8 % du temps de brossage total (317). Une des applications inclus présentait et permettait de chronométrer

d'autres techniques telles que l'utilisation de fil dentaire et de rince-bouche, mais sans explication. Une seule l'application abordait la nutrition. Ce résultat est cohérent avec celui de Tiffany et al. (2018) qui ont étudié les applications mobiles américaines de promotion de la santé bucco-dentaire et ont conclu que lorsque l'alimentation était abordée dans l'application, le contenu était généralement court et pouvait aller à l'encontre de l'objectif d'amélioration du comportement de santé de l'utilisateur (318).

Les chirurgiens-dentistes ont estimé que la majorité des applications testées avaient le potentiel d'influencer positivement les connaissances, les attitudes et les intentions de changement des utilisateurs, ainsi que la probabilité d'un changement effectif du comportement en matière d'hygiène bucco-dentaire. En même temps, ils ont déclaré qu'ils recommanderaient ces applications aux enfants qui en auraient besoin. Ces résultats sont différents de ceux obtenus en France (312). En effet, bien que les chirurgiens-dentistes pensent que les applications d'hygiène bucco-dentaire pourraient modifier les comportements, ils déclarent qu'ils ne les recommanderaient pas. Une autre étude, menée en France, avait obtenu des conclusions similaires avec des applications liées à la nutrition (319). Les différences socioculturelles doivent donc être prises en compte.

Ainsi, les applications mobiles pourraient permettre d'initier les enfants au brossage dentaire et donc d'avoir des répercussions positives à moyen terme sur la littératie des femmes enceintes. Mais des études randomisées contrôlées sont nécessaires pour valider cette hypothèse.

### **3. Originalité de la thèse et contribution à l'avancement des connaissances**

La scoping review sur la relation entre les MP et plus particulièrement les bactéries parodontales et la PE était l'une des premières. En effet, les revues n'avaient jusqu'alors pas focalisé sur les bactéries parodontales mais uniquement sur les signes cliniques de MP. Il a permis de mettre en évidence les bactéries considérées comme facteurs de risque de PE. Depuis sa publication, l'article a été cité 13 fois par des scientifiques à travers le monde, ce qui témoigne du besoin qu'il y avait à ce niveau et de son utilité pour la communauté scientifique.

Nous avons aussi pu dresser un état de la santé parodontale des femmes enceintes de 3 mois à risque de PE au Sénégal. Le fait de montrer l'importance des signes cliniques de gingivite, d'inflammation parodontale dans cette population très spécifique dans un pays en voie de développement est une première. Sans juger de l'évolution future de ces gingivites sévères en termes de perte d'attache, de poches parodontales, d'aggravation des conditions parodontales, le constat est que la situation microbiologique, que nous pouvons traduire en termes de dysbiose, est

mauvaise. Avec cette originalité qu'il ne faut pas négliger, les saignements gingivaux et interpapillaires sont élevés et laissent donc une porte d'accès, du fait de la rupture des vaisseaux capillaires, à la pénétration de bactéries parodontales pathogènes dans l'organisme de la femme enceinte. Introduire des mesures de prophylaxie orale individuelle est, à ce stade une priorité avec une double cible directe, rétablir la symbiose bactérienne, et indirecte, réduire les réactions inflammatoires, empêcher la diffusion bactérienne par voie sanguine.

L'étude clinique réalisée à Dakar est totalement innovante que ce soit en termes de population (femmes enceintes à risque de PE), de taille d'échantillon (>300), de lieu d'étude (Dakar, Sénégal) ou d'intervention (prophylaxie orale individuel, passage quotidien de BID de taille adaptée). Les résultats qui sont en cours d'analyse devraient permettre d'apporter des réponses novatrices. Si les résultats sont positifs alors de nouvelles approches de prophylaxie orale individuelle devront être mis en place dans les pays en voie de développement où le risque de PE est nettement supérieur aux pays développés.

Enfin, notre étude sur les applications mobiles d'hygiène orale permet d'envisager une stratégie communautaire d'éducation à l'hygiène orale dès l'enfance et l'adolescence afin d'augmenter leur littératie et de contribuer à moyen terme à la réduction du risque de gingivites, d'améliorer la santé parodontale des futures femmes enceintes. Aucune étude sur les applications mobiles d'hygiène orale n'avait été réalisée en Afrique subsaharienne auprès de professionnels de la santé et avec une échelle d'évaluation validée.

## **4. Contraintes et limites**

La première contrainte a été la survenue de la pandémie de CoVid-19 qui a amenée à prendre des mesures sur le plan sanitaire, notamment la suspension des soins de santé bucco-dentaire eu égard au risque élevé de transmission de la maladie à travers les fluides buccaux. Ceci nous a conduit à reporter momentanément et à réorganiser notre projet de recherche. Ainsi, notre protocole de recherche n'a pu être soumis au comité d'éthique qu'après la levée du confinement, la mise en place des mesures barrières et l'arrivée des premiers vaccins contre la maladie à coronavirus.

La deuxième contrainte a été la situation socio-politique au Burkina Faso. En effet, le Burkina Faso fait face depuis quelques années à une instabilité politique couplée à une insécurité globale liée au terrorisme. Cette situation affecte le système de santé et engendre une perturbation de l'offre de soins. De plus, l'insuffisance de plateau technique et de ressource humaine qualifiée n'a pas permis le déploiement de l'ECR au Burkina Faso.

La troisième contrainte était en rapport avec la ville de Dakar qui a connu plusieurs incendies des centres de santé dont celles concernées par l'étude, entraînant du même coup la fermeture de ces centres de santé. Une autre contrainte rencontrée a été de faire adhérer les femmes enceintes au protocole et surtout de réduire au maximum le nombre de perdues de vues. En effet, en Afrique subsaharienne, les femmes ne sont pas toutes suivies en milieu hospitalier. De nombreuses femmes commencent un suivi en milieu hospitalier puis retournent ensuite dans leur village jusqu'à l'accouchement.

Malgré ces contraintes, plusieurs travaux ont pu être menés dans le cadre de cette thèse. Quelques limites ont été relevées sur certains travaux.

En ce qui concerne l'ECR, la principale limite est la perte de puissance de l'ECR du fait de la réduction du nombre de participantes par la limitation de l'étude à un pays et des perdus de vue. Ces limites seront adressées lors de l'analyse des résultats finaux de l'ECR qui est en cours.

Concernant l'étude sur les applications mobiles en lien avec l'hygiène orale, plusieurs limites existent. Tout d'abord, dans cette étude, l'évaluation a été réalisée à l'aide de l'échelle MARS, qui est la plus répandue dans la littérature publiée. Mais d'autres échelles d'évaluation des applications de santé auraient pu être utilisées. Deuxièmement, la recherche d'applications a été effectuée dans les magasins Apple et Android, alors qu'il existe d'autres magasins, tels que le magasin Huawei, le magasin Windows Phone et le magasin Samsung. Troisièmement, les professionnelles de santé bucco-dentaires ont réalisé l'évaluation de ces applications destinées au grand public. Il serait donc intéressant de faire évaluer ces applications par des utilisateurs au moyen de l'échelle MARS spécifique à l'utilisateur et de comparer les résultats. Quatrièmement, la fiabilité inter-évaluateurs pour plusieurs sections était faible.

## **5. Implications en santé publique**

L'importance des signes cliniques de gingivite, d'inflammation parodontale chez les femmes enceintes de 3 mois au Sénégal témoignent de l'importance de la mise en place d'intervention de promotion de la santé orale spécifique avec des moyens adaptés au contexte des pays en développement.

L'étude sur les applications mobiles d'hygiène orale permet d'envisager une stratégie communautaire d'éducation à l'hygiène orale dès l'enfance et l'adolescence. La réflexion devrait inclure la e-santé et de manière plus générale les médias sociaux. Ceci passe par une longue campagne dans le temps avec des systèmes de motivation et au besoin la création de groupes relais sociaux et de mères ou éducatrices au sein de la société cible. L'implication de tous les groupes

socio-éducatifs pour les jeunes (équipes sportives, culturelles, groupes solaires etc...) serait d'un apport non négligeable.

## **CHAPITRE 5 : CONCLUSION ET PERSPECTIVES**

La PE reste une source majeure de morbidité et de mortalité maternelles et périnatales, en particulier dans les pays à faibles et moyens revenus. Bien que les causes de la PE soient encore discutées, la recherche a suggéré que le placenta joue un rôle central dans la pathogenèse de cette maladie. En outre, des études récentes indiquent que les troubles parodontaux observés pendant la grossesse et, plus particulièrement, les agents pathogènes parodontaux pourraient être liés au risque de PE.

Notre thèse contribue à une meilleure compréhension des facteurs de risque et des processus à l'origine de la PE et permettrait d'identifier les femmes à risque avant l'apparition des signes cliniques. Notre recherche s'est concentrée, dans le cadre d'un processus de type « revue systématique et de méta-analyse » sur des études récentes sur les conditions parodontales et les pathogènes associés à la PE.

Dans le cadre de l'élaboration d'un protocole de recherche clinique, l'objectif, était de comparer les résultats de la PE chez les femmes enceintes à haut risque bénéficiant de mesures prophylactiques orales à un groupe témoin. Comme la distribution et le regroupement des facteurs de risque de la gingivite, conformément au système de classification de 2018, chez les femmes enceintes à la date du 3<sup>ème</sup> mois de grossesse n'étaient pas encore explorés, notre thèse s'est positionnée à identifier la prévalence, la gravité et le regroupement des principaux facteurs de risque des affections gingivales en fonction des connaissances actuelles sur les femmes enceintes à la date d'inclusion des patientes dans l'étude.

L'éducation doit être le déterminant clé favorable à des pratiques d'hygiène bucco-dentaire saines, et l'amélioration des interventions d'alphabétisation en matière de santé bucco-dentaire par le biais de l'éducation sanitaire de base doit être encouragée. L'OMS pour l'Afrique a présenté les solutions numériques comme l'avenir des soins de santé équitables et de qualité et des systèmes de santé résilients. Partant de ce postulat, notre réflexion s'est portée sur la capacité d'améliorer dès l'enfance la littératie, de favoriser la communication entre les communautés via l'utilisation des applications de santé mobile. Étant donné le manque de recherche sur ces outils en Afrique subsaharienne, notre objectif, en complément de notre recherche clinique, a été d'identifier les applications d'hygiène bucco-dentaire pour les enfants disponibles sur l'Apple store et l'Android store, puis de les faire évaluer qualitativement par l'OHP.

**Nos résultats** ont souligné des faits d'importance.

Parmi les 63 études incluses dans la revue de littérature, 11 portaient sur les conditions parodontales pendant la grossesse, 25 sur les changements hormonaux, immunologiques et du microbiote buccal et leur impact sur la MP pendant la grossesse, et 27 sur les agents pathogènes



parodontaux et la PE. Les principaux résultats de l'analyse soulignent une forte association entre la grossesse et les MP. Un niveau modéré a été obtenu pour l'association entre les changements hormonaux, immunologiques et du microbiote buccal et les MP. Pour l'association entre la MP, les pathogènes parodontaux et le risque de PE, le niveau était modéré.

Quatre-vingt-huit pour cent des femmes enceintes au 3<sup>ème</sup> mois de grossesse souffraient de gingivite, 15 % étaient classées comme modérées et 73 % comme sévères. Au total, 67 % des sites présentaient des saignements lors du brossage interdentaire. Le risque de gingivite diminuait significativement chez les femmes consommant plus de cinq portions de fruits et légumes par jour et augmentait chez les femmes ayant une activité professionnelle et un niveau d'éducation élevé. Parallèlement, le pourcentage de plaque dentaire et la sévérité de la perte d'attache clinique étaient des facteurs de risque importants. Des associations inverses ont été observées avec l'augmentation de l'indice de masse corporelle. Nos résultats soulignent que les cas de gingivite et les saignements sont particulièrement élevés chez les femmes enceintes de 3 mois. L'alphabétisation et des mesures d'hygiène bucco-dentaire adéquates pour modifier les comportements et parvenir à une désorganisation méticuleuse du biofilm pourraient apporter un changement favorable à la santé gingivale.

En ce qui concerne la force des applications mobiles liées à l'hygiène bucco-dentaire, deux études précédentes ont comparé les applications d'hygiène bucco-dentaire en utilisant l'échelle MARS et ont conclu que le point le plus fort était leur fonctionnalité, comme l'ont montré cinq des quinze applications testées dans notre étude. La crédibilité de l'application était le principal problème. Les orthophonistes ont identifié la source de l'information, mais sont restés méfiants quant à son exactitude ou sa crédibilité. Il ne faut pas oublier cependant les aspects éthiques liés à l'utilisation des données de santé personnelles et à la mise en œuvre d'applications pour des raisons commerciales. Par ailleurs, il est important de noter que l'utilisation de ces applications mobiles représente un réel espoir d'amélioration de la santé bucco-dentaire à condition que l'ensemble de la population ait accès à ces applications, y compris les plus défavorisés.

**En conclusion**, notre revue permet de conclure que la fluctuation des niveaux de progestérone et d'œstrogènes et la modification de la réponse immunitaire pendant la grossesse ont un impact sur le microbiote sous-gingival et contribuent à augmenter le risque d'apparition de la maladie parodontale. De plus, la maladie parodontale et plus particulièrement les pathogènes parodontaux augmentent le risque de PE.

Ensuite, nos analyses ont suggéré que les caractéristiques sociodémographiques, l'obésité, l'alimentation ainsi que l'environnement bucco-dentaire étaient des déterminants importants de la survenue de saignements gingivaux chez les femmes enceintes de 3 mois. Pendant cette période de

risque, elle met en évidence les limites des comportements d'hygiène dentaire sur l'état gingival. L'interaction entre la gingivite due au biofilm et la gingivite due aux troubles systémiques devrait être prise en considération pour souligner l'importance de donner aux femmes enceintes les moyens de gérer leur propre santé en adoptant des pratiques saines qu'elles effectuent régulièrement dans leur vie quotidienne.

Enfin, les technologies de santé mobile ont le potentiel de rendre les interventions de santé publique plus directes et plus efficaces. De nouvelles études scientifiques sont nécessaires pour renforcer la crédibilité des applications et, par conséquent, le niveau d'information. L'efficacité clinique doit être prouvée par des essais contrôlés randomisés. Parallèlement, des études économiques doivent être menées pour évaluer un éventuel bénéfice. Cependant, des études analysant le changement de comportement en matière d'hygiène bucco-dentaire des populations utilisant ces applications devront être menées.

L'ensemble des résultats issus de notre recherche, ont des implications pour les décideurs administratifs et politiques, les professionnels de santé et la communauté elle-même. Ainsi, nous formulons les suggestions suivantes :

Aux autorités administratives et politiques

- Élaborer et mettre en œuvre des recommandations consensuelles sur la prise en charge bucco-dentaire des femmes enceintes et celles en âge de procréer.
- Initier des formations continues sur la santé bucco-dentaire à l'endroit des professionnels de la santé de la mère avec l'appui des Ordres professionnels et des sociétés savantes du domaine.
- Intégrer la prévention, le dépistage et la prise en charge des affections bucco-dentaires dans la gratuité des soins pour les femmes enceintes.
- Promouvoir la santé buccodentaire à travers des campagnes de sensibilisation (radio, télévision, débats et conférences).

Aux professionnels de la santé de la mère et de l'enfant

- Participer à des formations continues afin de se mettre à jour des nouvelles recommandations internationales.
- Motiver les femmes enceintes et les orienter vers une consultation bucco-dentaire systématiquement éventuellement des soins buccodentaires lors des consultations prénatales.
- Sensibiliser toutes les patientes sur la nécessité du maintien d'une bonne hygiène bucco-dentaire pendant la grossesse.

Aux professionnels de la santé buccodentaire

- Établir un partenariat avec les agents impliqués dans la santé de la reproduction pour une meilleure prise en charge des femmes enceintes.
- Informer les professionnels de la santé de la mère sur la nécessité d'une bonne hygiène buccodentaire et d'une consultation dentaire au cours de la grossesse.
- Sensibiliser les populations sur la relation étroite entre la santé bucco-dentaire et la santé générale et sur la nécessité de suivi de la santé orale pendant la grossesse.
- Promouvoir l'utilisation des applications mobiles pour améliorer les pratiques d'hygiène bucco-dentaire des enfants.

Aux femmes en âge de procréer et aux femmes enceintes

- Pratiquer une bonne hygiène bucco-dentaire avec une brosse à dents adaptée, un dentifrice fluoré et des BIDs.
- Effectuer des visites de contrôle bucco-dentaire dans le cadre du suivi de la grossesse et consulter un chirurgien-dentiste en cas de besoin.
- Utiliser les applications mobiles pour améliorer leur pratique et leur niveau de littéracie en hygiène orale.

## **CHAPITRE 6 : REFERENCES**

1. Amir M, Brown JA, Rager SL, Sanidad KZ, Ananthanarayanan A, Zeng MY. Maternal Microbiome and Infections in Pregnancy. *Microorganisms* [Internet]. 15 déc 2020 [cité 2 juin 2021];8(12). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7765218/>
2. Prince AL, Chu DM, Seferovic MD, Antony KM, Ma J, Aagaard KM. The Perinatal Microbiome and Pregnancy: Moving Beyond the Vaginal Microbiome. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. juin 2015 [cité 2 juin 2021];5(6). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4448707/>
3. Edwards SM, Cunningham SA, Dunlop AL, Corwin EJ. The Maternal Gut Microbiome during Pregnancy. *MCN Am J Matern Child Nurs*. 2017;42(6):310-7.
4. Magee LA, von Dadelszen P. State-of-the-Art Diagnosis and Treatment of Hypertension in Pregnancy. *Mayo Clin Proc*. nov 2018;93(11):1664-77.
5. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol*. janv 2019;133(1):1.
6. Magee LA, Sharma S, Nathan HL, Adetoro OO, Bellad MB, Goudar S, et al. The incidence of pregnancy hypertension in India, Pakistan, Mozambique, and Nigeria: A prospective population-level analysis. *PLoS Med*. avr 2019;16(4):e1002783.
7. Uzan J, Carbonnel M, Piconne O, Asmar R, Ayoubi JM. Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management. *Vasc Health Risk Manag*. 2011;7:467-74.
8. Braunthal S, Brateanu A. Hypertension in pregnancy: Pathophysiology and treatment. *SAGE Open Med* [Internet]. 10 avr 2019 [cité 2 juin 2021];7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6458675/>
9. McElwain CJ, Tuboly E, McCarthy FP, McCarthy CM. Mechanisms of Endothelial Dysfunction in Pre-eclampsia and Gestational Diabetes Mellitus: Windows Into Future Cardiometabolic Health? *Front Endocrinol*. 11 sept 2020;11: 655. doi:10.3389/fendo.2020.00655
10. Saadaoui M, Singh P, Al Khodor S. Oral microbiome and pregnancy: A bidirectional relationship. *J Reprod Immunol*. 19 févr 2021;145:103293.
11. Jepsen S, Caton JG, Albandar JM, Bissada NF, Bouchard P, Cortellini P, et al. Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*. juin 2018;89 Suppl 1:S237-48.
12. Bourgeois D, Inquimbert C, Ottolenghi L, Carrouel F. Periodontal Pathogens as Risk Factors of Cardiovascular Diseases, Diabetes, Rheumatoid Arthritis, Cancer, and Chronic Obstructive Pulmonary Disease-Is There Cause for Consideration? *Microorganisms*. 9 oct 2019;7(10).
13. Gómez LA, De Avila J, Castillo DM, Montenegro DA, Trujillo TG, Suárez LJ, et al. *Porphyromonas gingivalis* Placental Atopobiosis and Inflammatory Responses in Women With Adverse Pregnancy Outcomes. *Front Microbiol*. 2020;11:591626.
14. Hajishengallis G, Darveau RP, Curtis MA. The keystone-pathogen hypothesis. *Nat Rev Microbiol*. oct 2012;10(10):717-25.
15. Radaic A, Kapila YL. The oralome and its dysbiosis: New insights into oral microbiome-host interactions. *Comput Struct Biotechnol J*. 2021;19:1335-60.
16. Horliana ACRT, Chambrone L, Foz AM, Artese HPC, Rabelo M de S, Pannuti CM, et al. Dissemination of Periodontal Pathogens in the Bloodstream after Periodontal Procedures: A Systematic Review. *PLoS One*. 28 mai 2014 ;9(5):e98271.
17. Holmstrup P, Plemons J, Meyle J. Non-plaque-induced gingival diseases. *J Periodontol*. juin 2018;89 Suppl 1:S28-45.
18. Katarzyńska-Konwa M, Obersztyn I, Trzcionka A, Mocny-Pachońska K, Mosler B, Tanasiewicz M. Oral Status in Pregnant Women from Post-Industrial Areas of Upper Silesia in Reference to Occurrence of: Preterm Labors, Low Birth Weight and Type of Labor. *Healthcare (Basel)*. 1 déc 2020;8(4):528.

19. Mesa MD, Loureiro B, Iglesia I, Fernandez Gonzalez S, Llubra Olivé E, García Algar O, et al. The Evolving Microbiome from Pregnancy to Early Infancy: A Comprehensive Review. *Nutrients*. janv 2020;12(1):133.
20. Jang H, Patoine A, Wu TT, Castillo DA, Xiao J. Oral microflora and pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 19 août 2021;11(1):16870.
21. Massoni RS de S, Aranha AMF, Matos FZ, Guedes OA, Borges ÁH, Miotto M, et al. Correlation of periodontal and microbiological evaluations, with serum levels of estradiol and progesterone, during different trimesters of gestation. *Sci Rep*. 13 août 2019;9(1):11762.
22. Rashidi Maybodi F, Haerian-Ardakani A, Vaziri F, Khabbazian A, Mohammadi-Asl S. CPITN changes during pregnancy and maternal demographic factors 'impact on periodontal health. *Iran J Reprod Med*. févr 2015;13(2):107-12.
23. Bhuyan R, Bhuyan SK, Mohanty JN, Das S, Juliana N, Juliana IF. Periodontitis and Its Inflammatory Changes Linked to Various Systemic Diseases: A Review of Its Underlying Mechanisms. *Biomedicines*. oct 2022;10(10):2659.
24. Paul O, Arora P, Mayer M, Chatterjee S. Inflammation in Periodontal Disease: Possible Link to Vascular Disease. *Front Physiol*. 2020;11:609614.
25. Lieske B, Makarova N, Jagemann B, Walther C, Ebinghaus M, Zyriax BC, et al. Inflammatory Response in Oral Biofilm during Pregnancy: A Systematic Review. *Nutrients*. 19 nov 2022;14(22):4894.
26. Hajishengallis G, Chavakis T. Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. *Nat Rev Immunol*. 28 janv 2021;1-15.
27. Meqa K, Dragidella F, Disha M, Sllamniku-Dalipi Z. The Association between Periodontal Disease and Preterm Low Birthweight in Kosovo. *Acta Stomatol Croat*. mars 2017;51(1):33-40.
28. Ren H, Du M. Role of Maternal Periodontitis in Preterm Birth. *Front Immunol*. 13 Feb. 2017, 8 : 139. doi:10.3389/fimmu.2017.00139
29. Usin MM, Menso J, Rodríguez VI, González A, Tabares S, Parodi R, et al. Association between maternal periodontitis and preterm and/or low birth weight infants in normal pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(1):115-9.
30. Fischer LA, Demerath E, Bittner-Eddy P, Costalonga M. Placental colonization with periodontal pathogens: the potential missing link. *Am J Obstet Gynecol*. nov 2019;221(5):383-392.e3.
31. Terzic M, Aimagambetova G, Terzic S, Radunovic M, Bapayeva G, Laganà AS. Periodontal Pathogens and Preterm Birth: Current Knowledge and Further Interventions. *Pathogens*. 9 juin 2021;10(6):730.
32. Gare J, Kanoute A, Meda N, Viennot S, Bourgeois D, Carrouel F. Periodontal Conditions and Pathogens Associated with Pre-Eclampsia: A Scoping Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. janv 2021;18(13):7194.
33. Yin C, Chen J, Wu X, Liu Y, He Q, Cao Y, et al. Preterm Birth Is Correlated With Increased Oral Originated Microbiome in the Gut. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:579766.
34. Dommisch H, Staufienbiel I, Schulze K, Stiesch M, Winkel A, Fimmers R, et al. Expression of antimicrobial peptides and interleukin-8 during early stages of inflammation: An experimental gingivitis study. *J Periodontol Res*. déc 2015;50(6):836-45.
35. Erchick DJ, Rai B, Agrawal NK, Khatry SK, Katz J, LeClerq SC, et al. Oral hygiene, prevalence of gingivitis, and associated risk factors among pregnant women in Sarlahi District, Nepal. *BMC Oral Health*. 5 janv 2019;19(1):2.
36. Srinivas SK, Parry S. Periodontal Disease and Pregnancy Outcomes: Time to Move On? *Journal of Women's Health*. févr 2012;21(2):121-5.
37. Nannan M, Xiaoping L, Ying J. Periodontal disease in pregnancy and adverse pregnancy outcomes: Progress in related mechanisms and management strategies. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:963956.
38. Silk H, Douglass AB, Douglass JM, Silk L. Oral health during pregnancy. *Am Fam*

- Physician. 15 avr 2008;77(8):1139-44.
39. Rahman MM, Hassan MR, Islam MZ, Ahmad MS, Alam MM, Islam KM. Oral Health Status of Pregnant Women attended the Mothers and Children Welfare Center (MCWC) in Bangladesh. *City Dental College Journal*. 4 sept 2013;10(2):1-4.
  40. Rakchanok N, Amporn D, Yoshida Y, Harun-Or-Rashid M, Sakamoto J. Dental caries and gingivitis among pregnant and non-pregnant women in Chiang Mai, Thailand. *Nagoya J Med Sci*. févr 2010;72(1-2):43-50.
  41. Wu M, Chen SW, Jiang SY. Relationship between gingival inflammation and pregnancy. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:623427.
  42. Raju K, Berens L. Periodontology and pregnancy: An overview of biomedical and epidemiological evidence. *Periodontology 2000*. 2021;87(1):132-42.
  43. Bourgeois D, Bravo M, Llodra JC, Inquimbert C, Viennot S, Dussart C, et al. Calibrated interdental brushing for the prevention of periodontal pathogens infection in young adults - a randomized controlled clinical trial. *Sci Rep*. 22 oct 2019;9(1):15127.
  44. Bourgeois D, Saliassi I, Llodra JC, Bravo M, Viennot S, Carrouel F. Efficacy of interdental calibrated brushes on bleeding reduction in adults: a 3-month randomized controlled clinical trial. *Eur J Oral Sci*. 2016;124(6):566-71.
  45. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. *Hypertension*. juill 2018;72(1):24-43.
  46. Overview | Hypertension in pregnancy: diagnosis and management | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2019 [cité 22 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133>
  47. Fox R, Kitt J, Leeson P, Aye CYL, Lewandowski AJ. Preeclampsia: Risk Factors, Diagnosis, Management, and the Cardiovascular Impact on the Offspring. *Journal of Clinical Medicine*. oct 2019;8(10):1625.
  48. Portelli M, Baron B. Clinical Presentation of Preeclampsia and the Diagnostic Value of Proteins and Their Methylation Products as Biomarkers in Pregnant Women with Preeclampsia and Their Newborns. *J Pregnancy*. 28 juin 2018;2018:2632637.
  49. Von Dadelszen P, Magee LA, Roberts JM. Subclassification of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2003;22(2):143-8.
  50. Hernández-Díaz S, Toh S, Cnattingius S. Risk of pre-eclampsia in first and subsequent pregnancies: prospective cohort study. *BMJ*. 18 juin 2009;338:b2255.
  51. Garovic VD, Dechend R, Easterling T, Karumanchi SA, McMurtry Baird S, Magee LA, et al. Hypertension in Pregnancy: Diagnosis, Blood Pressure Goals, and Pharmacotherapy: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. févr 2022;79(2):e21-41.
  52. Overview | Antenatal care | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2021 [cité 30 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng201>
  53. Eguchi K, Ohmaru T, Ohkuchi A, Hirashima C, Takahashi K, Suzuki H, et al. Ambulatory BP monitoring and clinic BP in predicting small-for-gestational-age infants during pregnancy. *J Hum Hypertens*. janv 2016;30(1):62-7.
  54. Chappell LC, Tucker KL, Galal U, Yu LM, Campbell H, Rivero-Arias O, et al. Effect of Self-monitoring of Blood Pressure on Blood Pressure Control in Pregnant Individuals With Chronic or Gestational Hypertension: The BUMP 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 3 mai 2022;327(17):1666-78.
  55. Côté AM, Brown MA, Lam E, von Dadelszen P, Firoz T, Liston RM, et al. Diagnostic accuracy of urinary spot protein:creatinine ratio for proteinuria in hypertensive pregnant women: systematic review. *BMJ*. 3 mai 2008;336(7651):1003-6.
  56. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations

- for International Practice. *Hypertension*. juill 2018;72(1):24-43.
57. Karumanchi SA, Epstein FH. Placental ischemia and soluble fms-like tyrosine kinase 1: cause or consequence of preeclampsia? *Kidney Int*. mai 2007;71(10):959-61.
  58. Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med*. 7 sept 2006;355(10):992-1005.
  59. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, et al. Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med*. 7 janv 2016;374(1):13-22.
  60. Bisson C, Dautel S, Patel E, Suresh S, Dauer P, Rana S. Preeclampsia pathophysiology and adverse outcomes during pregnancy and postpartum. *Frontiers in Medicine*. 2023; 10:1144170. doi: 10.3389/fmed.2023.1144170
  61. Mou AD, Barman Z, Hasan M, Miah R, Hafsa JM, Das Trisha A, et al. Prevalence of preeclampsia and the associated risk factors among pregnant women in Bangladesh. *Sci Rep*. 29 oct 2021;11(1):21339.
  62. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol*. juin 2009;33(3):130-7.
  63. Carty DM, Delles C, Dominiczak AF. Preeclampsia and future maternal health. *J Hypertens*. juill 2010;28(7):1349-55.
  64. Khalil AA, Cooper DJ, Harrington KF. Pulse wave analysis: a preliminary study of a novel technique for the prediction of pre-eclampsia. *BJOG*. janv 2009;116(2):268-76; discussion 276-277.
  65. Wang W, Xie X, Yuan T, Wang Y, Zhao F, Zhou Z, et al. Epidemiological trends of maternal hypertensive disorders of pregnancy at the global, regional, and national levels: a population-based study. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 8 mai 2021;21(1):364.
  66. Hounkpatin OI, Amidou SA, Houehanou YC, Lacroix P, Preux PM, Houinato DS, et al. Systematic review of observational studies of the impact of cardiovascular risk factors on preeclampsia in sub-saharan Africa. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 30 janv 2021;21(1):97.
  67. Moodley J. *Saving Mothers 2011-2013: Fifth report on the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in South Africa*. 2014;
  68. Alanazi AS, Victor F, Rehman K, Khan YH, Yunusa I, Alzarea AI, et al. Pre-Existing Diabetes Mellitus, Hypertension and Kidney Disease as Risk Factors of Pre-Eclampsia: A Disease of Theories and Its Association with Genetic Polymorphism. *Int J Environ Res Public Health*. 12 déc 2022;19(24):16690.
  69. Wallis AB, Saftlas AF, Hsia J, Atrash HK. Secular trends in the rates of preeclampsia, eclampsia, and gestational hypertension, United States, 1987-2004. *Am J Hypertens*. mai 2008;21(5):521-6.
  70. Lee CJ, Hsieh TT, Chiu TH, Chen KC, Lo LM, Hung TH. Risk factors for pre-eclampsia in an Asian population. *Int J Gynaecol Obstet*. sept 2000;70(3):327-33.
  71. Zenclussen AC. Regulatory T cells in pregnancy. *Springer Semin Immunopathol*. août 2006;28(1):31-9.
  72. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ*. 12 mars 2005;330(7491):565.
  73. Santema JG, Koppelaar I, Wallenburg HC. Hypertensive disorders in twin pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. janv 1995;58(1):9-13.
  74. Canti V, Rosso SD, Tonello M, Lucianò R, Hoxha A, Coletto LA, et al. Antiphosphatidylserine/prothrombin Antibodies in Antiphospholipid Syndrome with Intrauterine Growth Restriction and Preeclampsia. *The Journal of Rheumatology*. 1 sept 2018;45(9):1263-72.
  75. Clark EAS, Silver RM, Branch DW. Do antiphospholipid antibodies cause preeclampsia and HELLP syndrome? *Curr Rheumatol Rep*. juin 2007;9(3):219-25.



76. Frick AP. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* janv 2021;70:92-100.
77. Khalil A, Syngelaki A, Maiz N, Zinevich Y, Nicolaides KH. Maternal age and adverse pregnancy outcome: a cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* déc 2013;42(6):634-43.
78. Coonrod DV, Hickok DE, Zhu K, Easterling TR, Daling JR. Risk factors for preeclampsia in twin pregnancies: a population-based cohort study. *Obstet Gynecol.* mai 1995;85(5 Pt 1):645-50.
79. Stamilio DM, Sehdev HM, Morgan MA, Propert K, Macones GA. Can antenatal clinical and biochemical markers predict the development of severe preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol.* mars 2000;182(3):589-94.
80. Shen M, Smith GN, Rodger M, White RR, Walker MC, Wen SW. Comparison of risk factors and outcomes of gestational hypertension and pre-eclampsia. *PLoS One.* 2017;12(4):e0175914.
81. Yang Y, Le Ray I, Zhu J, Zhang J, Hua J, Reilly M. Preeclampsia Prevalence, Risk Factors, and Pregnancy Outcomes in Sweden and China. *JAMA Netw Open.* 3 mai 2021;4(5):e218401.
82. Wu CT, Kuo CF, Lin CP, Huang YT, Chen SW, Wu HM, et al. Association of family history with incidence and gestational hypertension outcomes of preeclampsia. *Int J Cardiol Hypertens.* juin 2021;9:100084.
83. Boyd HA, Tahir H, Wohlfahrt J, Melbye M. Associations of personal and family preeclampsia history with the risk of early-, intermediate- and late-onset preeclampsia. *Am J Epidemiol.* 1 déc 2013;178(11):1611-9.
84. Dukler D, Porath A, Bashiri A, Erez O, Mazor M. Remote prognosis of primiparous women with preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* mai 2001;96(1):69-74.
85. Makkonen N, Heinonen S, Kirkinen P. Obstetric prognosis in second pregnancy after preeclampsia in first pregnancy. *Hypertens Pregnancy.* 2000;19(2):173-81.
86. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 10 nov 2007;335(7627):974.
87. Ananth CV, Smulian JC, Vintzileos AM. Ischemic placental disease: maternal versus fetal clinical presentations by gestational age. *J Matern Fetal Neonatal Med.* août 2010;23(8):887-93.
88. Ananth CV, Getahun D, Peltier MR, Smulian JC. Placental abruption in term and preterm gestations: evidence for heterogeneity in clinical pathways. *Obstet Gynecol.* avr 2006;107(4):785-92.
89. Parker SE, Werler MM, Gissler M, Tikkanen M, Ananth CV. Placental abruption and subsequent risk of pre-eclampsia: a population-based case-control study. *Paediatr Perinat Epidemiol.* mai 2015;29(3):211-9.
90. Dekker G, Robillard PY, Roberts C. The etiology of preeclampsia: the role of the father. *J Reprod Immunol.* mai 2011;89(2):126-32.
91. Redman CWG, Sargent IL. Immunology of pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol.* juin 2010;63(6):534-43.
92. McGinnis R, Steinthorsdottir V, Williams NO, Thorleifsson G, Shooter S, Hjartardottir S, et al. Variants in the fetal genome near FLT1 are associated with risk of preeclampsia. *Nat Genet.* août 2017;49(8):1255-60.
93. Reidy KJ, Hjorten RC, Simpson CL, Rosenberg AZ, Rosenblum SD, Kovesdy CP, et al. Fetal-Not Maternal-APOL1 Genotype Associated with Risk for Preeclampsia in Those with African Ancestry. *Am J Hum Genet.* 6 sept 2018;103(3):367-76.
94. Martin A, Krishna I, Badell M, Samuel A. Can the quantity of cell-free fetal DNA predict preeclampsia: a systematic review. *Prenat Diagn.* juill 2014;34(7):685-91.
95. Velauthar L, Plana MN, Kalidindi M, Zamora J, Thilaganathan B, Illanes SE, et al. First-

- trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55,974 women. *Ultrasound Obstet Gynecol.* mai 2014;43(5):500-7.
96. Al-Rubaie Z, Askie LM, Ray JG, Hudson HM, Lord SJ. The performance of risk prediction models for pre-eclampsia using routinely collected maternal characteristics and comparison with models that include specialised tests and with clinical guideline decision rules: a systematic review. *BJOG.* août 2016;123(9):1441-52.
  97. Lalor JG, Fawole B, Alfirevic Z, Devane D. Biophysical profile for fetal assessment in high risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev.* 23 janv 2008;2008(1):CD000038.
  98. Lowe SA, Bowyer L, Lust K, McMahon LP, Morton M, North RA, et al. SOMANZ guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2014. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* oct 2015;55(5):e1-29.
  99. Grivell RM, Alfirevic Z, Gyte GML, Devane D. Antenatal cardiotocography for fetal assessment. *Cochrane Database Syst Rev.* 12 sept 2015;2015(9):CD007863.
  100. Nabhan AF, Abdelmoula YA. Amniotic fluid index versus single deepest vertical pocket as a screening test for preventing adverse pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev.* 16 juill 2008;2008(3):CD006593.
  101. Arduini D, Rizzo G, Romanini C. The development of abnormal heart rate patterns after absent end-diastolic velocity in umbilical artery: analysis of risk factors. *Am J Obstet Gynecol.* janv 1993;168(1 Pt 1):43-50.
  102. Williams KP, Farquharson DF, Bebbington M, Dansereau J, Galerneau F, Wilson RD, et al. Screening for fetal well-being in a high-risk pregnant population comparing the nonstress test with umbilical artery Doppler velocimetry: a randomized controlled clinical trial. *Am J Obstet Gynecol.* mai 2003;188(5):1366-71.
  103. Alfirevic Z, Neilson JP. Doppler ultrasonography in high-risk pregnancies: systematic review with meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* mai 1995;172(5):1379-87.
  104. Alfirevic Z, Stampalija T, Dowswell T. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev.* 13 juin 2017;6(6):CD007529.
  105. Westergaard HB, Langhoff-Roos J, Lingman G, Marsál K, Kreiner S. A critical appraisal of the use of umbilical artery Doppler ultrasound in high-risk pregnancies: use of meta-analyses in evidence-based obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol.* juin 2001;17(6):466-76.
  106. Simanaviciute D, Gudmundsson S. Fetal middle cerebral to uterine artery pulsatility index ratios in normal and pre-eclamptic pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* nov 2006;28(6):794-801.
  107. Eser A, Zulfikaroglu E, Eserdag S, Kılıc S, Danisman N. Predictive value of middle cerebral artery to uterine artery pulsatility index ratio in preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet.* août 2011;284(2):307-11.
  108. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* 5 janv 2008;371(9606):75-84.
  109. Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratinam S, Magee LA, de Groot CJM, Hofmeyr GJ. Pre-eclampsia. *Lancet.* 5 mars 2016;387(10022):999-1011.
  110. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA, PARIS Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet.* 26 mai 2007;369(9575):1791-8.
  111. Villar J, Abdel-Aleem H, Merialdi M, Mathai M, Ali MM, Zavaleta N, et al. World Health Organization randomized trial of calcium supplementation among low calcium intake pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* mars 2006;194(3):639-49.
  112. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev.* 1 oct 2018;10(10):CD001059.
  113. Wen SW, White RR, Rybak N, Gaudet LM, Robson S, Hague W, et al. Effect of high dose

- folic acid supplementation in pregnancy on pre-eclampsia (FACT): double blind, phase III, randomised controlled, international, multicentre trial. *BMJ*. 12 sept 2018;362:k3478.
114. Saccone G, Sarno L, Roman A, Donadono V, Maruotti GM, Martinelli P. 5-Methyltetrahydrofolate in prevention of recurrent preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. mars 2016;29(6):916-20.
  115. Dodd JM, McLeod A, Windrim RC, Kingdom J. Antithrombotic therapy for improving maternal or infant health outcomes in women considered at risk of placental dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev*. 24 juill 2013;(7):CD006780.
  116. Thangaratinam S, Rogozinska E, Jolly K, Glinkowski S, Roseboom T, Tomlinson JW, et al. Effects of interventions in pregnancy on maternal weight and obstetric outcomes: meta-analysis of randomised evidence. *BMJ*. 16 mai 2012;344:e2088.
  117. Allen R, Rogozinska E, Sivarajasingam P, Khan KS, Thangaratinam S. Effect of diet- and lifestyle-based metabolic risk-modifying interventions on preeclampsia: a meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. oct 2014;93(10):973-85.
  118. Brantsaeter AL, Haugen M, Samuelsen SO, Torjusen H, Trogstad L, Alexander J, et al. A dietary pattern characterized by high intake of vegetables, fruits, and vegetable oils is associated with reduced risk of preeclampsia in nulliparous pregnant Norwegian women. *J Nutr*. juin 2009;139(6):1162-8.
  119. North RA, McCowan LME, Dekker GA, Poston L, Chan EHY, Stewart AW, et al. Clinical risk prediction for pre-eclampsia in nulliparous women: development of model in international prospective cohort. *BMJ*. 7 avr 2011;342:d1875.
  120. Dodd JM, Turnbull D, McPhee AJ, Deussen AR, Grivell RM, Yelland LN, et al. Antenatal lifestyle advice for women who are overweight or obese: LIMIT randomised trial. *BMJ*. 10 févr 2014;348:g1285.
  121. Overview | Preterm labour and birth | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2015 [cité 22 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng25>
  122. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 21 mars 2017;3(3):CD004454.
  123. Kelly BA, Lewandowski AJ, Worton SA, Davis EF, Lazdam M, Francis J, et al. Antenatal glucocorticoid exposure and long-term alterations in aortic function and glucose metabolism. *Pediatrics*. mai 2012;129(5):e1282-1290.
  124. Altman D, Carroli G, Duley L, Farrell B, Moodley J, Neilson J, et al. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 1 juin 2002;359(9321):1877-90.
  125. Magpie Trial Follow-Up Study Collaborative Group. The Magpie Trial: a randomised trial comparing magnesium sulphate with placebo for pre-eclampsia. Outcome for children at 18 months. *BJOG*. mars 2007;114(3):289-99.
  126. Davis EF, Lazdam M, Lewandowski AJ, Worton SA, Kelly B, Kenworthy Y, et al. Cardiovascular risk factors in children and young adults born to preeclamptic pregnancies: a systematic review. *Pediatrics*. juin 2012;129(6):e1552-1561.
  127. Davis EF, Lewandowski AJ, Aye C, Williamson W, Boardman H, Huang RC, et al. Clinical cardiovascular risk during young adulthood in offspring of hypertensive pregnancies: insights from a 20-year prospective follow-up birth cohort. *BMJ Open*. 1 juin 2015;5(6):e008136.
  128. Davis EF, Newton L, Lewandowski AJ, Lazdam M, Kelly BA, Kyriakou T, et al. Pre-eclampsia and offspring cardiovascular health: mechanistic insights from experimental studies. *Clin Sci (Lond)*. juill 2012;123(2):53-72.
  129. Lazdam M, de la Horra A, Pitcher A, Mannie Z, Diesch J, Trevitt C, et al. Elevated blood pressure in offspring born premature to hypertensive pregnancy: is endothelial dysfunction the underlying vascular mechanism? *Hypertension*. juill 2010;56(1):159-65.
  130. Akcakus M, Altunay L, Yikilmaz A, Yazici C, Koklu E. The relationship between abdominal

- aortic intima-media thickness and lipid profile in neonates born to mothers with preeclampsia. *J Pediatr Endocrinol Metab.* nov 2010;23(11):1143-9.
131. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Clin Periodontol.* 2018;45 Suppl 20:S1-8.
  132. Chapple ILC, Mealey BL, Van Dyke TE, Bartold PM, Dommisch H, Eickholz P, et al. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol.* 2018;45 Suppl 20:S68-77.
  133. Lang NP, Bartold PM. Periodontal health. *J Periodontol.* 2018;89 Suppl 1:S9-16.
  134. Wennström JL, Tomasi C, Bertelle A, Dellasega E. Full-mouth ultrasonic debridement versus quadrant scaling and root planing as an initial approach in the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* août 2005;32(8):851-9.
  135. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol.* déc 1999;4(1):1-6.
  136. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol.* 2018;89 Suppl 1:S159-72.
  137. Bouchard P, Carra MC, Boillot A, Mora F, Rangé H. Risk factors in periodontology: a conceptual framework. *J Clin Periodontol.* 2017;44(2):125-31.
  138. 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;10.
  139. Herrera D, Retamal-Valdes B, Alonso B, Feres M. Acute periodontal lesions (periodontal abscesses and necrotizing periodontal diseases) and endo-periodontal lesions. *J Periodontol.* juin 2018;89 Suppl 1:S85-102.
  140. Gasner NS, Schure RS. Necrotizing Periodontitis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cité 13 déc 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557417/>
  141. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol.* juin 2018;89 Suppl 1:S173-82.
  142. Jepsen S, Caton JG, Albandar JM, Bissada NF, Bouchard P, Cortellini P, et al. Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol.* 2018;45 Suppl 20:S219-29.
  143. Berglundh T, Armitage G, Araujo MG, Avila-Ortiz G, Blanco J, Camargo PM, et al. Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol.* juin 2018;45 Suppl 20:S286-91.
  144. Figuero E, Carrillo-de-Albornoz A, Martín C, Tobías A, Herrera D. Effect of pregnancy on gingival inflammation in systemically healthy women: a systematic review. *J Clin Periodontol.* mai 2013;40(5):457-73.
  145. Cristi MC, Gambacorta V, Di Giovanni A, Pindozi S, Tassi L, Daniele P, et al. Increased Epulis Gravidarum Prevalence in Women with Both Nasal and Oral Symptoms – Openventio Publishers. *Otolaryngol Open J.* 2019;1(5):18-21.
  146. Cochet C. Santé bucco-dentaire et grossesse: Connaissances et attitudes des praticiens de périnatalité en Lorraine. :136.
  147. Vergnes JN. Epidémiologie des maladies bucco-dentaires chez la femme enceinte : facteurs

- de risque et association avec l'accouchement prématuré [Internet] [phd]. Université de Toulouse, Université Toulouse III - Paul Sabatier; 2011 [cité 3 mars 2020]. Disponible sur: <http://thesesups.ups-tlse.fr/1336/>
148. Figueiredo MGOP, Takita SY, Dourado BMR, Mendes H de S, Terakado EO, Nunes HR de C, et al. Periodontal disease: Repercussions in pregnant woman and newborn health—A cohort study. *PLoS One* [Internet]. 22 nov 2019 [cité 3 juin 2021];14(11). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6874354/>
  149. Onigbinde O, Sorunke M, Braimoh M, Adeniyi A. Periodontal Status and Some Variables among Pregnant Women in a Nigeria Tertiary Institution. *Ann Med Health Sci Res*. nov 2014;4(6):852-7.
  150. Vogt M, Sallum AW, Cecatti JG, Morais SS. Factors associated with the prevalence of periodontal disease in low-risk pregnant women. *Reproductive Health*. article 3;2012;9(1).
  151. Nuamah I, Annan BDRT. Periodontal status and oral hygiene practices of pregnant and non-pregnant women. *East African Medical Journal*. 1998;75(12):712-4.
  152. Rakchanok N, Amporn D, Yoshida Y, Harun-Or-Rashid M, Sakamoto J. Dental caries and gingivitis among pregnant and non-pregnant women in Chiang Mai, Thailand. *Nagoya Journal of Medical Science*. 2010;72(1-2):43-50.
  153. Mariotti A. Sex steroid hormones and cell dynamics in the periodontium. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine*. 1994;5(1):27-53.
  154. Wu M, Chen SW, Jiang SY. Relationship between gingival inflammation and pregnancy. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:623427.
  155. Preethi R, Ramamurthy J. Pregnancy Gingivitis. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 1 janv 2015;6:7-10.
  156. Medina-Leyte DJ, Domínguez-Pérez M, Mercado I, Villarreal-Molina MT, Jacobo-Albavera L. Use of Human Umbilical Vein Endothelial Cells (HUVEC) as a Model to Study Cardiovascular Disease: A Review. *Applied Sciences*. 2020;10(3).
  157. Yunita Sari E, Saddki N, Yusoff A. Association between Perceived Oral Symptoms and Presence of Clinically Diagnosed Oral Diseases in a Sample of Pregnant Women in Malaysia. *Int J Environ Res Public Health*. 8 oct 2020;17(19).
  158. da Silva FG, Pola NM, Casarin M, Silva CFE, Muniz FWMG. Association between clinical measures of gingival inflammation and obesity in adults: systematic review and meta-analyses. *Clin Oral Investig*. 27 avr 2021;
  159. Gonçalves TED, Zimmermann GS, Figueiredo LC, Souza M de C, da Cruz DF, Bastos MF, et al. Local and serum levels of adipokines in patients with obesity after periodontal therapy: one-year follow-up. *J Clin Periodontol*. mai 2015;42(5):431-9.
  160. Silva de Araujo Figueiredo C, Gonçalves Carvalho Rosalem C, Costa Cantanhede AL, Abreu Fonseca Thomaz ÉB, Fontoura Nogueira da Cruz MC. Systemic alterations and their oral manifestations in pregnant women. *J Obstet Gynaecol Res*. janv 2017;43(1):16-22.
  161. Donos N. The periodontal pocket. *Periodontol 2000*. févr 2018;76(1):7-15.
  162. González-Jaranay M, Téllez L, Roa-López A, Gómez-Moreno G, Moreu G. Periodontal status during pregnancy and postpartum. *PLoS One* [Internet]. 19 mai 2017 [cité 3 juin 2021];12(5). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5438174/>
  163. Foratori-Junior GA, Jesuino BG, Caracho RA, Orenha ES, Groppo FC, Sales-Peres SH de C. Association between excessive maternal weight, periodontitis during the third trimester of pregnancy, and infants' health at birth. *J Appl Oral Sci*. 2020;28:e20190351.
  164. Lain KY, Catalano PM. Metabolic changes in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. déc 2007;50(4):938-48.
  165. Wang Q, Würtz P, Auro K, Mäkinen VP, Kangas AJ, Soininen P, et al. Metabolic profiling of pregnancy: cross-sectional and longitudinal evidence. *BMC Med*. 13 déc 2016;14(1):205.
  166. Machado FC, Cesar DE, Assis AVDA, Diniz CG, Ribeiro RA. Detection and enumeration of periodontopathogenic bacteria in subgingival biofilm of pregnant women. *Brazilian Oral*

- Research. oct 2012;26(5):443-9.
167. Gürsoy M, Gürsoy UK, Liukkonen A, Kauko T, Penkkala S, Könönen E. Salivary antimicrobial defensins in pregnancy. *J Clin Periodontol.* 2016;43(10):807-15.
  168. Preshaw PM. Oral contraceptives and the periodontium. *Periodontol* 2000. févr 2013;61(1):125-59.
  169. Tang ZR, Zhang R, Lian ZX, Deng SL, Yu K. Estrogen-Receptor Expression and Function in Female Reproductive Disease. *Cells.* 21 sept 2019;8(10).
  170. Zheng Y, Murphy LC. Regulation of steroid hormone receptors and coregulators during the cell cycle highlights potential novel function in addition to roles as transcription factors. *Nucl Recept Signal.* 2016;14:e001.
  171. Wu M, Chen SW, Su WL, Zhu HY, Ouyang SY, Cao YT, et al. Sex Hormones Enhance Gingival Inflammation without Affecting IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  in Periodontally Healthy Women during Pregnancy. *Mediators Inflamm.* 2016; 2016:4897890. doi: 10.1155/2016/4897890
  172. Abu-Raya B, Michalski C, Sadarangani M, Lavoie PM. Maternal Immunological Adaptation During Normal Pregnancy. *Front Immunol.* 2020;11:575197.
  173. 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.
  174. Carbonne B, Dallot E, Haddad B, Ferré F, Cabrol D. Effects of progesterone on prostaglandin E(2)-induced changes in glycosaminoglycan synthesis by human cervical fibroblasts in culture. *Mol Hum Reprod.* juill 2000;6(7):661-4.
  175. 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):S146-149.
  176. Mascarenhas P, Gapski R, Al-Shammari K, Wang HL. Influence of sex hormones on the periodontium. *J Clin Periodontol.* août 2003;30(8):671-81.
  177. Mor G, Aldo P, Alvero AB. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. *Nat Rev Immunol.* août 2017;17(8):469-82.
  178. Challis JR, Lockwood CJ, Myatt L, Norman JE, Strauss JF, Petraglia F. Inflammation and pregnancy. *Reprod Sci.* févr 2009;16(2):206-15.
  179. Yang I, Knight AK, Dunlop AL, Corwin EJ. Characterizing the Subgingival Microbiome of Pregnant African American Women. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* mars 2019;48(2):140-52.
  180. Zoller AL, Kersh GJ. Estrogen induces thymic atrophy by eliminating early thymic progenitors and inhibiting proliferation of beta-selected thymocytes. *J Immunol.* 15 juin 2006;176(12):7371-8.
  181. Kanda N, Tamaki K. Estrogen enhances immunoglobulin production by human PBMCs. *J Allergy Clin Immunol.* févr 1999;103(2 Pt 1):282-8.
  182. Gürsoy M, Zeidán-Chuliá F, Könönen E, Moreira JCF, Liukkonen J, Sorsa T, et al. Pregnancy-Induced Gingivitis and OMICS in Dentistry: In Silico Modeling and in Vivo Prospective Validation of Estradiol-Modulated Inflammatory Biomarkers. *OMICS.* 1 sept 2014;18(9):582-90.
  183. Fujiwara N, Tsuruda K, Iwamoto Y, Kato F, Odaki T, Yamane N, et al. Significant increase of oral bacteria in the early pregnancy period in Japanese women. *J Investig Clin Dent.* févr 2017;8(1).
  184. Borgo PV, Rodrigues VAA, Feitosa ACR, Xavier KCB, Avila-Campos MJ. Association between periodontal condition and subgingival microbiota in women during pregnancy: a longitudinal study. *J Appl Oral Sci.* déc 2014;22(6):528-33.
  185. Lin W, Jiang W, Hu X, Gao L, Ai D, Pan H, et al. Ecological Shifts of Supragingival Microbiota in Association with Pregnancy. *Front Cell Infect Microbiol.* 15 févr 2018; 8:24. doi: 10.3389/fcimb.2018.00024
  186. Balan P, Chong YS, Umashankar S, Swarup S, Loke WM, Lopez V, et al. Keystone Species

- in Pregnancy Gingivitis: A Snapshot of Oral Microbiome During Pregnancy and Postpartum Period. *Front Microbiol* [Internet]. 9 oct 2018 [cité 22 févr 2019];9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6189292/>
187. DiGiulio DB, Callahan BJ, McMurdie PJ, Costello EK, Lyell DJ, Robaczewska A, et al. Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1 sept 2015;112(35):11060-5.
  188. Cobb CM, Kelly PJ, Williams KB, Babbar S, Angolkar M, Derman RJ. The oral microbiome and adverse pregnancy outcomes. *Int J Womens Health*. 2017;9:551-9.
  189. Tellapragada C, Eshwara VK, Acharya S, Bhat P, Kamath A, Vishwanath S, et al. Prevalence of Clinical Periodontitis and Putative Periodontal Pathogens among South Indian Pregnant Women. *Int J Microbiol*. 2014;2014:420149.
  190. Abusleme L, Dupuy AK, Dutzan N, Silva N, Burleson JA, Strausbaugh LD, et al. The subgingival microbiome in health and periodontitis and its relationship with community biomass and inflammation. *ISME J*. mai 2013;7(5):1016-25.
  191. Wei BJ, Chen YJ, Yu L, Wu B. Periodontal disease and risk of preeclampsia: a meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2013;8(8):e70901.
  192. Konopka T, Zakrzewska A. Periodontitis and risk for preeclampsia - a systematic review. *Ginekol Pol*. 2020;91(3):158-64.
  193. Daalderop LA, Wieland BV, Tomsin K, Reyes L, Kramer BW, Vanterpool SF, et al. Periodontal Disease and Pregnancy Outcomes: Overview of Systematic Reviews. *JDR Clin Trans Res*. janv 2018;3(1):10-27.
  194. Matevosyan NR. Periodontal disease and perinatal outcomes. *Arch Gynecol Obstet*. avr 2011;283(4):675-86.
  195. Sgolastra F, Petrucci A, Severino M, Gatto R, Monaco A. Relationship between periodontitis and pre-eclampsia: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(8):e71387.
  196. Desai K, Desai P, Duseja S, Kumar S, Mahendra J, Duseja S. Significance of maternal periodontal health in preeclampsia. *J Int Soc Prev Community Dent*. avr 2015;5(2):103-7.
  197. Huang X, Wang J, Liu J, Hua L, Zhang D, Hu T, et al. Maternal periodontal disease and risk of preeclampsia: a meta-analysis. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. oct 2014;34(5):729-35.
  198. Popova C, Dosseva-Panova V, Panov V. Microbiology of Periodontal Diseases. A Review. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 1 janv 2013;27(3):3754-9.
  199. Beckers KF, Sones JL. Maternal microbiome and the hypertensive disorder of pregnancy, preeclampsia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 1 janv 2020;318(1):H1-10.
  200. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med*. 21 mai 2014;6(237):237ra65.
  201. Amarasekara R, Jayasekara RW, Senanayake H, Dissanayake VHW. Microbiome of the placenta in pre-eclampsia supports the role of bacteria in the multifactorial cause of pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res*. mai 2015;41(5):662-9.
  202. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med*. 18 mai 2000;342(20):1500-7.
  203. Dominguez-Bello M, Costello EK, Contreras M, Magris M, Fierer N. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(26):11971-5.
  204. Hyman RW, Fukushima M, Jiang H, Fung E, Rand L, Johnson B, et al. Diversity of the vaginal microbiome correlates with preterm birth. *Reprod Sci*. janv 2014;21(1):32-40.
  205. Romero R, Hassan SS, Gajer P, Tarca AL, Fadrosch DW, Nikita L, et al. The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. *Microbiome*. 3 févr 2014;2(1):4.
  206. MacIntyre DA, Chandiramani M, Lee YS, Kindinger L, Smith A, Angelopoulos N, et al.

- The vaginal microbiome during pregnancy and the postpartum period in a European population. *Sci Rep.* 11 mars 2015;5:8988.
207. Barak S, Oettinger-Barak O, Machtei EE, Sprecher H, Ohel G. Evidence of periopathogenic microorganisms in placentas of women with preeclampsia. *J Periodontol.* avr 2007;78(4):670-6.
  208. DiGiulio DB, Gervasi M, Romero R, Mazaki-Tovi S, Vaisbuch E, Kusanovic JP, et al. Microbial invasion of the amniotic cavity in preeclampsia as assessed by cultivation and sequence-based methods. *J Perinat Med.* sept 2010;38(5):503-13.
  209. Romero R, Miranda J, Chaiworapongsa T, Chaemsaihong P, Gotsch F, Dong Z, et al. Sterile Intra-amniotic Inflammation in Asymptomatic Patients with a Sonographic Short Cervix: Prevalence and Clinical Significance. *J Matern Fetal Neonatal Med.* juill 2015;28(11):1343-59.
  210. Han YW. Oral health and adverse pregnancy outcomes - what's next? *J Dent Res.* mars 2011;90(3):289-93.
  211. Andrukhov O, Ulm C, Reischl H, Nguyen PQ, Matejka M, Rausch-Fan X. Serum cytokine levels in periodontitis patients in relation to the bacterial load. *J Periodontol.* juin 2011;82(6):885-92.
  212. Parthiban PS, Mahendra J, Logaranjani A, Shanmugam S, Balakrishnan A, Junaid M, et al. Association between specific periodontal pathogens, Toll-like receptor-4, and nuclear factor- $\kappa$ B expression in placental tissues of pre-eclamptic women with periodontitis. *J Investig Clin Dent.* févr 2018;9(1).
  213. Cleys ER, Halleran JL, Enriquez VA, da Silveira JC, West RC, Winger QA, et al. Androgen receptor and histone lysine demethylases in ovine placenta. *PLoS One.* 2015;10(2):e0117472.
  214. Soory M. Bacterial steroidogenesis by periodontal pathogens and the effect of bacterial enzymes on steroid conversions by human gingival fibroblasts in culture. *J Periodontal Res.* mars 1995;30(2):124-31.
  215. Khong Y, Brosens I. Defective deep placentation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* juin 2011;25(3):301-11.
  216. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruyssen L, Romero R. The « Great Obstetrical Syndromes » are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol.* mars 2011;204(3):193-201.
  217. Vighiani MB, Bakardjiev AI. Intracellular Organisms as Placental Invaders. *Fetal Matern Med Rev.* nov 2014;25(3-4):332-8.
  218. Chaparro A, Blanlot C, Ramírez V, Sanz A, Quintero A, Inostroza C, et al. *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* and toll-like receptor 2 are associated with hypertensive disorders in placental tissue: a case-control study. *J Periodontal Res.* déc 2013;48(6):802-9.
  219. Swati P, Ambika Devi K, Thomas B, Vahab SA, Kapaettu S, Kushtagi P. Simultaneous detection of periodontal pathogens in subgingival plaque and placenta of women with hypertension in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* mars 2012;285(3):613-9.
  220. Vanterpool SF, Been JV, Houben ML, Nikkels PGJ, De Krijger RR, Zimmermann LJI, et al. *Porphyromonas gingivalis* within Placental Villous Mesenchyme and Umbilical Cord Stroma Is Associated with Adverse Pregnancy Outcome. *PLoS One.* 2016;11(1):e0146157.
  221. Reyes L, Phillips P, Wolfe B, Golos TG, Walkenhorst M, Progulske-Fox A, et al. *Porphyromonas gingivalis* and adverse pregnancy outcome. *J Oral Microbiol.* 2018;10(1):1374153.
  222. Golic M, Haase N, Herse F, Wehner A, Vercruyssen L, Pijnenborg R, et al. Natural Killer Cell Reduction and Uteroplacental Vasculopathy. *Hypertension.* oct 2016;68(4):964-73.
  223. Tavarana T, Phillips PL, Wu XJ, Reyes L. Fetal growth restriction is a host specific response to infection with an impaired spiral artery remodeling-inducing strain of *Porphyromonas gingivalis*. *Sci Rep.* 3 sept 2020;10(1):14606.
  224. Ye C, Kapila Y. Oral microbiome shifts during pregnancy and adverse pregnancy



- outcomes: Hormonal and Immunologic changes at play. *Periodontol* 2000. oct 2021;87(1):276-81.
225. Hasegawa-Nakamura K, Tateishi F, Nakamura T, Nakajima Y, Kawamata K, Douchi T, et al. The possible mechanism of preterm birth associated with periodontopathic *Porphyromonas gingivalis*. *J Periodontal Res.* août 2011;46(4):497-504.
  226. Katz J, Chegini N, Shiverick KT, Lamont RJ. Localization of *P. gingivalis* in preterm delivery placenta. *J Dent Res.* juin 2009;88(6):575-8.
  227. Vanterpool SF, Been JV, Houben ML, Nikkels PGJ, Krijger RR, Zimmermann LJI, et al. *Porphyromonas Gingivalis* within Placental Villous Mesenchyme and Umbilical Cord Stroma Is Associated with Adverse Pregnancy Outcome. *PLoS ONE.* 2016;11:0146157.
  228. Lin D, Smith MA, Elter J, Champagne C, Downey CL, Beck J, et al. *Porphyromonas gingivalis* Infection in Pregnant Mice Is Associated with Placental Dissemination, an Increase in the Placental Th1/Th2 Cytokine Ratio, and Fetal Growth Restriction. *Infect Immun.* sept 2003;71(9):5163-8.
  229. Udagawa S, Katagiri S, Maekawa S, Takeuchi Y, Komazaki R, Ohtsu A, et al. Effect of *Porphyromonas gingivalis* infection in the placenta and umbilical cord in pregnant mice with low birth weight. *Acta Odontol Scand.* août 2018;76(6):433-41.
  230. Ao M, Miyauchi M, Furusho H, Inubushi T, Kitagawa M, Nagasaki A, et al. Dental Infection of *Porphyromonas gingivalis* Induces Preterm Birth in Mice. *PLoS One.* 31 août 2015;10(8):e0137249.
  231. Cobe HM. Transitory bacteremia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* juin 1954;7(6):609-15.
  232. Kinane DF, Riggio MP, Walker KF, MacKenzie D, Shearer B. Bacteraemia following periodontal procedures. *J Clin Periodontol.* juill 2005;32(7):708-13.
  233. Lineberger LT, De Marco TJ. Evaluation of transient bacteremia following routine periodontal procedures. *J Periodontol.* déc 1973;44(12):757-62.
  234. Lockhart PB, Brennan MT, Sasser HC, Fox PC, Paster BJ, Bahrani-Mougeot FK. Bacteremia associated with toothbrushing and dental extraction. *Circulation.* 17 juin 2008;117(24):3118-25.
  235. LaPorte DM, Waldman BJ, Mont MA, Hungerford DS. Infections associated with dental procedures in total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br.* janv 1999;81(1):56-9.
  236. Haar ELV, So J, Gyamfi-Bannerman C, Han YW. *Fusobacterium nucleatum* and adverse pregnancy outcomes: Epidemiological and mechanistic evidence. *Anaerobe.* 2018;50:55-9.
  237. Leitich H, Kiss H. Asymptomatic bacterial vaginosis and intermediate flora as risk factors for adverse pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* juin 2007;21(3):375-90.
  238. Lannon SMR, Adams Waldorf KM, Fiedler T, Kapur RP, Agnew K, Rajagopal L, et al. Parallel detection of lactobacillus and bacterial vaginosis-associated bacterial DNA in the chorioamnion and vagina of pregnant women at term. *J Matern Fetal Neonatal Med.* août 2019;32(16):2702-10.
  239. Cassini MA, Pilloni A, Condò SG, Vitali LA, Pasquantonio G, Cerroni L. Periodontal bacteria in the genital tract: are they related to adverse pregnancy outcome? *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2013;26(4):931-9.
  240. Axelsson P, Nyström B, Lindhe J. The long-term effect of a plaque control program on tooth mortality, caries and periodontal disease in adults. Results after 30 years of maintenance. *J Clin Periodontol.* sept 2004;31(9):749-57.
  241. Chapple ILC, Van der Weijden F, Doerfer C, Herrera D, Shapira L, Polak D, et al. Primary prevention of periodontitis: managing gingivitis. *J Clin Periodontol.* avr 2015;42 Suppl 16:S71-76.
  242. Haffajee AD, Thompson M, Torresyap G, Guerrero D, Socransky SS. Efficacy of manual and powered toothbrushes (I). Effect on clinical parameters. *J Clin Periodontol.* oct 2001;28(10):937-46.

243. Carrouel F, Viennot S, Santamaria J, Veber P, Bourgeois D. Quantitative Molecular Detection of 19 Major Pathogens in the Interdental Biofilm of Periodontally Healthy Young Adults. *Front Microbiol.* 2 juin 2016 7:840. doi: 10.3389/fmicb.2016.0084
244. Bourgeois D, David A, Inquimbert C, Tramini P, Molinari N, Carrouel F. Quantification of carious pathogens in the interdental microbiota of young caries-free adults. *PLoS ONE.* 2017;12(10):e0185804.
245. Carrouel F, Viennot S, Santamaria J, Veber P, Bourgeois D. Quantitative Molecular Detection of 19 Major Pathogens in the Interdental Biofilm of Periodontally Healthy Young Adults. *Front Microbiol.* 2016;7:840.
246. Kotsakis GA, Lian Q, Ioannou AL, Michalowicz BS, John MT, Chu H. A network meta-analysis of interproximal oral hygiene methods in the reduction of clinical indices of inflammation. *J Periodontol.* mai 2018;89(5):558-70.
247. Sälzer S, Slot DE, Van der Weijden FA, Dörfer CE. Efficacy of inter-dental mechanical plaque control in managing gingivitis--a meta-review. *J Clin Periodontol.* avr 2015;42 Suppl 16:S92-105.
248. Carrouel F, Viennot S, Ottolenghi L, Gaillard C, Bourgeois D. Nanoparticles as Anti-Microbial, Anti-Inflammatory, and Remineralizing Agents in Oral Care Cosmetics: A Review of the Current Situation. *Nanomaterials (Basel).* 13 janv 2020;10(1).
249. Hosadurga R, Bloor VA, Rao SN, MeghRani N. Effectiveness of two different herbal toothpaste formulations in the reduction of plaque and gingival inflammation in patients with established gingivitis - A randomized controlled trial. *J Tradit Complement Med.* janv 2018;8(1):113-9.
250. Butera A, Gallo S, Maiorani C, Molino D, Chiesa A, Preda C, et al. Probiotic Alternative to Chlorhexidine in Periodontal Therapy: Evaluation of Clinical and Microbiological Parameters. *Microorganisms.* 29 déc 2020;9(1):E69.
251. Martinon P, Fraticelli L, Giboreau A, Dussart C, Bourgeois D, Carrouel F. Nutrition as a Key Modifiable Factor for Periodontitis and Main Chronic Diseases. *J Clin Med.* 7 janv 2021;10(2).
252. Isolauri E, Kirjavainen PV, Salminen S. Probiotics: a role in the treatment of intestinal infection and inflammation? *Gut.* mai 2002;50 Suppl 3:III54-59.
253. Matsubara VH, Bandara HMHN, Ishikawa KH, Mayer MPA, Samaranayake LP. The role of probiotic bacteria in managing periodontal disease: a systematic review. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2016;14(7):643-55.
254. WHO | Regional Office for Africa [Internet]. [cité 4 août 2022]. Health Technologies and Innovations. Disponible sur: <https://www.afro.who.int/programmes-clusters/HTI>
255. Meyer AJ, Armstrong-Hough M, Babirye D, Mark D, Turimumahoro P, Ayakaka I, et al. Implementing mHealth Interventions in a Resource-Constrained Setting: Case Study From Uganda. *JMIR Mhealth Uhealth.* 13 juill 2020;8(7):e19552.
256. Lee S, Cho Y min, Kim SY. Mapping mHealth (mobile health) and mobile penetrations in sub-Saharan Africa for strategic regional collaboration in mHealth scale-up: an application of exploratory spatial data analysis. *Globalization and Health.* 22 août 2017;13(1):63.
257. Bourgeois D, Saliassi I, Dussart C, Llodra JC, Tardivo D, Laforest L, et al. Educational outcomes of a new curriculum on interproximal oral prophylaxis for dental students. *PLoS ONE.* 2018;13(10):e0204564.
258. Teshome A, Muche A, Girma B. Prevalence of Dental Caries and Associated Factors in East Africa, 2000–2020: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Public Health.* 29 avr 2021;9:645091.
259. Tinanoff N, Baez RJ, Diaz Guillory C, Donly KJ, Feldens CA, McGrath C, et al. Early childhood caries epidemiology, aetiology, risk assessment, societal burden, management, education, and policy: Global perspective. *Int J Paediatr Dent.* mai 2019;29(3):238-48.
260. Elamin A, Garemo M, Mulder A. Determinants of dental caries in children in the Middle

- East and North Africa region: a systematic review based on literature published from 2000 to 2019. *BMC Oral Health*. 4 mai 2021;21(1):237.
261. Peters A, Brandt K, Wienke A, Schaller HG. Regional Disparities in Caries Experience and Associating Factors of Ghanaian Children Aged 3 to 13 Years in Urban Accra and Rural Kpando. *Int J Environ Res Public Health*. 9 mai 2022;19(9):5771.
262. Institute for Health Metrics and Evaluation [Internet]. [cité 4 août 2022]. GBD Results. Disponible sur: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results>
263. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 22 août 2015;386(9995):743-800.
264. Osuh ME, Oke GA, Lilford RJ, Owoaje E, Harris B, Taiwo OJ, et al. Prevalence and determinants of oral health conditions and treatment needs among slum and non-slum urban residents: Evidence from Nigeria. *PLOS Global Public Health*. 22 avr 2022;2(4):e0000297.
265. Duangthip D, Chu CH. Challenges in Oral Hygiene and Oral Health Policy. *Front Oral Health*. 2020;1:575428.
266. Fantaye W, Nur A, Kifle G, Engida F. Oral health knowledge and oral hygiene practice among visually impaired subjects in Addis Ababa, Ethiopia. *BMC Oral Health*. 6 mai 2022;22(1):167.
267. Waldron C, Nunn J, Mac Giolla Phadraig C, Comiskey C, Guerin S, van Harten MT, et al. Oral hygiene interventions for people with intellectual disabilities. *Cochrane Database Syst Rev*. 31 mai 2019;5:CD012628.
268. WHO | Regional Office for Africa [Internet]. [cité 4 août 2022]. Oral Health. Disponible sur: <https://www.afro.who.int/health-topics/oral-health>
269. Diendéré J, Ouattara S, Kaboré J, Traoré I, Zeba AN, Kouanda S. Oral hygiene practices and their sociodemographic correlates among adults in Burkina Faso: results from the First National Survey. *BMC Oral Health*. 23 mars 2022;22(1):86.
270. Werner H, Hakeberg M, Dahlström L, Eriksson M, Sjögren P, Strandell A, et al. Psychological Interventions for Poor Oral Health: A Systematic Review. *J Dent Res*. mai 2016;95(5):506-14.
271. Huebner CE, Riedy CA. Behavioral determinants of brushing young children's teeth: implications for anticipatory guidance. *Pediatr Dent*. févr 2010;32(1):48-55.
272. Hackley DM, Jain S, Pagni SE, Finkelman M, Ntaganira J, Morgan JP. Oral health conditions and correlates: a National Oral Health Survey of Rwanda. *Glob Health Action*. 14(1):1904628.
273. Sogodogo E, Doumbo O, Kouriba B, Aboudharam G. Microbial biodiversity of natural toothbrushes in Mali. *New Microbes and New Infections*. 1 mars 2021;40:100844.
274. Nyambe MM, Kwembeya EG, Lisao K, Hans R. Oral hygiene in Namibia: A case of chewing sticks. *J Ethnopharmacol*. 15 sept 2021;277:114203.
275. Regional Committee for Africa Regional oral health strategy 2016–2025: addressing oral diseases as part of noncommunicable diseases: report of the Secretariat. World Health Organization. Regional Office for Africa 66. 2017. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/250994>
276. Jacobson D, Jacobson J, Leong T, Lourenco S, Mancl L, Chi DL. Evaluating Child Toothbrushing Behavior Changes Associated with a Mobile Game App: A Single Arm Pre/Post Pilot Study. *Pediatr Dent*. 15 juill 2019;41(4):299-303.
277. Reddy P, Dukhi N, Sewpaul R, Ellahebokus MAA, Kambaran NS, Jobe W. Mobile Health Interventions Addressing Childhood and Adolescent Obesity in Sub-Saharan Africa and Europe: Current Landscape and Potential for Future Research. *Front Public Health*. 11 mars 2021;9:604439.

278. Silver L, Johnson C. 1. Majorities in sub-Saharan Africa own mobile phones, but smartphone adoption is modest [Internet]. Pew Research Center's Global Attitudes Project. 2018 [cité 4 août 2022]. Disponible sur: <https://www.pewresearch.org/global/2018/10/09/majorities-in-sub-saharan-africa-own-mobile-phones-but-smartphone-adoption-is-modest/>
279. Youth Driving Smartphone Penetration in Africa to Increase by 30% in 10 Years - Report - Business Remarks [Internet]. 2021 [cité 4 août 2022]. Disponible sur: <https://www.businessremarks.com.ng/youth-driving-smartphone-penetration-in-africa-to-increase-by-30-in-10-years-report/>
280. Makri A. Bridging the digital divide in health care. *The Lancet Digital Health*. 1 sept 2019;1(5):e204-5.
281. Hounbonon GV, Le Quentrec E, Rubrichi S. Access to electricity and digital inclusion: evidence from mobile call detail records. *Humanit Soc Sci Commun*. 14 juill 2021;8(1):1-11.
282. World Health Organization, Union IT. Mobile technologies for oral health: an implementation guide [Internet]. World Health Organization; 2021 [cité 4 août 2022]. x, 96 p. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/345255>
283. Kanoute A, Gare J, Meda N, Viennot S, Tramini P, Fraticelli L, et al. Effect of Oral Prophylactic Measures on the Occurrence of Pre-Eclampsia (OP-PE) in High-Risk Pregnant Women: A Cluster Randomized Controlled Trial. *Methods and Protocols*. sept 2021;4(3):61.
284. Roland V, Tozin R, Marié M, Christophe M. Epidemiological and Clinical Profile of Severe Pre-eclampsia at University Clinics of Kinshasa. *International Journal of Health Sciences and Research*. 2020;10(10).
285. Kamagate A, Coulibaly N, Kane D. Les prévalences des parodontites en Afrique Noire : influences des facteurs socio-économiques et habitudes culturelles. *Odonto-StomatolTrop*. 2001;(24):37-41.
286. Faye D, Kanoute A, Lo cheick A. Etat parodontal et attitude de la population rurale face à la santé bucco – dentaire au Sénégal. *Rev Col Odonto-Stomatol Afr Chir Maxillo-fac*. 2014;21(2):10-4.
287. Opeodu OI, Dosumu EB, Arowojolu MO. Periodontal Condition and Treatment Needs of Some Pregnant Women in Ibadan, Nigeria. *Ann Med Health Sci Res*. 2015;5(3):213-7.
288. Oyaro B, Lokken E, Alumera H, Hussein S, Richardson B, Mandaliya K, et al. Prevalence and correlates of periodontitis among Kenyan women planning to conceive. *BMC Oral Health*. 31 mai 2022;22(1):216.
289. Zhang Y, Feng W, Li J, Cui L, Chen ZJ. Periodontal Disease and Adverse Neonatal Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr*. 2022;10:799740.
290. Vogt M, Sallum AW, Cecatti JG, Morais SS. Factors associated with the prevalence of periodontal disease in low-risk pregnant women. *Reprod Health*. 24 janv 2012;9:3.
291. Nuamah I, Annan BD. Periodontal status and oral hygiene practices of pregnant and non-pregnant women. *East Afr Med J*. déc 1998;75(12):712-4.
292. Erchick DJ, Khattry SK, Agrawal NK, Katz J, LeClerq SC, Rai B, et al. Risk of preterm birth associated with maternal gingival inflammation and oral hygiene behaviours in rural Nepal: a community-based, prospective cohort study. *BMJ Open*. 20 août 2020;10(8):e036515.
293. Hess RF. Prevalence and Predictors of Periodontal Disease among Pregnant Women in Mali, West Africa. *Ann Med Health Sci Res*. 2017; 7: 263-270  
and-predictors-of-periodontal-disease-among-pregnant-women-in-mali-west-africa-3595.html
294. Piscoya MDB de V, Ximenes RA de A, Silva GM da, Jamelli SR, Coutinho SB. Periodontitis-associated risk factors in pregnant women. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67(1):27-33.
295. Ramli H, Mohd-Dom TN, Mohd-Said S. Clinical benefits and adverse effects of siwak (S. persica) use on periodontal health: a scoping review of literature. *BMC Oral Health*. 3 déc 2021;21(1):618.
296. Balan P, He HG, Cao F, Wong ML, Chong YS, Lopez V, et al. Oral Health in Pregnant

- Chinese Women in Singapore: A Call to Go beyond the Traditional Clinical Care. *Healthcare*. sept 2018;6(3):77.
297. Bushehab NME, Sreedharan J, Reddy S, D'souza J, Abdelmagyd H. Oral Hygiene Practices and Awareness of Pregnant Women about the Effects of Periodontal Disease on Pregnancy Outcomes. *Int J Dent*. 2022;2022:5195278.
  298. Chen H, Zhang R, Cheng R, Xu T, Zhang T, Hong X, et al. Gingival bleeding and calculus among 12-year-old Chinese adolescents: a multilevel analysis. *BMC Oral Health*. 19 mai 2020;20:147.
  299. Cornejo Ulloa P, Krom BP, van der Veen MH. Sex Steroid Hormones as a Balancing Factor in Oral Host Microbiome Interactions. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021 Sep 29;11:714229. doi: 10.3389/fcimb.2021.714229.
  300. Ye C, Kapila Y. Oral microbiome shifts during pregnancy and adverse pregnancy outcomes: Hormonal and Immunologic changes at play. *Periodontol 2000*. oct 2021;87(1):276-81.
  301. Liu X, Xu J, Li S, Wang X, Liu J, Li X. The prevalence of gingivitis and related risk factors in schoolchildren aged 6–12 years old. *BMC Oral Health*. 21 déc 2022;22(1):623.
  302. Bao J, Huang X, Wang L, He Y, Rasubala L, Ren YF. Clinical practice guidelines for oral health care during pregnancy: a systematic evaluation and summary recommendations for general dental practitioners. *Quintessence Int*. 14 mars 2022;53(4):362-73.
  303. Seminario AL, DeRouen T, Cholera M, Liu J, Phantumvanit P, Kemoli A, et al. Mitigating Global Oral Health Inequalities: Research Training Programs in Low- and Middle-Income Countries. *Ann Glob Health*. 5 nov 2020;86(1):141.
  304. Cabral-Pacheco GA, Garza-Veloz I, Castruita-De la Rosa C, Ramirez-Acuña JM, Perez-Romero BA, Guerrero-Rodriguez JF, et al. The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases. *Int J Mol Sci*. 20 déc 2020;21(24):9739.
  305. Herath TDK, Wang Y, Seneviratne CJ, Darveau RP, Wang CY, Jin L. The expression and regulation of matrix metalloproteinase-3 is critically modulated by *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide with heterogeneous lipid A structures in human gingival fibroblasts. *BMC Microbiology*. 30 mars 2013;13(1):73.
  306. Tenelanda-López D, Valdivia-Moral P, Castro-Sánchez M. Eating Habits and Their Relationship to Oral Health. *Nutrients*. 27 août 2020;12(9):2619.
  307. Jeong J, Kim HS, Lee D, Kim K, Kim YH. Association between Four Dietary Patterns and the Risk of Periodontal Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. janv 2022;14(20):4362.
  308. Liu Y. The relationship between lifestyle and self-reported oral health among American adults. *International Dental Journal*. 2014;64(1):46-51.
  309. Isola G, Alibrandi A, Rapisarda E, Matarese G, Williams RC, Leonardi R. Association of vitamin D in patients with periodontitis: A cross-sectional study. *J Periodontol Res*. oct 2020;55(5):602-12.
  310. Feng J, Jin K, Dong X, Qiu S, Han X, Yu Y, et al. Association of Diet-Related Systemic Inflammation with Periodontitis and Tooth Loss: The Interaction Effect of Diabetes. *Nutrients*. janv 2022;14(19):4118.
  311. Tóthová L, Celec P. Oxidative Stress and Antioxidants in the Diagnosis and Therapy of Periodontitis. *Front Physiol*. 14 déc 2017;8:1055.
  312. Carrouel F, Bourgeois D, Clément C, Tardivo D, Martinon P, Guiral S, et al. Oral-Hygiene-Related Mobile Apps in the French App Stores: Assessment of Functionality and Quality. *Int J Environ Res Public Health*. 14 juin 2022;19(12):7293.
  313. Chen R, Santo K, Wong G, Sohn W, Spallek H, Chow C, et al. Mobile Apps for Dental Caries Prevention: Systematic Search and Quality Evaluation. *JMIR Mhealth Uhealth*. 13 janv 2021;9(1):e19958.
  314. Sharif MO, Alkadhimi A. Patient focused oral hygiene apps: an assessment of quality (using

- MARS) and knowledge content. *Br Dent J.* sept 2019;227(5):383-6.
315. Parker K, Bharmal RV, Sharif MO. The availability and characteristics of patient-focused oral hygiene apps. *Br Dent J.* avr 2019;226(8):600-4.
316. Tiffany B, Blasi P, Catz SL, McClure JB. Mobile Apps for Oral Health Promotion: Content Review and Heuristic Usability Analysis. *JMIR Mhealth Uhealth.* 4 sept 2018;6(9):e11432.
317. Eidenhardt Z, Ritsert A, Shankar-Subramanian S, Ebel S, Margraf-Stiksrud J, Deinzer R. Tooth brushing performance in adolescents as compared to the best-practice demonstrated in group prophylaxis programs: an observational study. *BMC Oral Health.* 20 juill 2021;21(1):359.
318. Oral health in America: a report of the Surgeon General. *J Calif Dent Assoc.* sept 2000;28(9):685-95.
319. Martinon P, Saliassi I, Bourgeois D, Smentek C, Dussart C, Fraticelli L, et al. Nutrition-Related Mobile Apps in the French App Stores: Assessment of Functionality and Quality. *JMIR Mhealth Uhealth.* 14 mars 2022;10(3):e35879.

## ANNEXES

## Annexe 1 : Documents supplémentaires pour l'article 1 intitulé " Periodontal Conditions and Pathogens Associated with Pre-Eclampsia: A Scoping Review"

### Tableau récapitulatif des articles sélectionnés pour la synthèse de la littérature

**Table S2.** Characteristics of included studies. BI: bleeding index, CAL: Clinical attachment level, CRP: C-reactive protein, GI: Gingival index, IDB: Interdental brush, MMP: Matrix metalloproteinase, MPO: Myeloperoxidase, MTB: Manual toothbrush, N/A: Not applicable, NP: Non pregnant woman, OR: Odds ratio, P: Pregnant woman, PE: Pre-eclampsia, PD: Periodontal disease, PI: Plaque index, PP: Post-partum woman, PPD: Pocket probing depth, TIMP: Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase

Author	Year	Design	Population	Study Aim	Main Findings
Figuerro [24]	2013	Systematic review	P, NP, PP	To quantitatively estimate the association between pregnancy and GI	A significantly lower GI in pregnant women in the first term compared with those in their second or third term of pregnancy A significantly lower GI in pregnant women in the first term compared with those in their second or third term of pregnancy GI was significantly lower in P (1 <sup>st</sup> term) compared with P (2 <sup>nd</sup> or 3 <sup>rd</sup> term) GI score was lower in PP women compared with P (2 <sup>nd</sup> term) GI was lower in NP compared with P (2 <sup>nd</sup> or 3 <sup>rd</sup> term)
Cristi [25]	2019	Observational study	N=228, P (different gestational ages)	To evaluate the frequency of epulis gravidarum according to nasal and oral symptoms	Epulis risk was increased in P presenting nasal and gum disorders
Figueiredo [26]	2019	Retrospective cohort study	N=142, P (16 <sup>th</sup> week until the end of gestation)	To investigate the repercussion of PD in the P health and the complications during pregnancy and delivery	PD increased the risk of neonatal and maternal negative outcomes
Onigbinde [27]	2014	Observational study	N=415, P (different gestational ages)	To determine the association of so variables and the periodontal status in P	The oral hygiene index simplified was significantly increased with the trimester of pregnancy
Wu [28]	2015	Literature review	N/A	To analyze the effects of progesterone and estrogen on the change of subgingival microbiota and immunologic physiological mediators in periodontal tissue	The increased plasma levels of estrogen and progesterone was associated with a decline in periodontal health status, the increasing of the influence of subgingival microbiota and a spectrum of inflammatory responses in gingival tissues
Preethi [29]	2015	Literature review	N/A	To analyze the effect of estrogen and progesterone on oral mucosa and PD	The estrogen and progesterone modified metabolism and immunology of the body and increased the risk of PD
Yunita [31]	2020	Cross-sectional study	N=192, P (different gestational ages)	To determine the association between self-perceived oral health problems and professionally diagnosed oral health status in P	The prevalence of PD among P in this study were relatively high
da Silva [32]	2021	Systematic review (82 cross-sectional/clinical)	N/A	To analyze the association between clinical measures of gingival inflammation and body mass index	The higher measures of gingival inflammation are associated with higher body mass index



			trials, 3 case-controls, 5 cohorts)			
Silva de Araujo Figueiredo [34]	2017	Literature review	N/A	To depict the main oral diseases that are related to pregnancy; to clarify some of the possible systemic mechanisms that are associated with these changes; and to address issues about oral care during pregnancy	The most frequent oral manifestations during the pregnancy are: pyogenic granuloma, gingivitis, and periodontitis No change in the amount of oral biofilm was observed during pregnancy The oral biofilm increased the risk and the severity of PD during pregnancy	
González-Jaranay [36]	2017	Cohort study	N=96, P (8-10 weeks, 21-23 weeks and 34-36 weeks of gestation) and at 40 days PP	To analyze periodontal status at successive stages of pregnancy and 3-6 weeks PP in women with initial periodontal alterations	PI, GI and Percentage of sites with Probing Depth >3 mm increased during pregnancy and decreased PP	
Foratori-Junior [37]	2020	Cross-sectional study	N=100, obesity/overweight P, normal weight P	To evaluate the association between pre-pregnancy overweight/obesity, periodontitis during the third trimester of pregnancy, and the infants' birth weight	PPD and CAL was higher in obesity/overweight P compared with normal weight P	
Lain [38]	2007	Literature review	N/A	To describe metabolic changes during pregnancy	Early gestation was an anabolic state in the mother with an increase in maternal fat stores and small increases in insulin sensitivity Late pregnancy was a catabolic state with decreased insulin sensitivity (increased insulin resistance)	
Wang [39]	2016	Cross-sectional study	N=4260, P (n=322), NP	To analyze the effects on systemic metabolism from the alterations in maternal glucose and lipid balance	The multiple metabolic measures (intermediate-density, low-density and high-density lipoprotein triglyceride, fatty acids, amino acids, low-grade inflammatory marker glycoprotein acetyls, IL-18) increased in magnitude across the three trimesters	
Machado [40]	2012	Case-control study	N=40, P (n=20, 14-24 weeks of gestation), NP (n=20)	To test the hypothesis of qualitative and quantitative differences of 8 periodontopathogens between pregnant and non-pregnant women	The clinical parameters showed no significant differences between P and NP. The numbers of subgingival periodontopathogens were not found to be significantly different between groups, despite the higher mean counts of <i>P. intermedia</i> in P	
Massoni [41]	2019	Cohort study	N=67, P (n=16, 1st trimester), P (n=21, 2 <sup>nd</sup> trimester), P (n=15, 3 <sup>rd</sup> trimester), NP (n=15)	To identify quantitatively and qualitatively the subgingival flora in different gestational trimesters, compared to NP To evaluate the correlations between epidemiological characteristics, clinical diagnosis, microbiological findings and	<i>T. forsythia</i> was highly prevalent during the 1 <sup>st</sup> trimester and was correlated with the diagnosis of gingivitis among P. <i>P. gingivalis</i> was positively correlated with progesterone levels in the 1 <sup>st</sup> trimester. Gestation was positively correlated with the total amount of bacteria, without influence of the hormonal levels or the epidemiological factors evaluated <i>T. forsythia</i> favored occurrence of gingivitis during pregnancy	

				levels of estradiol and progesterone	The progesterone levels in the 1 <sup>st</sup> trimester enhanced the growth of <i>P. gingivalis</i>
Gürsoy [42]	2016	Cohort study	N=30, women followed at three time points during pregnancy and twice PP	To analyze salivary levels of human beta-defensin (hBD)-1, -2, -3, and human neutrophil peptide (HNP)-1 in P, and their relation to periodontal status	The salivary concentrations of hBD-1, hBD-2, and HNP-1 were reduced especially during the 3 <sup>rd</sup> trimester, The hBD-3 concentrations did not change during pregnancy and post-partum visits Weak associations were observed between salivary defensin and hormone concentrations and clinical parameters
Preshaw [43]	2013	Literature review	N/A	To analyze the association between hormone and the periodontium	The increase in circulating levels of estrogen and progesterone should have a dramatic effect on the periodontium throughout pregnancy
Wu [46]	2016	Case-control study	N=50, P (n=30), NP (n=20)	To evaluate the effects of hormonal changes during pregnancy on gingival inflammation and interleukin-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ ) and tumor necrosis factor- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) in gingival crevicular fluid (GCF)	PI, BI and GI increased significantly during pregnancy No significant changes in PI, CAL, IL-1 $\beta$ , or TNF- $\alpha$ GCF levels IL-1 $\beta$ , not TNF- $\alpha$ , was higher in P group than in NP group No correlation with serum hormone levels was observed during pregnancy. GI and BI showed significant positive correlation with serum hormone levels during pregnancy
Saadaoui [10]	2021	Literature review	N/A	To summarize the dynamics of oral microbiome during pregnancy and to discuss the relationship between a dysbiotic oral microbiome and pregnancy complications	Sex hormones may cause a significant shift in the oral microbiome composition which leads to dysbiosis and an altered immune response Chronic periodontal infections can cause both local and systemic inflammatory responses
Abu-Raya [47]	2020	Literature review	N/A	To describe the dynamic changes occurring in the peripheral maternal immune system during normal pregnancy	During pregnancy, the immune system is modified to be able to tolerate the fetus This modification affects the defensive system of periodontal tissues
Markou [48]	2009	Literature review	N/A	To analyze the influence of sex steroid hormones on gingiva of women	Some oral micro-organisms synthesize enzymes needed for steroid synthesis and catabolism During pregnancy, the production of sex steroid hormones was increased which resulted in increased gingival inflammation, characterized by gingival enlargement, increased gingival bleeding and crevicular fluid flow and microbial changes
Jafri [50]	2015	Case reports	N=2, P (n=1, 6 months of gestation), NP (n=2)	To analyze how a same hormone at different age and stage shows an exaggerated gingival response to plaque	Female sex hormones are implicated in the changes in periodontal conditions The gingival inflammation is exacerbated during puberty, pregnancy and at the postmenopausal stage A same hormone at different age and stage shows an exaggerated inflammatory response to the plaque Strict oral hygiene maintenance is of high importance
Mascarenhas [51]	2003	Literature review	N/A	To address the link between sex hormones and the periodontium To analyze how these hormones influence the periodontium at different life times	Sexual hormones play a key role in PD progression and wound healing. During pregnancy, there is an increase of PD The influence of sex hormones can be minimized with good plaque control

Fujiwara [60]	2017	Case-control study	N=183, P (n=132), NP (n=51)	To examine the changes in the oral microbiota between pregnancy and nonpregnancy periods	The total cultivable microbial counts in the early pregnancy were significantly higher than that of the NP The incidences of <i>P. gingivalis</i> and <i>A. actinomycetemcomitans</i> in gingival sulcus during the early and middle pregnancy were significantly higher than the NP group <i>P. intermedia</i> and <i>F. nucleatum</i> did not change during pregnancy <i>Candida</i> species were more frequent during the middle and late pregnancy
Lin [61]	2018	Case-control study	N=18, P (n=11, <42 weeks of gestation), NP (n=7)	To explore the bacterial diversity and ecological shifts in the supragingival plaques of P	There was distinct clustering according to gestational status (33 genera may contribute) <i>Neisseria</i> , <i>Porphyromonas</i> , and <i>Treponema</i> were over-represented in P <i>Streptococcus</i> and <i>Veillonella</i> were more abundant in NP 53 operational taxonomic units were observed to have positive correlations with sex hormones, with <i>Prevotella</i> spp. and <i>Treponema</i> spp. being most abundant
Balan [62]	2018	Case-control study	N=24, P (n=10 each across the 3 trimesters), PP (n=10)	To analyze the variations in the oral microbial composition and diversity with the progression of pregnancy and in the PP period	The oral microbial diversity was stable during pregnancy and PP The microbiome makes a pathogenic shift during pregnancy and reverts back to a healthy microbiome during the PP During pregnancy, a higher abundance of pathogenic taxa from genera <i>Prevotella</i> , <i>Streptococcus</i> and <i>Veillonella</i> in both subgingival plaques and saliva samples was observed During pregnancy, a higher abundance of <i>Prevotella</i> species, <i>P. gingivalis</i> , and <i>F. nucleatum</i> was observed A significant decrease in the abundance of pathogenic species in P compared with NP was observed Bacterial communities have different co-occurrence and co-exclusion relationships during pregnancy and postpartum period
DiGiulio [63]	2015	Case-control study	N=49, P (n=49 among them, 15 delivered preterm)	To analyze the microbiota compositional dynamics during and after pregnancy	Microbiota community (vagina, distal gut, saliva, and tooth/gum) taxonomic composition and diversity remained remarkably stable
Cobb [64]	2017	Literature review	N/A	To review the oral, vaginal, and placental microbiomes and consider their potential impact on adverse pregnancy outcomes	An association between the dissemination of pathogenic bacteria was associated with moderate and severe periodontitis and extraoral infections and inflammation Specific oral pathogenic bacteria, for example, <i>F. nucleatum</i> , <i>P. gingivalis</i> , <i>F. alocis</i> , <i>C. rectus</i> , and others, represented potential collaborators in adverse outcomes of pregnancy The association between PD, the inherent bacteria and systemic impact of inflammatory mediators, and adverse pregnancy outcomes involves several pathways
Tellapragada [65]	2014	Cross-sectional study	N=390, P (n=390, 8–24 weeks of gestation)	To study the periodontal infections among asymptomatic P and to find an association of bacterial etiologies with the disease	Prevalence of gingivitis was 38% and clinical periodontitis was 10% among the study population Among the periodontitis group, high detection rates of <i>P. gingivalis</i> (56%), <i>P. nigrescens</i> (44%), <i>T. denticola</i> (32%), and <i>P. intermedius</i> (24%) were noted along with significant association with the disease

Mor [52]	2017	Literature review	N/A	To analyze the immunological responses at the receptive maternal–fetal interface To discuss the role of the microbiota in promoting a tolerogenic maternal immune system	During pregnancy, there is an immune suppression and consequently a period of increased risk of bacterial and viral infection Interferon- $\beta$ is a crucial immune modulator during pregnancy; it protects the fetus against viral infections and contributes to the process of immune regulation at the maternal–fetal interface The immune response associated with placental viral infections can affect maternal and fetal survival
Challis [53].	2009	Literature review	N/A	To analyze inflammation process during pregnancy	During pregnancy, the balance of Th1 and Th2 cytokines is characterized by an initial prevalence of Th2 cytokines, followed by a progressive shift toward Th1 predominance late in gestation Hypoxia and the innate immune response are 2 adaptive mechanisms by which organisms respond to perturbation in organ function, playing a major role in spontaneous PE
Yang [54].	2019	Case-control study	N=34, P (n=34, 1 <sup>st</sup> trimester) with healthy gingiva (n=22) or gingivitis (n=12)	To generate preliminary data about the subgingival microbiome of pregnant, African American women to explore associations among the microbiome, periodontal inflammation and preterm birth	No differences in overall microbiome diversity between the healthy gingiva and the gingivitis groups were observed Significant differences were found among the bacterial taxa present The gingivitis group had higher levels of salivary IL-1 $\beta$ and MMP-8, while CRP was not different between groups Microbiome diversity was positively associated with CRP level
Gürsoy [57]	2014	Cohort study	N=30, P (10 $\pm$ 1 weeks of gestation)	To define inflammatory proteins in saliva, induced or inhibited by estradiol, as early diagnostic biomarkers or target proteins in relation to pregnancy-associated gingivitis	In saliva, estradiol concentrations were associated positively with TIMP-1 and negatively with MPO and MMP-8 concentrations
Borgo [58]	2014	Case-control study	N=32, P (n=23, 2 <sup>nd</sup> or 3 <sup>rd</sup> trimester), NP (n=9)	To determine the gingival conditions and the quantitative detection for <i>A. actinomycetemcomitans</i> , <i>F. nucleatum</i> , <i>P. gingivalis</i> and <i>P. intermedia</i> in pregnant women	A significant relationship with the presence of <i>A. actinomycetemcomitans</i> among pregnant women at 2 <sup>nd</sup> and 3 <sup>rd</sup> trimester A significant increase of the gingival inflammation was observed between the 2 <sup>nd</sup> and 3 <sup>rd</sup> trimesters of pregnancy An increase in PI, GI, BI, PPD, and CAL values was observed in P compared with NP During pregnancy, <i>P. intermedia</i> were observed in higher levels compared to <i>P. gingivalis</i> A high incidence of <i>F. nucleatum</i> during the 2 <sup>nd</sup> and 3 <sup>rd</sup> trimester of pregnancy, as well as in NP was observed
Nuriel-Ohayon [59]	2016	Literature review	N/A	To describe the microbial changes that occur in the pregnant female, as well as provide an overview of the initial exposure of the fetus to microbiota—from the placenta, through birth and infancy	The total viable count was higher in P compared with NP During the pregnancy, <i>P. gingivalis</i> , <i>A. actinomycetemcomitans</i> and <i>Candida</i> were increased The dysbiosis of the microbiota would be associated with adverse pregnancy outcomes

			(n=1120) and preeclamptic women (n=120)		
Huang [74]	2014	Meta-analysis	N/A	To evaluate the association between maternal PD and the risk of PE	P (<32 weeks of gestation) with PD had a 3.69-fold higher risk of developing PE compared with the one without PD (OR=3.69; 95% CI=2.58-5.27) PD within 48 h prior to delivery was associated with a 2.68-fold higher risk of PE (OR=2.68; 95% CI=1.39-5.18) P with PD within 5 days after delivery had a 2.22-fold higher risk of PE than P without PD (OR=2.22; 95% CI=1.16-4.27)
Popova [75]	2013	Literature review	N/A	To analyze microbiology of PD	<i>P. gingivalis</i> , <i>T. denticola</i> and <i>T. forsythia</i> form a consortium in the subgingival biofilm and are regarded as the principal periodontopathogenic bacteria <i>A. actinomycetemcomitans</i> , <i>F. nucleatum</i> , <i>P. intermedia</i> , <i>C. rectus</i> , <i>P. migros</i> , <i>E. corrodens</i> are implicated in the PD process
Fox [76]	2019	Literature review	N/A	To review the latest evidence base and guideline updates surrounding the diagnosis, management, and fetal surveillance in PE, as well as its increasingly recognized role as an independent cardiovascular risk factor for the offspring	PE is a major cause of maternal morbidity and is associated with adverse fetal outcomes including intra-uterine growth restriction, preterm birth, placental abruption, fetal distress, and fetal death in utero Management of the fetus in PE involves timely delivery and prevention of adverse effects of prematurity with antenatal corticosteroids and/or magnesium sulphate depending on gestation PE has long-term adverse effects on the offspring
Beckers [77]	2020	Literature review	N/A	To investigate the role of the microbiome in the developing placenta and its potential contribution to PE	<i>Lactobacillus</i> ( <i>Firmicutes</i> ) is thought to play a major role in preventing overgrowth of pathogenic bacteria <i>B. cereus</i> , <i>Listeria</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Escherichia</i> , <i>K. pneumonia</i> , <i>Anoxybacillus</i> , <i>Variovorax</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Porphyromonas</i> , and <i>Dialister</i> were found in placental samples from mothers with PE High body mass index has been linked with PE
Aagaard [78]	2014	Case-cohort study	N=320	To characterize the microbiome of the placenta	The placental microbiome is composed of nonpathogenic commensal microbiota from the <i>Firmicutes</i> , <i>Tenericutes</i> , <i>Proteobacteria</i> , <i>Bacteroidetes</i> , and <i>Fusobacteria</i> phyla The placental microbiome profiles were most akin (Bray-Curtis dissimilarity <0.3) to the human oral microbiome
Amarasekara [79]	2015	Case-control study	N=110, P with PE (n=55), P normotensive (n=55)	To detect, identify, quantify and compare the bacteria present in the placental tissues of women with PE with that of normotensive P	12.7% of placental tissue samples from P with PE were PCR-positive whereas all the placental samples from P normotensive were negative The placental tissue samples from P with PE included <i>B. cereus</i> , <i>Listeria</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Escherichia</i> (all of which are usually associated with gastrointestinal infection); <i>K. pneumonia</i> and <i>Anoxybacillus</i> (both of which are usually associated with respiratory tract infections); and <i>Variovorax</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Porphyromonas</i> , and <i>Dialister</i> (all of which are usually associated with periodontitis)

Abusleme [66]	2013	Case-control study	N=32, Subjects with PD (n=22), healthy (n=10)	To better understand the ecology of oral subgingival communities in health and periodontitis and elucidate the relationship between inflammation and the subgingival microbiome	In PD, presence of bleeding was not associated with different $\alpha$ -diversity or with a distinct microbiome In PD, bleeding sites showed higher total bacterial load Communities in health and periodontitis largely differed, with higher diversity and biomass in PD Shifts in community structure from health to PD resembled ecological succession, with emergence of newly dominant taxa in PD without replacement of primary health-associated species PD was associated with higher proportions of <i>Spirochetes</i> , <i>Synergistetes</i> , <i>Firmicutes</i> and <i>Chloroflexi</i> <i>Actinobacteria</i> , particularly <i>Actinomyces</i> , were higher in health
Wei [67]	2013	Meta-Analysis	N=1089 PE patient	To ascertain the relationship between PD and PE	The causality remains unclear The association between PD and PE may reflect the induction of PD by the pre-eclamptic state, or it may be part of an overall exaggerated inflammatory response to pregnancy
Fischer [68]	2019	Literature review	N/A	To describe the placenta colonization with periodontal pathogens	Periodontal pathogens in placental tissue were associated with multiple adverse pregnancy outcomes Both placental and oral microbiomes may play a role in periodontitis-associated adverse pregnancy outcomes
Konopka [69]	2020	Systematic review	N=2724, P (among them 195 suffered of PE)	To review systematic cohort and randomized trials on the relationship between periodontitis and PE	A significant relationship between PD and the risk of PE was demonstrated in 5 cohort trials, which was not confirmed by only 1 study The impact of non-surgical treatment (scaling and root planing) on the occurrence of PE was not confirmed
Daalderop [70]	2018	Systematic review	N/A	To study the association between PD and adverse pregnancy outcomes	Systematic reviews with the lowest risk of bias consistently demonstrated positive associations between PD and PE (odds ratio, 2.2; 95% CI, 1.4 to 3.4; 15 studies, 5,111 participants) Estimated population-attributable fractions for PD were 10% to 55% for PE
Matevosyan [71]	2011	Meta-analysis	N/A	To elucidate plausible associations between PD and pregnancy events	Women with PE have poor periodontal parameters in both, treatment and placebo groups (OR 1.94–2.9) Higher rates of tobacco use (RR 3.02), bacterial vaginosis (RR 2.7), clinical attachment level (OR 2.76), and fetal tyrosine kinase (OR 1.6) contribute in increased rates of PE (RR 1.68)
Sgolastra [72]	2013	Meta-analysis	N/A	To study a possible association between PE and PD	A positive association was found between PE and PD (OR 2.17, 95% CI 1.38–3.41, P=0.0008) A high and significant heterogeneity was found ( $\chi^2=62.42$ , P<0.00001, I <sup>2</sup> =75%) In most cases, subgroup analysis had low power to detect significant differences between PE and non- PE groups
Desai [73]	2015	Case-control study	N=1240, PP (48h after delivery) among them non-preeclamptic women	To evaluate the association between maternal PD and PE	Maternal PD (OR 19.8) was associated with PE Maternal PD remained associated with PE after matching for primiparity, which was another significant confounding factor (OR 9.33).

Annexe 2 : Autorisations des comités d'éthiques pour la mise en œuvre du protocole de recherche

MINISTERE DE LA SANTE  
-----  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT  
SUPERIEUR, DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE ET DE L'INNOVATION  
-----  
COMITE D'ETHIQUE POUR LA  
RECHERCHE EN SANTE

BURKINA Faso  
Unité – Progrès – Justice

10 MARS 2021

**CERTIFICAT ETHIQUE**

*Le Président du comité d'Ethique  
pour la recherche en santé*

*Au*

**Dr Jocélyne Valérie Wendkouni GARE**  
Investigateur principal  
LSP

Je voudrais par le présent porter à votre connaissance que le Comité d'éthique pour la recherche en santé (CERS) par délibération n° 2021-03-077, après examen de votre protocole intitulé : « Supplémentation en prophylaxie orale (utilisation quotidienne de brossettes interdentaires calibrées) chez les femmes enceintes et risque de pré-éclampsie », **a émis un avis favorable.**

Ce certificat est valable pour une durée de un (1) an renouvelable sur demande accompagnée d'un rapport annuel.

Veuillez agréer Madame l'investigateur principal, l'expression de ma parfaite collaboration.

  
**Dr Clotaire NANGA**



Dakar, le 08 JUN 2021

### AUTORISATION ADMINISTRATIVE

**Protocole SEN21/34:** « Évaluation de l'effet d'un paquet d'activités de promotion de l'hygiène bucco-dentaire pendant la grossesse sur l'incidence de la prééclampsie au Burkina Faso et au Sénégal » Version n°2 du 21/05/2021

**Référence :** Avis éthique et scientifique N° 000086/MSAS/CNERS/SP en date du 08 juin 2021

*Professeur,*

Sur la base de l'avis éthique et scientifique du Comité National d'Éthique pour la Recherche en Santé visé en référence, je vous accorde une autorisation administrative d'une année, à partir de la date de signature pour permettre la mise en œuvre de votre étude.

Je vous prie de croire, *Professeur*, à l'assurance de ma distinguée considération et de mes encouragements renouvelés.

*Au*  
**Pr Aïda KANOUTE**  
Service de Santé Publique Dentaire  
Institut d'Odontologie et de Stomatologie  
Faculté de Médecine, de Pharmacie et  
d'Odontologie Dakar -Fann, BP : 5005  
IRESSEF





**Annexe 3 : Documents supplémentaires pour l'article 4 intitulé " Evaluation of Oral Hygiene-Related Mobile Apps for Children in Sub-Saharan Africa"**

**Table S2.** Characteristics of the raters, the hardware and the software used.

	<b>Rater 1</b>	<b>Rater 2</b>	<b>Rater 3</b>	<b>Rater 4</b>	<b>Rater 5</b>	<b>Rater 6</b>	<b>Rater 7</b>	<b>Rater 8</b>	<b>Rater 9</b>	<b>Rater 10</b>
<b>Year of experience as dentist</b>	7	22	15	2	17	14	2	16	15	41
<b>Affiliation</b>	Hospital and University	Hospital and University	University	Hospital	Liberal and Hospital	University	Hospital	Liberal and Hospital	Hospital	Liberal and Hospital
<b>Scope of activity</b>	Public health	Public health and Pedodontist	Public health	General practitioner	Prosthetist	Public health	General practitioner	Periodontist	Prosthetist	Periodontist – Public health
<b>Hardware (phone)</b>	Infinix Note 10	Samsung Galaxy S21	Iphone 11	Iphone 11	Hawaii	Samsung A22	Samsung A12	Iphone 11	Iphone 11	Iphone 12 mini
<b>Software (iOS or Android)</b>	Android	Android	iOS	iOS	Android	Android	Android	iOS	iOS	iOS

**Table S3.** Developer, Scare rating and Paid content of the 15 oral-health-related mobile applications, for children, included in the study.

App name	Developer	Rating in the iOS app store (Nb of raters)	Rating in the Android app store (Nb of raters /Nb of downloads)	Paid Content
<i>Apprendre avec Ben le Koala</i>	Signes de sens	NA (NA)	NA (NA/>100 000)	Free App
<i>Bonne nuit Caillou</i>	Budge Studios	NA (NA)	NA (NA/>10M)	Free with in-app purchases
<i>Brosse à dents</i>	BABYBUS CO., LTD	NA (NA)	4.3 (24855/>5M)	Free with in-app purchases
Brush DJ	Ben Underwood	3 (1)	NA (NA/>100 000)	Free App
Brush jam	Saj Arora	3 (1)	NA (NA/>100)	Free App
BrushYourTeeth	puripuri	NA (NA)	NA (NA/>10 000)	Free App
Brushing Hero	LITALICO Inc.	NA (NA)	NA (NA/>100 000)	Free with in-app purchases
Brushing time	Kwangyoung Jung	NA (NA)	NA (NA/>100)	Free App
Chomper Chums	United Concordia Dental	NA (NA)	NA (NA/>100 000)	Free App
<i>De belles dents</i>	Erwan Peres	NA (NA)	NA (NA/>100)	Free App
Disney magic Timer by Oral-B	Disney	NA (NA)	NA (NA/>5M)	Free App
Happy kids Timer – Matin	Kids Smart Zone - Best apps and games for your kids	NA (NA)	4.6 (20133/>1M)	Free with in-app purchases
<i>Mimizaur se brosse les dents</i>	Shorokh Natalya	NA (NA)	NA (NA/>50 000)	Free with in-app purchases
<i>Mon Raccoon</i>	Pierre Fabre Médicament	NA (NA)	NA (NA/>5 000)	Free App
Pokémon Smile	The Pokemon Company	1 (1)	NA (NA/1M)	Free App

**Table S4.** Brief description of the 15 oral-health-related mobile applications, for children, included in the study.

<b>App name</b>	<b>Brief description of app</b>
<i>Apprendre avec Ben le Koala</i>	This application aims to teach children, thanks to the main character Ben Koala, the daily gestures and autonomy. In this application, there are videos to learn while having fun to brush the teeth...
<i>Bonne nuit Caillou</i>	This application aims to teach children, thanks to the main character Caillou, the daily gestures of bedtime and autonomy. In this application, there are videos to learn while having fun to brush the teeth...
<i>Brosse à dents</i>	This application aims to teach children how to brush their teeth thanks to the character called Baby Brossadent.
Brush DJ	This application is a toothbrush timer app that plays 2 minutes of music to make toothbrushing for an effective length of time.
Brush jam	This application is a toothbrush timer app that plays 2 minutes of music to make toothbrushing for an effective length of time.
BrushYourTeeth	This application is a toothbrush timer app that plays 2 minutes of music to make toothbrushing for an effective length of time. It also indicates where brush.
Brushing Hero	This application makes tooth brushing fun for kids by transforming them into heroes wearing an iron war helmet. When children brush their teeth, they attack the monsters and can move to the next stage of the game.
Brushing time	This application helps to brush for 2 minutes and track brushing history.
Chomper Chums	The application aims to help children to learn proper brushing techniques and to establish long lasting and healthy oral wellness habits.
<i>De belles dents</i>	This app is a 2- or 3-minutes timer that ensures the recommended minimum tooth brushing time is observed.
Disney magic Timer by Oral-B	This application aims to increase tooth brushing time in children by using Disney characters and fun games.
Happy kids Timer – Matin	This application is a timer that helps children to do all the daily tasks of the morning or evening including brushing their teeth. Children earn stars at each step.
<i>Mimizaur se brosse les dents</i>	This application aims to learn how to brush your teeth through different cartoons whose main character is Mizaur.
Mon Raccoon	This application aims to develop oral and food hygiene skills in children.
Pokémon Smile	This application makes tooth brushing fun for kids by transforming them into Pokémon. When children brush their teeth, they help their favorite Pokémon to fight against bacteria.

**Table S5.** Targets of the 15 oral-health-related mobile applications, for children, included in the study.

<b>Focus: what the app targets</b>	Increase Happiness/Well-being	Mindfulness/Meditation/Relaxation	Anxiety/Stress	Behavior Change	Goal Setting	Entertainment	Relationships	Physical health
<i>Apprendre avec Ben le Koala</i>	X			X	X	X	X	
<i>Bonne nuit Caillou</i>	X			X	X	X	X	
<i>Brosse à dents</i>	X			X	X	X	X	
Brush DJ	X			X	X	X		
Brush jam	X			X	X	X		
BrushYourTeeth				X	X			
Brushing Hero	X			X	X	X	X	
Brushing time				X	X			
Chomper Chums	X			X	X	X	X	
<i>De belles dents</i>				X	X			
Disney magic Timer by Oral-B	X			X	X	X	X	
Happy kids Timer – Matin	X			X	X	X	X	
<i>Mimizaur se brosse les dents</i>	X			X	X	X	X	
Mon Raccoon	X			X	X	X	X	
Pokémon Smile	X			X	X	X	X	

**Table S6.** Theoretical background and strategies of the 15 oral-health-related mobile applications, for children, included in the study.

Theoretical background/Strategies	Assessment	Feedback	Information/Education	Monitoring/Tracking	Goal Setting	Advice /Tips /Strategies /Skills training	CBT - Behavioral (positive events)	CBT - Cognitive (thought challenging)	ACT - Acceptance commitment therapy	Mindfulness/Meditation	Relaxation	Gratitude	Strengths based
<i>Apprendre avec Ben le Koala</i>			X		X	X	X						
<i>Bonne nuit Caillou</i>			X		X	X	X					X	
<i>Brosse à dents</i>			X		X	X	X					X	
Brush DJ			X		X		X						
Brush jam			X		X		X						
BrushYourTeeth			X		X		X						
Brushing Hero			X		X	X	X					X	
Brushing time			X	X	X	X	X						
Chomper Chums			X	X	X	X	X					X	
<i>De belles dents</i>			X		X		X						
Disney magic Timer by Oral-B			X	X	X	X	X					X	
Happy kids Timer – Matin			X	X	X	X	X					X	
<i>Mimizaur se brosse les dents</i>			X				X						
Mon Raccoon			X	X	X	X	X					X	
Pokémon Smile			X	X	X	X	X					X	

**Table S7.** Affiliations of the 15 oral health related mobile applications, for children, included in the study.

	Unknown	Commercial	Government	Non-governmental association
<i>Apprendre avec Ben le Koala</i>	X			
<i>Bonne nuit Caillou</i>		X		
<i>Brosse à dents</i>		X		
Brush DJ	X			
Brush jam	X			
BrushYourTeeth	X			
Brushing Hero		X		
Brushing time	X			
Chomper Chums	X			
<i>De belles dents</i>	X			
Disney magic Timer by Oral-B		X		
Happy kids Timer – Matin	X			
<i>Mimizaur se brosse les dents</i>		X		
Mon Raccoon		X		
Pokémon Smile		X		

**Table S8.** Age group of the 15 oral-health-related mobile applications, for children, included in the study.

<b>Age group</b>	Children (under 12)	Adolescents (13-17)	Young Adults (18-25)	Adults
<i>Apprendre avec Ben le Koala</i>	X			
<i>Bonne nuit Caillou</i>	X			
<i>Brosse à dents</i>	X			
Brush DJ	X	X	X	X
Brush jam	X	X	X	X
BrushYourTeeth	X	X	X	X
Brushing Hero	X			
Brushing time	X	X	X	X
Chomper Chums	X			
<i>De belles dents</i>	X	X	X	X
Disney magic Timer by Oral-B	X			
Happy kids Timer – Matin	X			
<i>Mimizaaur se brosse les dents</i>	X			
Mon Raccoon	X			
Pokémon Smile	X			

**Table S9.** Technical aspects of the 15 oral-health-related mobile applications, for children, included in the study.

Technical aspects of app	Allows sharing (Facebook, Twitter, etc.)	Has an app community	Allows password-protection	Requires login	Sends reminders	Needs web access to function
<i>Apprendre avec Ben le Koala</i>			X			X
<i>Bonne nuit Caillou</i>						
<i>Brosse à dents</i>						
Brush DJ					X	
Brush jam	X					X
BrushYourTeeth						
Brushing Hero						
Brushing time						
Chomper Chums						
<i>De belles dents</i>						
Disney magic Timer by Oral-B						
Happy kids Timer – Matin						
<i>Mimizaur se brosse les dents</i>						
Mon Raccoon						
Pokémon Smile						



**Table S10.** Mobile App Rating Scale-French (MARS-F) scoring by section for the 15 oral-health-related mobile applications, for children, included in the study.

App Name	Data	Section A	Section B	Section C	Section D	Section ABCD	Section E	Section F
<i>Apprendre avec Ben le Koala</i>	Mean	2.96	3.70	3.40	3.25	3.33	2.58	3.07
	SD	0.87	0.60	0.62	0.56	0.51	0.87	0.87
<i>Bonne nuit Caillou</i>	Mean	3.74	3.95	4.07	3.82	3.89	3.25	3.75
	SD	0.95	0.74	0.81	0.80	0.74	0.97	0.84
<i>Brosse à dents</i>	Mean	2.92	3.65	3.53	3.05	3.29	2.33	3.02
	SD	0.80	0.81	0.39	0.66	0.55	0.90	1.08
Brush DJ	Mean	2.56	3.50	3.03	3.13	3.06	1.98	2.75
	SD	0.82	0.74	0.90	0.29	0.52	0.79	0.79
Brush jam	Mean	3.32	3.35	3.27	3.03	3.24	2.30	2.78
	SD	0.86	0.59	0.83	0.44	0.59	0.93	0.65
BrushYourTeeth	Mean	3.04	3.28	3.30	2.90	3.13	2.35	2.58
	SD	1.04	1.24	0.81	0.74	0.86	1.11	1.04
Brushing Hero	Mean	2.34	3.40	2.77	2.58	2.77	1.60	2.42
	SD	0.58	1.01	0.90	0.44	0.53	0.65	0.85
Brushing time	Mean	2.00	2.70	2.03	2.50	2.31	1.50	1.95
	SD	0.93	1.05	0.82	0.35	0.61	0.68	0.88
Chomper Chums	Mean	3.60	3.70	3.63	3.23	3.54	2.58	3.27
	SD	0.77	0.54	0.46	0.51	0.54	0.98	0.62
<i>De belles dents</i>	Mean	1.94	3.25	2.50	2.52	2.55	1.68	2.23
	SD	0.67	0.91	0.79	0.51	0.55	0.69	0.69
Disney magic Timer by Oral-B	Mean	3.46	3.50	3.83	3.28	3.52	2.75	3.25
	SD	0.72	0.75	0.61	0.50	0.59	1.08	1.10
Happy kids Timer – Matin	Mean	3.24	3.50	3.43	3.22	3.35	2.25	2.52
	SD	0.74	0.87	0.75	0.65	0.69	1.08	0.68
<i>Mimizaur se brosse les dents</i>	Mean	3.24	3.60	3.37	3.13	3.34	2.73	3.27
	SD	0.80	0.54	0.48	0.42	0.47	1.04	0.69
<i>Mon Raccoon</i>	Mean	3.84	3.70	3.70	3.27	3.63	2.88	3.60
	SD	0.95	1.14	1.02	0.88	0.95	1.21	1.14
Pokémon Smile	Mean	3.52	3.50	3.63	3.10	3.44	2.68	3.32
	SD	0.89	0.94	0.76	0.83	0.82	1.08	1.07

**Table S11.** Mobile App Rating Scale-French (MARS-F) scoring by items the 15 oral health related mobile applications, for children, included in the study.

App Name	Data	Section A					Section B					Section C			Section D						
		Item 1	Item 2	Item 3	Item 4	Item 5	Item 6	Item 7	Item 8	Item 9	Item 10	Item 11	Item 12	Item 13	Item 14	Item 15	Item 16	Item 17	Item 18	Item 19	
Apprendre avec Ben le Koala	Mean	3.40	3.40	2.40	2.30	3.30	3.40	3.60	3.90	3.90	3.70	3.20	3.30	3.80	3.30	3.20	3.50	3.80	1.90	NA	
	SD	0.70	0.97	1.43	1.70	0.95	0.97	0.70	0.88	0.57	0.67	0.79	0.67	0.92	0.48	1.03	0.71	0.79	0.74	NA	
Bonne nuit Caillou	Mean	4.20	4.00	2.90	3.40	4.20	3.80	3.70	4.10	4.20	4.00	4.10	4.10	4.10	4.00	3.80	4.10	4.40	2.50	NA	
	SD	0.92	1.25	1.37	0.97	0.79	0.79	1.06	0.74	0.79	0.94	0.74	0.88	1.10	0.82	1.14	0.88	0.70	1.35	NA	
Brosse à dents	Mean	2.90	3.30	2.00	2.70	3.70	3.80	3.60	3.70	3.50	4.00	3.30	3.30	3.30	3.20	3.30	2.90	3.30	2.30	NA	
	SD	0.99	1.25	0.94	1.06	0.82	0.79	1.07	1.06	0.97	0.47	0.67	0.48	1.25	0.63	0.82	0.88	1.06	1.25	NA	
Brush DJ	Mean	2.30	2.70	2.70	2.50	2.60	3.90	3.40	3.60	3.10	3.50	2.90	2.70	3.50	2.90	3.20	3.30	3.90	2.00	NA	
	SD	0.67	0.95	1.25	1.27	1.17	0.74	1.07	0.70	1.10	0.97	0.88	1.06	0.97	0.32	0.63	0.48	0.57	0.94	NA	
Brush jam	Mean	3.60	3.50	3.20	2.70	3.60	3.40	3.20	3.50	3.30	3.50	3.20	3.10	3.10	3.10	3.20	3.10	3.80	1.90	NA	
	SD	1.07	0.85	1.03	1.06	0.84	0.52	1.03	0.71	0.67	0.71	1.23	0.99	1.37	0.32	0.63	0.32	0.63	0.74	NA	
BrushYourTeeth	Mean	3.70	3.60	2.20	2.70	3.00	3.40	3.40	3.20	3.10	3.10	3.50	3.30	3.00	3.10	2.90	2.90	3.70	1.80	NA	
	SD	1.34	1.35	1.03	0.95	1.41	1.17	1.51	1.32	1.29	0.99	0.85	0.82	0.94	0.88	1.29	0.88	0.95	0.79	NA	
Brushing Hero	Mean	2.30	2.20	2.40	1.80	3.00	3.40	3.50	3.30	3.40	3.40	2.60	2.30	2.80	3.00	2.70	2.80	2.80	1.40	NA	
	SD	0.95	0.63	0.84	0.79	0.47	0.84	1.35	1.25	1.35	1.17	0.84	0.95	0.92	0.47	0.82	0.79	1.14	0.52	NA	
Brushing time	Mean	2.30	2.10	1.50	1.60	2.50	2.90	2.60	2.80	2.50	1.90	2.00	2.20	2.20	3.00	2.60	2.60	3.10	1.50	NA	
	SD	1.25	1.29	0.85	0.84	1.18	1.20	1.35	1.32	1.27	0.99	0.94	0.92	0.79	0.00	0.52	0.97	0.88	0.71	NA	
Chomper Chums	Mean	4.00	4.00	3.30	3.20	3.50	3.60	3.80	3.90	3.50	3.70	3.70	3.50	3.80	3.50	3.20	3.30	3.40	2.20	NA	
	SD	0.94	0.94	0.67	1.03	0.71	0.52	0.63	0.57	0.97	0.48	0.48	0.53	0.79	0.53	0.63	0.67	0.70	1.03	NA	
De belles dents	Mean	1.90	2.30	1.80	1.50	2.20	3.40	3.30	3.30	3.00	3.10	2.30	2.10	2.40	3.00	2.50	2.40	2.80	2.00	NA	
	SD	0.88	0.95	0.79	0.71	0.92	1.17	1.34	1.25	1.05	1.10	0.82	0.74	0.97	0.94	0.71	0.70	0.92	0.82	NA	
Disney magic Timer by Oral-B	Mean	3.90	3.80	3.30	2.70	3.60	3.70	3.20	3.40	3.70	3.60	4.00	3.90	3.70	3.30	3.30	3.50	3.60	2.30	NA	
	SD	0.88	1.03	0.95	0.95	0.70	0.67	0.79	0.97	0.82	0.84	0.82	0.57	0.48	0.67	0.67	0.85	0.84	0.95	NA	
Happy kids Timer – Matin	Mean	3.30	3.30	2.90	3.30	3.40	3.80	3.40	3.60	3.20	3.60	3.40	3.30	3.50	3.00	3.50	3.50	3.70	2.10	NA	
	SD	1.06	1.16	1.20	0.67	0.84	0.79	1.35	1.17	0.92	0.97	0.70	0.82	1.08	0.82	0.71	0.97	0.67	0.88	NA	
Mimizaur se brosse les dents	Mean	3.60	3.70	2.60	2.50	3.80	3.70	3.20	3.70	3.80	3.40	3.30	3.40	3.60	3.00	3.40	3.30	3.60	1.90	NA	
	SD	1.07	1.06	0.84	1.18	1.03	0.67	1.03	0.67	0.79	0.52	0.48	0.52	0.70	0.47	0.52	0.48	0.70	0.74	NA	
Mon Raccoon	Mean	3.80	4.00	3.80	3.50	4.10	3.60	3.50	3.90	3.80	3.80	3.60	3.70	3.60	3.20	3.50	3.30	3.50	2.50	NA	
	SD	1.14	1.05	0.92	1.18	0.74	1.26	1.51	0.99	1.03	1.03	1.17	0.95	0.97	1.03	0.97	0.95	0.97	0.97	NA	
Pokémon Smile	Mean	3.80	3.80	3.30	3.30	3.40	3.50	3.50	3.50	3.50	3.60	3.70	3.60	3.50	2.80	3.60	3.20	3.60	1.90	NA	
	SD	1.14	1.03	0.95	0.95	0.84	1.08	0.97	1.08	0.85	0.70	0.95	0.84	0.97	1.14	0.70	1.14	1.17	0.88	NA	

App Name	Data	Section E				Mobile app specificities					
		Item 20	Item 21	Item 22	Item 23	Awareness	Knowledge	Attitudes	Intention to change	Help seeking	Behavior change
<i>Apprendre avec Ben le Koala</i>	Mean	2.80	2.60	1.80	3.10	3.10	3.10	3.00	2.90	3.20	3.10
	SD	1.03	1.17	1.03	0.88	1.10	0.88	0.94	0.99	1.03	0.88
<i>Bonne nuit Caillou</i>	Mean	3.60	3.30	2.40	3.70	3.80	3.70	3.80	3.80	3.60	3.80
	SD	1.17	1.16	1.65	0.82	0.92	0.95	0.79	0.79	0.97	0.79
<i>Brosse à dents</i>	Mean	2.60	2.40	1.40	2.90	3.30	3.10	2.80	3.00	2.70	3.20
	SD	1.07	1.17	0.84	1.10	1.16	1.29	1.14	1.15	1.06	1.14
Brush DJ	Mean	2.30	2.00	1.20	2.40	2.60	2.80	2.80	2.70	2.60	3.00
	SD	1.25	1.15	0.63	0.70	0.97	1.14	0.92	1.06	0.70	0.82
Brush jam	Mean	2.60	2.30	1.60	2.70	2.70	2.90	2.90	2.80	2.70	2.70
	SD	1.07	1.34	0.97	0.95	0.67	0.74	0.74	0.63	0.67	0.67
BrushYourTeeth	Mean	2.40	2.70	1.60	2.70	2.60	2.40	2.60	2.80	2.50	2.60
	SD	1.26	1.34	0.97	1.16	1.07	0.97	1.07	1.23	0.97	1.17
Brushing Hero	Mean	1.50	1.60	1.00	2.30	2.40	2.50	2.40	2.30	2.40	2.50
	SD	0.71	1.07	0.00	1.16	0.84	0.85	0.84	0.82	0.84	1.08
Brushing time	Mean	1.50	1.50	1.20	1.80	2.00	1.80	1.80	2.00	2.10	2.00
	SD	0.85	0.85	0.63	0.79	1.05	0.79	0.79	1.05	0.88	0.94
Chomper Chums	Mean	2.80	2.70	1.60	3.20	3.40	3.40	3.20	3.20	3.00	3.40
	SD	1.03	1.49	0.97	1.03	0.84	0.70	0.63	0.63	0.67	0.70
<i>De belles dents</i>	Mean	1.60	1.70	1.40	2.00	2.20	2.50	2.30	2.30	1.70	2.40
	SD	0.70	0.95	0.84	0.94	0.79	0.85	0.67	0.67	0.82	0.97
Disney magic Timer by Oral-B	Mean	2.80	3.00	1.80	3.40	3.30	3.10	3.40	3.30	3.10	3.30
	SD	1.03	1.56	1.03	1.17	1.16	1.10	1.26	1.25	0.99	1.16
Happy kids Timer – Matin	Mean	2.30	2.20	1.80	2.70	2.70	2.20	2.70	2.80	2.30	2.40
	SD	1.25	1.23	1.03	1.06	0.82	0.79	1.06	0.79	0.67	0.84
<i>Mimizaur se brosse les dents</i>	Mean	3.00	2.80	2.00	3.10	3.30	3.20	3.20	3.40	3.20	3.30
	SD	1.25	1.23	1.41	0.99	0.67	0.79	0.63	0.84	0.79	0.67
Mon Raccoon	Mean	3.00	2.90	2.00	3.60	3.60	3.60	3.60	3.60	3.60	3.60
	SD	1.33	1.45	1.41	1.26	1.17	1.17	1.17	1.17	1.07	1.17
Pokémon Smile	Mean	2.50	2.60	2.00	3.60	3.30	3.30	3.40	3.40	3.10	3.40
	SD	1.27	1.35	1.41	0.84	1.16	1.06	1.26	1.26	0.74	1.26