HAL open science

Antibiothérapies des maladies parodontales

Stéphanie Taille

To cite this version:

Stéphanie Taille. Antibiothérapies des maladies parodontales. Sciences du Vivant [q-bio]. 2009. hal-01731688

HAL Id: hal-01731688

https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01731688v1

Submitted on 14 Mar 2018

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.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

T/OD/N/2009/25027

ACADEMIE DE NANCY-METZ

UNIVERSITE HENRI POINCARE-NANCY 1
FACULTE D'ONDONTOLOGIE

Année 2009 N° 3200

BIBLIOTHEQUE PHARMACIE ODONTOLOGIE NANCY

THESE

pour le

DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

par

Stéphanie TAILLE

Née le 15 octobre 1982 à Thionville (57)

ANTIBIOTHERAPIES DES MALADIES PARODONTALES

Présentée et soutenue publiquement
le 24 février 2009

Examinateurs de la Thèse :

Monsieur P. AMBROSINI	Professeur des Universités	Président
Monsieur N. MILLER	Maître de Conférences	Juge
Madame C. BISSON-BOUTELLIER	Maître de Conférences	Juge
Madame M. BACHERT	Assistant Hospitalier Universitaire	Juge

BU PHARMA-ODONTOL
D 104 079360 5

T/OD/N/2009/2502D

ACADEMIE DE NANCY-METZ

UNIVERSITE HENRI POINCARE-NANCY 1
FACULTE D'ONDONTOLOGIE

Année 2009 N° 3200

THESE

pour le

DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

par

Stéphanie TAILLE

Née le 15 octobre 1982 à Thionville (57)

ANTIBIOTHERAPIES DES MALADIES PARODONTALES

Présentée et soutenue publiquement
le 24 février 2009

Examinateurs de la Thèse :

Monsieur P. AMBROSINI	Professeur des Universités	Président
Monsieur N. MILLER	Maître de Conférences	Juge
Madame C. BISSON-BOUTELLIER	Maître de Conférences	Juge
Madame M. BACHERT	Assistant Hospitalier Universitaire	Juge

Nancy-Université

Faculté d'Odontologie

Président : Professeur J.P. FINANCE

Doyen : Docteur Pierre BRAVETTI

Vice-Doyens : Pr. Pascal AMBROSINI - Dr. Jean-Marc MARTRETTE

Membres Honoraires : Pr. F. ABT - Dr. L. BABEL - Pr. S. DURIVAUX - Pr. G. JACQUART - Pr. D. ROZENCWEIG - Pr. M. VIVIER

Doyen Honoraire : Pr. J. VADOT

Sous-section 56-01	Mme	DROZ Dominique (Desprez)		Maître de Conférences
Odontologie pédiatrique	M.	PREVOST Jacques		Maître de Conférences
	M.	BOCQUEL Julien		Assistant
	Mlle	PHULPIN Bérengère		Assistant
	M.	SABATIER Antoine		Assistant
Sous-section 56-02	Mme	FILLEUL Marie Pierryle		Professeur des Universités*
Orthopédie Dento-Faciale	M.	BOLENDER Yves		Maître de Conférences
	Mlle	PY Catherine		Assistant
	M.	REDON Nicolas		Assistant
Sous-section 56-03	M.	...		Maître de Conférences*
Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie légale	M.	CELEBI Sahhüseyin		Assistant
	Mme	JANTZEN-OSSOLA Caroline		Assistant
Sous-section 57-01	M.	AMBROSINI Pascal		Professeur des Universités*
Parodontologie	Mme	BOUTELLIEZ Catherine (Bisson)		Maître de Conférences
	M.	MILLER Neal		Maître de Conférences
	M.	PENAUD Jacques		Maître de Conférences
	M.	...		Maître de Conférences
	Mme	BACHERT Martine		Assistant
	M.	GALLINA Sébastien		Assistant
Sous-section 57-02	M.	BRAVETTI Pierre		Maître de Conférences
Chirurgie Buccale, Pathologie et Thérapeutique	M.	ARTIS Jean-Paul		Professeur 1er grade*
Anesthésiologie et Réanimation	M.	VIENNET Daniel		Maître de Conférences
	M.	WANG Christian		Maître de Conférences*
	M.	BALLY Julien		Assistant (ex 58-01)
	Mlle	LE Audrey		Assistant
	Mlle	SOURDOT Alexandra		Assistante
Sous-section 57-03	M.	WESTPHAL Alain		Maître de Conférences*
Sciences Biologiques (Biochimie, Immunologie, Histologie, Embryologie,	M.	MARTRETTE Jean-Marc		Maître de Conférences*
Génétique, Anatomie pathologique, Bactériologie, Pharmacologie)	Mlle	ERBRECH Aude		Assistante Associée au 01/10/2007
Sous-section 58-01	M.	ENGELS-DEUTSCH Marc		Maître de Conférences
Odontologie Conservatrice,	M.	AMORY Christophe		Maître de Conférences
Endodontie	M.	MORTIER Eric		Maître de Conférences
	M.	HESS Stéphan		Assistant
	M.	...		Assistant
Sous-section 58-02	M.	SCHOUVER Jacques		Maître de Conférences
Prothèses (Prothèse conjointe, Prothèse adjointe partielle,	M.	LOUIS Jean-Paul		Professeur des Universités*
Prothèse complète, Prothèse maxillo-faciale)	M.	ARCHIEN Claude		Maître de Conférences*
	M.	BARONE Serge		Assistant
	Mlle	BEMER Julie		Assistante
	M.	DE MARCH Pascal		Assistant
	M.	SIMON Franck		Assistant
	M.	...		Assistant
Sous-section 58-03	Mlle	STRAZIELLE Catherine		Professeur des Universités*
Sciences Anatomiques et Physiologiques	M.	SALOMON Jean-Pierre		Maître de Conférences
Occlusodontiques, Biomatériaux, Biophysique, Radiologie	Mme	HOUSSIN Rozat (Jazi)		Assistante Associée au 01/01/2007

souligné : *responsable de la sous-section* *temps plein

Mis à jour le 01.11.2008

Par délibération en date du 11 décembre 1972,
la Faculté de Chirurgie Dentaire a arrêté que
les opinions émises dans les dissertations
qui lui seront présentées
doivent être considérées comme propres à
leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner
aucune approbation ni improbation.

Remerciements

A notre directeur de thèse et président du jury,

Monsieur le Professeur Pascal AMBROSINI

Docteur en Chirurgie Dentaire
Docteur de l'Université Henri Poincaré, Nancy-I
Vice-Doyen au budget et aux affaires hospitalières
Habilité à diriger des Recherches
Professeur des Universités
Responsable de Sous-section : Parodontologie

Nous apprécions l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de diriger ce travail.

Vous avez suscité en nous l'envie d'approfondir le sujet abordé dans ce travail et nous vous remercions pour votre disponibilité, votre bienveillance et vos conseils au cours de son élaboration.

Veuillez trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre estime.

A notre juge,

Monsieur le Docteur Neal MILLER

Docteur en Chirurgie Dentaire
Docteur en Sciences Odontologiques
Docteur d'Etat en Odontologie
Maître de Conférences des Universités
Sous-section : Parodontologie

Nous vous remercions d'avoir eu la gentillesse d'accepter de juger cette thèse.

Nous sommes heureuse d'avoir pu bénéficier de votre enseignement théorique et clinique. Nous garderons en mémoire votre disponibilité et votre pédagogie, que nous avons appréciées pendant ces années.

Veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre reconnaissance et de notre profonde considération.

A notre juge,

Madame le Docteur Catherine BISSON-BOUTELLIEZ

Docteur en Chirurgie Dentaire
Maître de Conférences des Universités
Sous-section : Parodontologie

Vous nous avez fait l'honneur de bien vouloir prendre part à notre jury.

Nous avons été très touchée que vous ayez aussi spontanément accepté de nous accueillir, régulièrement pendant toute une année, à vos côtés lors de votre travail au cabinet. Nous vous remercions pour nous avoir servi d'exemple, pour vos précieux conseils et pour avoir partagé votre expérience clinique et théorique.

Nous vous sommes reconnaissantes d'avoir consacré du temps aux corrections de ce travail.

Veuillez trouver ici le témoignage de notre estime et de notre sincère reconnaissance.

A notre juge,

Madame le Docteur Martine BACHERT

Docteur en Chirurgie Dentaire
Assistant hospitalier universitaire
Sous-section : Parodontologie

Nous vous sommes reconnaissante d'avoir accepté de prendre part au jury de cette thèse.

Nous vous remercions pour la qualité de votre enseignement et l'intérêt que vous portez aux étudiants. Nous avons apprécié votre dévouement, votre sympathie et votre pédagogie.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer toute notre estime et notre plus respectueux attachement.

A ma mère, pour ton aide et tes encouragements,
A mon père, pour ton soutien et ta collaboration,

Vous qui êtes toujours là pour moi, que ce travail soit le témoignage de mon amour et de ma gratitude.

A Marilène, dont je suis fière d'être la grande soeur, pour l'affection et la complicité qui nous unissent.

A Nicolas, la source de mon bonheur et ma plus grande motivation, merci pour ta patience et ton implication, tu as tout mon amour. Merci à ta famille pour leur bienveillance et leur sympathie.

A mes grands-parents et à toute ma famille.

A ma marraine, Elisabeth, qui m'a donné l'envie de suivre son exemple et d'exercer ce métier. Merci de la confiance que tu m'as témoignée en me permettant de te remplacer. Merci encore pour tout le reste. Sois assurée de toute mon affection.
Une pensée à Carole et Katia, avec qui j'ai vraiment apprécié de travailler, de même qu'avec Marie avec qui je partage plus encore.

Au Docteur Hervé VITTE, merci pour la sympathie et la confiance que vous m'avez témoignées en m'offrant ma première collaboration. J'ai beaucoup apprécié les deux années que j'ai passé à travailler avec vous et avec nos prothésistes ; j'ai également trouvé très agréable, l'ambiance au sein du cabinet et les relations que j'ai eues avec l'ensemble de l'équipe qui vous entoure. Merci également pour vos conseils avisés. Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon amitié.
A Catherine, j'ai beaucoup appris à vos côtés et je garde un excellent souvenir de ces moments passés ensemble au cabinet,
A Lydia, qui m'a été si précieuse, tu as toute mon amitié,
A Adeline et Kheira, vous avez toute ma sympathie.

Au Docteur Jean-Louis THIBAULT pour la confiance que tu m'as accordée d'emblée, je suis ravie que tu me fasses bénéficier de tes conseils et de ton expérience. A Claude, je suis

heureuse de travailler à tes côtés, votre sympathie à tous les deux me laisse augurer le meilleur pour l'avenir.

A l'ensemble des enseignants du CAV et du service d'odontologie de Thionville, pour la qualité de leur enseignement et les relations excellentes que j'ai entretenues avec eux.

A mes amis.

ANTIBIOTHERAPIES
DES MALADIES PARODONTALES

Sommaire

Introduction **3**

1ère partie **4**

Le facteur bactérien dans les maladies parodontales **4**

I. Les maladies parodontales. 4
A. Définitions. 4
1. Les gingivites. 4
2. Les parodontites. 4
B. Classification des maladies parodontales. 5
1. Les gingivites. 7
2. La parodontite chronique. 8
3. Les parodontites agressives. 9
4. Les parodontites associées à des maladies systémiques. 9
5. Les maladies parodontales ulcéro-nécrotiques. 10
6. L'abcès parodontal. 11
C. Etiologies des maladies parodontales. 12
1. Origine multifactorielle. 12
2. Etiologie bactérienne. 13
3. Les autres facteurs étiologiques. 25

II. Bactériologie des maladies parodontales. 27
A. La flore du sillon ginvivo-dentaire sain. 27
B. Les flores pathogènes. 28
1. Gingivite. 28
2. Parodontite chronique. 29
3. Parodontites agressives localisées (PAL). 29
4. Parodontite agressive généralisée (PAG). 30
5. Gingivite et parodontite ulcéro-nécrotique. 30
6. L'abcès parodontal. 30

III. Identification des pathogènes parodontaux en pratique courante. 32
A. Diagnostic clinique. 32
B. Diagnostic microbiologique. 32
1. Les tests. 32
2. Les modalités du prélèvement microbiologique. 41
3. Utilisation en pratique courante. 43

2ème partie **49**

Les antibiotiques en parodontologie **49**

I. Généralités sur les antibiotiques. 49
A. Définitions. 49
1. Définition d'antibiotique. 49
2. Classifications des antibiotiques. 49
3. Caractéristiques d'un antibiotique. 51
4. Critères de sélection d'un antibiotique. 56
B. Antibiotiques recommandés par l'AFSSAPS. 60

II. Les molécules utilisées en parodontologie. 61
A. Les pénicillines. 61

B. Les tétracyclines. 64
C. Les macrolides. 66
D. Les lincosanides. 68
E. Les nitro-imidazolés. 70

III. Les enjeux de la prescription antibiotique 72
A. Indications pour les antibiothérapies. 72
B. Les recommandations de l'AFSSAPS. 72
1. Antibiothérapie des maladies parodontales. 72
2. Antibiothérapie prophylactique. 74
C. Les résistances. 74
1. Mécanismes biochimiques de résistance. 75
2. Mécanismes génétiques de la résistance acquise et conséquences sur la diffusion de la résistance. 75
3. Rôle des antibiotiques dans les résistances acquises. 77
D. Les résistances liées à l'organisation en biofilm. 78
1. Mécanismes de résistance au sein du biofilm. 78
2. Conséquences sur le traitement antibiotique des maladies parodontales. 79

3ème partie 80

Intérêt de l'antibiothérapie en parodontie 80

I. Antibiothérapies systémiques. 80
A. Indications. 80
1. Intérêt de l'antibiothérapie systémique dans le traitement des parodontites. 80
2. Arguments pour l'emploi d'une association. 81
3. Avantages de l'antibiothérapie systémique. 82
B. Effet clinique et microbiologique. 82
1. Les tétracyclines. 82
2. Le métronidazole. 85
3. La clindamycine. 87
4. L'amoxicilline. 88
5. L' azithromycine. 89
6. L'amoxicilline et l'acide clavulanique. 89
7. L'amoxicilline et le métronidazole. 90
8. Le métronidazole et la ciprofloxacine. 92
9. L'amoxicilline, l'acide clavulanique et le métronidazole. 93
C. Recommandations. 94

II. Antibiothérapies locales. 96
A. Indications. 96
B. Efficacité clinique et microbiologique. 98
1. La doxycycline et la tétracycline. 98
2. Le métronidazole. 99
C. Recommandations. 100

Conclusion 102

Bibliographie 104

Table des matières 121

Introduction

Les maladies parodontales représentent 30 à 40 % des les causes d'extraction dentaire. Leur forte incidence dans la population et l'importance des séquelles qu'elles provoquent, font qu'elles occupent une place importante dans l'activité du praticien. L'origine infectieuse des inflammations rencontrées chez les patients atteints, oblige le thérapeute à éradiquer les bactéries pathogènes responsables. Si le traitement de base des parodontites est le traitement mécanique, il est parfois nécessaire de recourir à une antibiothérapie pour arriver aux résultats escomptés. Le but de cette thèse est de définir le cadre de l'utilisation des antibiotiques et de déterminer leur place dans le traitement parodontal.

La première partie traite de l'aspect bactériologique des maladies parodontales. Il est nécessaire de détailler l'importance de ce facteur dans l'étiologie de la maladie et de préciser quels sont les agents pathogènes responsables, ainsi que les moyens dont nous disposons pour les identifier en pratique courante.

La deuxième partie a pour sujet les antibiotiques utilisés en parodontologie. Il s'agit d'en faire la présentation, de savoir comment les choisir et de connaître leurs principes d'utilisation pour en faire un usage adéquat.

La troisième partie fait le bilan de l'apport clinique et microbiologique des antibiotiques dans le traitement des parodontites, au travers des différentes études qui ont été menées. Ces éléments permettent enfin de conclure sur les recommandations concernant l'antibiothérapie systémique et locale en parodontologie.

1ère partie

Le facteur bactérien dans les maladies parodontales

I. Les maladies parodontales.

Avant de s'intéresser au rôle et à la nature des bactéries en cause dans les maladies parodontales, rappelons brièvement leur définition.

A. Définitions.

Les maladies parodontales ou parodontopathies sont des « maladies infectieuses multifactorielles » (ANAES, 2002) se manifestant par l'inflammation du parodonte qui constitue le tissu de soutient de la dent. Elles forment un ensemble de pathologies qui aboutissent à la destruction du parodonte. Elles interviennent pour 30 à 40 % dans les causes d'extraction dentaire (INSERM, 1999).

Il existe deux stades de maladies parodontales : les gingivites et les parodontites.

1. Les gingivites.

Les gingivites prennent la forme de lésions gingivales réversibles sans séquelles, qui atteignent uniquement la gencive marginale. Celle-ci présente des signes d'inflammation que sont rougeur, oedème, hypertrophie ou hyperplasie, saignement spontané ou provoqué par le sondage, mais on ne constate pas de perte d'attache. Aucune atteinte des tissus osseux sous-jacents n'intervient dans le cas des gingivites. Elles sont le point de départ des parodontites, même si elles n'évoluent pas toujours en ce sens (INSERM, 1999).

2. Les parodontites.

Les parodontites débutent dès la perte d'attache (signe pathognomonique). Elles sont caractérisées par une inflammation gingivale, la formation de poches parodontales par une destruction de l'attache épithéliale, une inflammation et une destruction de l'os alvéolaire ainsi

que du desmodonte. Les dommages sont irréversibles en l'absence de traitement. Il en existe plusieurs types caractérisés par l'importance de l'atteinte, la vitesse de progression, la localisation et la composition de la flore sous-gingivale (INSERM, 1999).

B. Classification des maladies parodontales.

La classification de l'Académie Américaine de Parodontologie constitue la référence la plus communément utilisée en parodontologie. L'ANAES en propose une traduction présentée dans le tableau 1.

I MALADIE GINGIVALE

A-maladie gingivale induite par la plaque

1 gingivite associée avec la plaque uniquement

a) sans facteurs locaux

b) avec facteurs locaux (voir VIII A)

2 maladie gingivale associée à des facteurs systémiques

a) Associée à des modifications endocriniennes

1) gingivite de la puberté
2) gingivite associée aux cycles menstruels
3) gingivite au cours de la grossesse

gingivite, granulome pyogénique

4) gingivites et diabète sucré

b) Associée à un trouble de la crase sanguine :

leucémie, autres troubles

3 maladie gingivale et médicaments

1) hypertrophie gingivale induite par les médicaments

2) gingivite aggravée par les médicaments :

contraceptifs oraux et gingivite, autres médicaments

4 gingivites et malnutritions

a) gingivite et carence en acide ascorbique

b) autres

B-lésion gingivale non induite par la plaque

1 pathologie gingivale liée à une bactérie spécifique

Neisseria gonorrhea, Treponema pallidum, Streptocoques

2 maladie gingivale d'origine virale

a) infections à herpes virus

gingivostomatite lors de la primo -infection à herpes virus, herpes buccal récidivant, varicelle -zona

b) autres

3 maladie gingivale d'origine fungique

a) infection à candida : candidose gingivale généralisée

b) érythème gingival linéaire

c) histoplasmose

d) autres

4 lésions gingivales d'origine génétique

a) gingivite au cours des fibromatoses

b) autres

5 gingivites au cours de manifestations générales

a) atteintes cutanéo-muqueuses

1) lichen plan
2) pemphigoïde
3) pemphigus vulgaire
4) érythème polymorphe
5) lupus érythémateux
6) induites par des médicaments
7) autres

b) réactions allergiques

1) aux matériaux d'obturations dentaires :
mercure nickel acrylique et autres

2) réactions allergiques attribuées à :
pâtes dentifrices, bain de bouche, additif contenu dans les chewing-gums, additifs présents dans les aliments

3) autres

6 lésions traumatiques (factices, iatrogènes, accidentelles)

chimique, physique, thermique

7 réactions auto-immunes

8 non spécifiques

II PARODONTITES CHRONIQUES

A localisées, B généralisées

III PARODONTITES AGRESSIVES

A localisées, B généralisées

IV PARODONTITES MANIFESTATIONS D'UNE MALADIE GENERALE

A-associées à une hémopathie

neutropénie acquise, leucémie, autres

B-associées à une anomalie génétique

1) neutropénie familiale cyclique
2) syndrome de Down
3) syndrome de déficience d'adhésion des leucocytes
4) syndrome de Papillon-Lefèvre
5) syndrome de Chediak-Higashi
6) hystiocytose
7) maladie du stockage du glycogène
8) agranulocytose de l'enfant
9) syndrome de Cohen
10) syndrome de Ehlers-Danlos (types IV et VIII)
11) hypophosphatasie
12) autres

C-non spécifiées

V PARODONTOPATHIES ULCERO-NECROTIQUES

gingivite ulcéro-nécrotique, parodontite ulcéro-nécrotique

VI ABCES PARODONTAL

abcès gingival, abcès parodontal, abcès péricoronaire

VII PARODONTITE ASSOCIEE A UNE PATHOLOGIE ENDODONTIQUE

lésions combinées endo-parodontales

VIII ANOMALIES BUCCO-DENTAIRES ACQUISES OU CONGENITALES EN RAPPORT AVEC LES PARODONTOPATHIES

A-facteurs locaux liés à la dent prédisposant aux gingivites ou aux parodontites induites par la plaque

facteur lié à l'anatomie de la dent, obturation et restauration dentaire, fractures des racines, résorptions cervicales et fissures du cément

B-malformation muco-gingivale au voisinage des dents

1) récessions gingivales au niveau des surfaces linguales ou vestibulaires, interproximales
2) défaut de kératinisation de la gencive
3) réduction de la profondeur du vestibule
4) frein aberrant, anomalie de l'insertion musculaire
5) excès de gencive : pseudo-poche, gencive marginale inconsistante, excès de gencive visible, hypertrophie gingivale

6) anomalie de la coloration

C-malformation mucogingivale et édentation

1) déficit horizontal ou vertical de la crête alvéolaire
2) déficit de kératinisation de la gencive
3) hypertrophie gingivale
4) frein aberrant, anomalie de l'insertion musculaire
5) réduction de la profondeur du vestibule
6) anomalie de la coloration

D-traumatisme occlusal : occlusal primaire, secondaire

Tableau 1 : Classification des maladies parodontales (ANAES, 2002).

1. Les gingivites.

Photographie 1 : patient présentant une gingivite (Kinane DF, 2001).

On distingue les gingivites induites par la plaque pour lesquelles la plaque bactérienne reste l'élément majeur en cause. La classification souligne, par le biais de leur distinction, l'existence de formes dans lesquelles des facteurs hormonaux, médicamenteux ou des maladies systémiques vont revêtir une importance particulière (INSERM, 1999).

Les gingivites non induites par la plaque regroupent un ensemble d'affections gingivales hétérogènes classées en fonction de leur étiologie.

Les gingivites au sens strict du terme sont les maladies gingivales associées uniquement à la plaque bactérienne, sans facteurs modifiants (Boschin F, Boutigny H et coll., 2004).

2. La parodontite chronique.

Photographie 2 : parodontite chronique associée à un manque d'hygiène orale (Armitage GC, 2004).

Pour ce type de parodontite, la perte d'attache et l'alvéolyse à prédominance horizontale sont progressives et font généralement suite à une longue période de gingivite. L'importance de la destruction parodontale est en rapport avec celle des dépôts bactériens et peut être aggravée par des facteurs de risque locaux et généraux. On retrouve des poches parodontales et une inflammation gingivale associées ou non à des récessions. On note l'alternance de phases de destruction rapide ou lente, et de phases de stabilité. Elles peuvent apparaître dès l'adolescence même si elles débutent en général à l'age adulte. Avec moins de 30% de sites atteints, la parodontite chronique sera localisée. Elle sera généralisée si plus de 30% de sites sont concernés. La sévérité est fonction de la perte d'attache : qualifiée de légère de 1 à 2 mm, modérée de 3 à 4 mm, sévère 5 mm (Barbieri B, Dridi M et coll., 2006).

La parodontite chronique était anciennement appelée parodontite de l'adulte.

3. Les parodontites agressives.

Photographie 3 : parodontite agressive généralisée chez un adolescent de 15 ans en bonne santé (Armitage GC, 2004).

Elles touchent des personnes de tous ages mais débutent généralement à l'adolescence ou chez le jeune adulte. Le sujet est le plus souvent en bonne santé, mais présente une prédisposition familiale et/ou une susceptibilité individuelle. La perte d'attache et l'alvéolyse évoluent rapidement et sont aggravées par des facteurs de risque locaux et environnementaux. On note l'absence de corrélation entre la quantité de plaque et l'importance de la destruction conjonctive et osseuse. L'alvéolyse est accentuée par des lésions angulaires dans les secteurs incisifs et au niveau des 1ères molaires le plus souvent, surtout lorsqu'elles touchent des enfants. On retrouve la classification en fonction de l'étendue (localisée ou généralisée) et de la gravité (superficielle, modérée ou sévère).

Elles regroupent les anciennes appellations de parodontite précoce, prépubertaire, juvénile et parodontite à progression rapide (Barbieri B, Dridi M et coll., 2006 ; INSERM, 1999).

4. Les parodontites associées à des maladies systémiques.

Associées à une maladie hématologique, associées à une maladie génétique... . Les maladies parodontales peuvent être une manifestation fréquente de certaines maladies systémiques (Armitage GC, 1999).

5. Les maladies parodontales ulcéro-nécrotiques.

Photographie 4 : nécrose des papilles interdentaires caractéristique des maladies parodontales ulcéro-nécrosantes (Pihlstrom BL, 2001).

La gingivite ulcéronécrosante (GUN) est caractérisée par une nécrose tissulaire, les papilles ulcérées sont décapitées, hémorragiques et très douloureuses. Elle peut être accompagnée d'une adénopathie et de signes généraux comme l'hyperthermie.

Dans le cas de la parodontite ulcéronécrosante (PUN), les tissus gingivaux interproximaux se nécrosent et on observe une atteint concomitante des tissus parodontaux profonds, avec une atteinte du ligament parodontal créant une perte d'attache et une fonte de l'os alvéolaire. Elle est souvent associée à une atteinte systémique majeure entraînant une immunodépression (Duyninh T, Jame O et coll., 2005).

6. L'abcès parodontal.

Photographie 5 : abcès parodontal entre les 2ème et 3ème molaires maxillaires dans un contexte de parodontite chronique non traitée (Armitage GC, 2004).

L'abcès parodontal, infection aiguë localisée et purulente, peut s'observer au cours d'une parodontite. Selon sa localisation il peut être gingival (atteinte de la gencive marginale et ou papille interdentaire) ou péricoronnaire (à la périphérie d'une dent au cours de son éruption). Son diagnostic et son traitement spécifique lui permettent de se distinguer au sein de la classification, sans pour autant qu'il ne constitue à lui seul une maladie parodontale (Duyninh T, Jame O et coll., 2005).

Les parodontites réfractaires ou récidivantes regroupent les cas de récidive et ceux ne répondant pas aux traitements. Elles n'ont pas été conservées dans la classification, car elles forment un groupe hétérogène et ne correspondent pas à un type particulier de maladie parodontale (Armitage GC, 1999).

C. Etiologies des maladies parodontales.

Pour pouvoir traiter les maladies parodontales efficacement, il faut s'intéresser à ce qui les cause. Il existe plusieurs facteurs à prendre en considération. C'est par l'étude de la pathogenèse des maladies parodontales que l'on comprend l'implication des différents facteurs influant sur le développement des lésions.

1. Origine multifactorielle.

Dans les maladies parodontales, les lésions sont la conséquence d'une réaction inflammatoire face à une agression bactérienne constituée par l'accumulation de plaque. Si la présence de certaines bactéries ou d'associations bactériennes est l'étiologie primaire, l'importance des destructions occasionnées est soumise à l'influence des systèmes de défense de l'hôte. Les mécanismes immunitaires mis en jeu ont un rôle protecteur de défense vis-à-vis des bactéries, mais sont aussi des facteurs indirects de destruction du parodonte. La destruction des tissus parodontaux intervient lorsque l'équilibre qui existe dans la santé parodontale est rompu. Autrement dit c'est l'ensemble des facteurs bactériens et des facteurs de défenses de l'hôte, ainsi que tous les facteurs qui vont les modifier, qui font que le parodonte présentera une atteinte ou non (Miller N, Bouteliez C et coll., 2002).

Page propose de résumer la pathogenèse des parodontites sous forme de tableau pour mieux comprendre l'influence des différents facteurs.

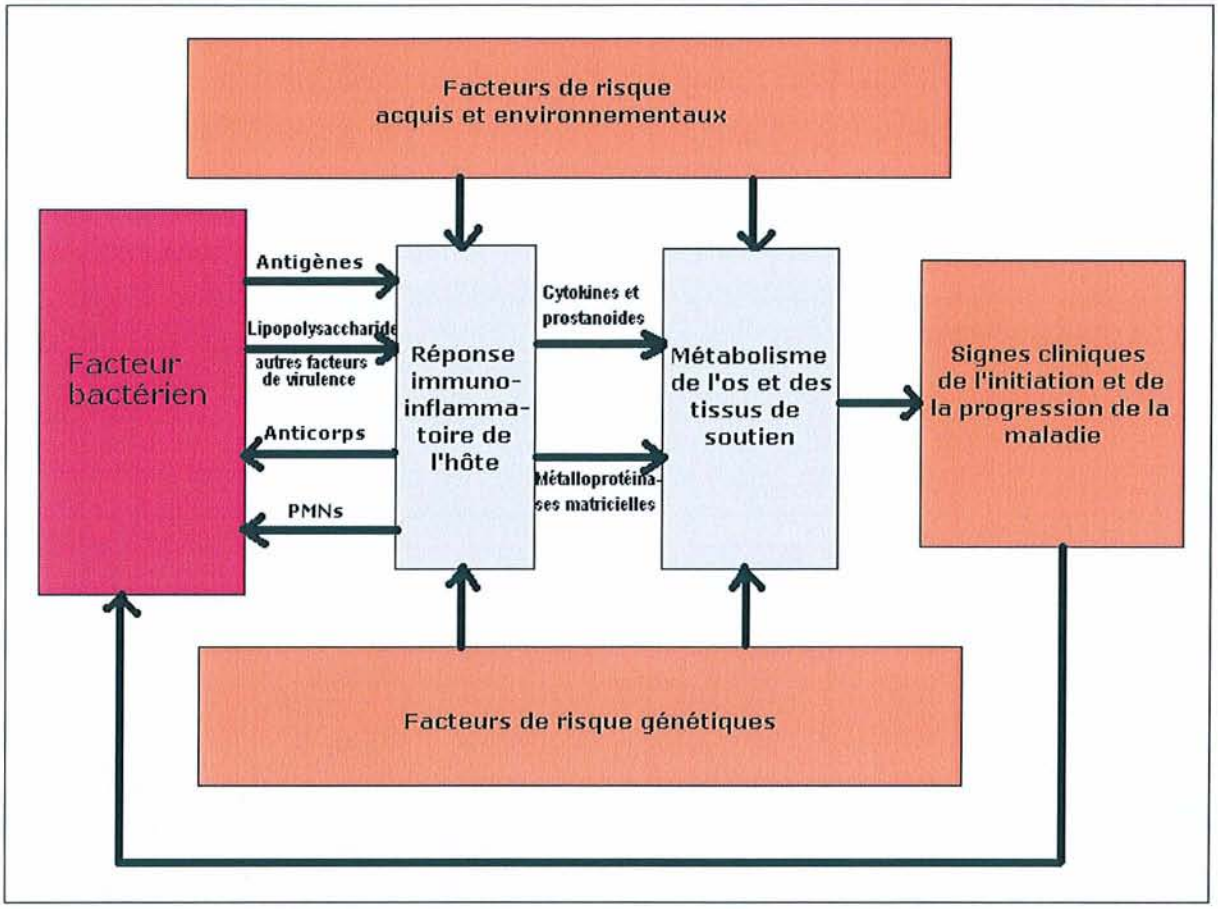


Tableau 2 : Pathogénèse des parodontites (Page RC, Kornman KS, 1997).

Il existe donc deux grands groupes de facteurs co-existants à l'origine de la maladie parodontale : les facteurs bactériens et les facteurs immunitaires.

2. Etiologie bactérienne.

La compréhension des mécanismes responsables du déclenchement des maladies parodontales montre le rôle crucial joué par les bactéries. Observons de plus près ce facteur.

a) Agent étiologique principal.

Il a tout d'abord été établi que les bactéries présentes dans la plaque dentaire ont un rôle incontournable dans la maladie parodontale. Les principaux éléments de preuve qui suivent valident l'étiologie bactérienne comme étiologie principale des maladies parodontales (Dufour T, 2005):

- s'il n'y a pas de bactérie, il n'y aura pas de développement de gingivite ou de parodontite chez l'animal (Mombelli A, 2003),

- l'accumulation de plaque bactérienne sur les dents provoque une inflammation gingivale de façon reproductible et son élimination a pour effet de supprimer tout signe d'inflammation (Löe H, Theilade E et coll., 1965; Theilade E, 1986),

- d'importants dépôts de plaque bactérienne sous-gingivale sont régulièrement associés à une atteinte localisée,

- tous les traitements parodontaux efficaces passent par une diminution de la plaque dentaire et une modification de sa composition (Haffajee AD, Cugini MA et coll., 1997; Haffajee A.D., Cugini M.A et coll., 1998),

- une hygiène orale méticuleuse, prévenant un nouveau dépôt massif de bactéries, est un facteur de succès des thérapeutiques parodontales (Mombelli A, 2003).

b) De la théorie de la plaque non-spécifique à la détermination des espèces en cause.

L'expérience de la gingivite expérimentale a désigné l'accumulation de plaque dentaire comme responsable de l'apparition de gingivite. L'idée que l'augmentation globale du nombre de bactéries était responsable des maladies parodontales, a découlé de ces travaux. Sans distinguer d'espèces pathogènes, l'ensemble de la flore était en cause dans cette théorie d'une plaque non-spécifique (Theilade E, 1986).

La poursuite dans l'étude de la composition de la flore et les progrès des méthodes de culture et d'identification microbiologique ont permis d'élaborer la théorie de la plaque spécifique qui associe certaines espèces à des formes agressives de parodontites ou à des sites touchés par des destructions plus graves. *A. actinomycetemcomitans* et *P. gingivalis* sont par exemple particulièrement associées aux poches parodontales en phase de destruction dans les parodontites agressives (Haffajee A.D., Cugini M.A et coll., 1998).

Cependant les analyses bactériologiques montrent que la détermination des espèces pathogènes des maladies parodontales ne peut suivre les mêmes critères que les infections spécifiques. En temps qu'infections polymicrobiennes, elles associent différents germes pathogènes, c'est pourquoi le cas particulier des maladies parodontales a nécessité l'adaptation des postulats de Koch à la recherche des agents pathogènes en cause (Boutigny H, Delcourt-Debruyne E, 1996):

- le postulat d'association, adapté aux maladies parodontales propose de reconnaître comme agents étiologiques les plus probables ceux qui sont retrouvés en grand nombre dans une majorité de sites malades et qui sont absents ou ne sont présents qu'en faible quantité dans les sites sains,

- en ce qui concerne l'élimination de l'agent pathogène, la rémission des signes cliniques accompagne l'éradication de l'agent étiologique suspecté,

- l'agent pathogène doit pouvoir recréer chez l'animal la même lésion,

- la réponse immunitaire cellulaire ou humorale doit être augmentée ou diminuée sous l'influence des bactéries ou de leurs composants,

- l'expression de facteurs de virulence par un pathogène doit lui donner un avantage sélectif à détruire les tissus ou à échapper aux systèmes de défense.

Ces critères sont le point de départ pour la détermination des espèces pathogènes de la flore parodontale.

c) Les pathogènes parodontaux.

A l'heure actuelle, les méthodes de microbiologie orale ne permettent toujours pas d'identifier clairement toutes les espèces bactériennes présentes dans la plaque et leur rôle dans la maladie parodontale. De nombreux écueils posent les limites de la reconnaissance des pathogènes parodontaux : la complexité des maladies parodontales dans leurs formes, la variabilité de l'activité et de la composition physico-chimique des sites, la difficulté d'obtenir un échantillon représentatif et des difficultés microbiologiques dans l'identification des espèces bactériennes, de leurs différentes souches et de leurs facteurs de virulence.

Il ne s'agit donc pas d'un recensement exhaustif des bactéries en cause dans les maladies parodontales et il est possible que l'on trouve à l'avenir de nouvelles bactéries ou des virus à l'origine des ces atteintes sévères (Nishihara T, Koseki T, 2004).

Pathogènes consensuels	Niveau de preuve			
	Elevé	Modéré	Faible	
Actinobacillus actinomycetemcomitans	*Eubacterium nodatum*	*Campylobacter rectus*	*Acinetobacter baumannii*	*Megasphaera* clone BB155
Porphyromonas gingivalis	*Fusobacterium nucleatum*	*Dialister pneumosintes*	*Bacteroides* clone AU125	*Mogibacterium timidum*
Tannerella forsythia	*Prevotella intermedia*	*Eikenella corrodens*	Clones from OP11 & TM7 phyla	*Peptostreptococcus magnus*
	Prevotella nigrescens	*Filifactor alocis*	*Cryptobacterium curtum*	*Porphyromonas endodontalis*
	Treponema denticola	*Peptostreptococcus micros*	*Defermibacteres* clones D084 & BH017	*Prevotella corporis*
		Selenomonas sp.	*Enterococcus faecalis*	*Prevotella denticola*
		'Streptococcus milleri' group	*Escherichia coli*	*Prevotella disiens*
		Treponema socranskii	*Eubacterium saphenum*	*Slackia exigua*
			Exiguobacterium aurantiacum	

Tableau 3: Les pathogènes parodontaux répertoriés en fonction du niveau de preuve de leur association avec la maladie ; Actinobacillus actinomycetemcomitans est désormais appelé Agregatibacter actinomycetemcomitan (Teles RP, Haffajee AD et coll., 2006).

d) Commensaux opportunistes et bactéries exogènes.

La bouche est un environnement sceptique où une grande variété et un grand nombre de bactéries existent sans pour autant que l'individu puisse être malade. Il existe une flore compatible avec la santé parodontale. Elle est composée de bactéries commensales (Dufour T, 2005).

Il a été montré que *A. actinomycetemcomitans* et *P. gingivalis* ne sont pas des membres normaux de la microflore parodontale. Absents ou présents en faible proportion chez le sujet sain, ils peuvent être considérés comme de vrais agents infectieux dans la cavité buccale de l'homme. A ce titre les parodontites peuvent être considérées comme des infections exogènes (Van Winkelhoff AJ, Winkel EG, 2005).

Pourtant les agents pathogènes exogènes ne sont pas les seuls en cause. Quelques fois, ce sont des bactéries commensales qui à la faveur d'un déséquilibre avec les défenses de l'hôte deviennent des pathogènes opportunistes. Les parodontites peuvent ainsi être selon les circonstances des infections commensales ou opportunistes.

Ce concept a des implications cliniques. Les pathogènes exogènes devraient être plus faciles à éliminer de la flore, ce qui devrait conduire à un résultat clinique meilleur et plus stable. Toutes les études ne sont pas unanimes quant à la nécessité d'une suppression de ces pathogènes. En effet ils ont été retrouvés chez des porteurs sains en faible quantité, certains auteurs préconisent donc que des proportions similaires à celles retrouvées chez des individus

sains soient le but à atteindre. De façon générale on va tendre à diminuer le nombre global de bactéries et le nombre des espèces pathogènes pour arriver à des niveaux proches de ceux présents chez le sujet sain et compatibles avec la santé parodontale de l'hôte (Van Winkelhoff AJ, Winkel EG, 2005).

Apport de l'analyse génétique des populations bactériennes

L'analyse génétique détaillée des bactéries en général a pu montrer la diversité existant au sein même des espèces, tant au niveau génotypique qu'au niveau des propriétés des bactéries. La plupart des gènes ayant une présence variable, codent pour des protéines améliorant la polyvalence ecologiques ou le potentiel de virulence, on comprend alors que certaines sous-epèces soient plus associées que d'autres au développement d'une maladie.Ces informations remettent en cause les fondations de l'étiologie actuellement établie des maladies parodontales.

P. gingivalis et *A. actinomycetemcomitans* ont été les seules bactéries buccales à faire l'objet d'une analyse génétique de population. Les deux bactéries ont été associées à des patients et à des sites, sains et atteints, et présentent une certaine diversité génétique au sein de l'espèce. Aucune étude n'a associé un type particulier de *P. gingivalis* à la maladie. De même aucune des différentes variantes de *A. actinomycetemcomitans* sérotype a qui est un sous-type essentiellement présent chez les Caucasiens, n'a été associée de façon particulière à la maladie. A l'inverse un clone particulier de *A. actinomycetemcomitans* sérotype b a été associé systématiquement à la une atteinte parodontale agressive. Ce clone aurait été disséminé à partir d'un foyer situé au nord et à l'ouest de l'Afrique et toucherait des descendants de ces populations sur tous les continents. La pathogènicité importante de ce JP2 clone s'explique par des modifications génétiques lui procurant des facteurs de virulence supplémentaires par rapport aux autres clones de la même espèce. La parodontite agressive pourrait en somme résulter d'une infection par le clone JP2 agissant comme un véritable pathogène exogène ou d'une infection opportuniste par une autre variété de *A. actinomycetemcomitans.*

Ces différences dans l'étiologie des parodontites agressives a des conséquences sur la manière de les prévenir et de les traiter qui ne sera pas la même en fonction du du type clonal de pathogène. Même si des études restent encore à mener dans ce domaine on peut penser qu'un traitement antibiotique adjuvant au traitement conventionnel pourrait n'être indispensable que dans des cas implicant un pathogène identifié tel que l'agressif et contagieux clone JP2 (Kilian M, Frandsen EV et coll., 2006).

e) Les complexes.

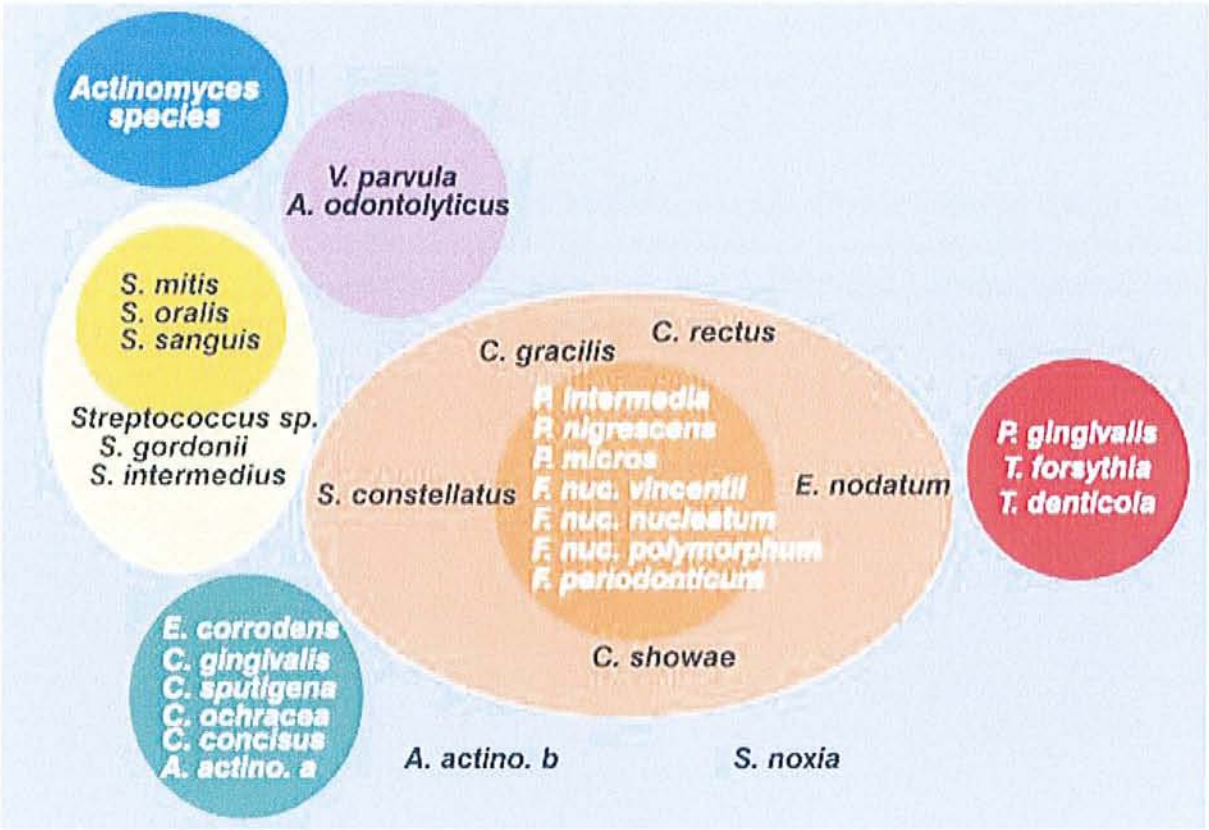


Tableau 4 : diagramme représentant les relations entre les différents complexes bactériens ; A. actino. a et b : Agregatibacter actinomycetemcomittans a et b ; A. odontolyticus : Actinomyces odontolyticus ; C. gingivalis, ochracea et sputigena : Capnocytophaga gingivalis, ochracea et sputigena ; C. gracillis, rectus et showae : Campylobacter gracillis, rectus et showae ; E. corrodens : Eikenella corrodens ; E. nodatum : Eubacterium nodatum ; F. nucl. et F. periodonticum: Fusobacterium nucleatum et Fusobacterium periodonticum; P. intermedia et nigrescens : Prevotella intermedia et nigrescens ; P. micros : Peptostreptococcus micros ; S. noxia : Selenomonas noxia ; S. mitis, sanguis, oralis, gordonii, intermedius et constellatus : Streptococcus mitis, sanguis, oralis, gordonii, intermedius et constellatus ; T. forsythia : Tanerella Forsythensis ; T. denticola : Treponema denticola ; V. parvula : Veillonella parvula ; (Socransky SS, Haffajee AD, 2005).

Cette théorie fait suite à une étude portant sur un large panel de patients sains ou présentant une perte d'attache, à l'exception de ceux présentant une forme agressive de parodontite (Socransky S.S., Haffajee A.D, 1998 ; Teles RP, Haffajee AD, 2006). La recherche d'une quarantaine d'espèces bactériennes déterminées et quantifiées dans plus de

13000 prélèvements de plaque sous-gingivale chez ces patients, a permis la mise en évidence de 5 complexes qui sont des groupes de bactéries associées entre elles. Une couleur leur a été attribuée et certains d'entre eux sont plus particulièrement associés avec les lésions parodontales.

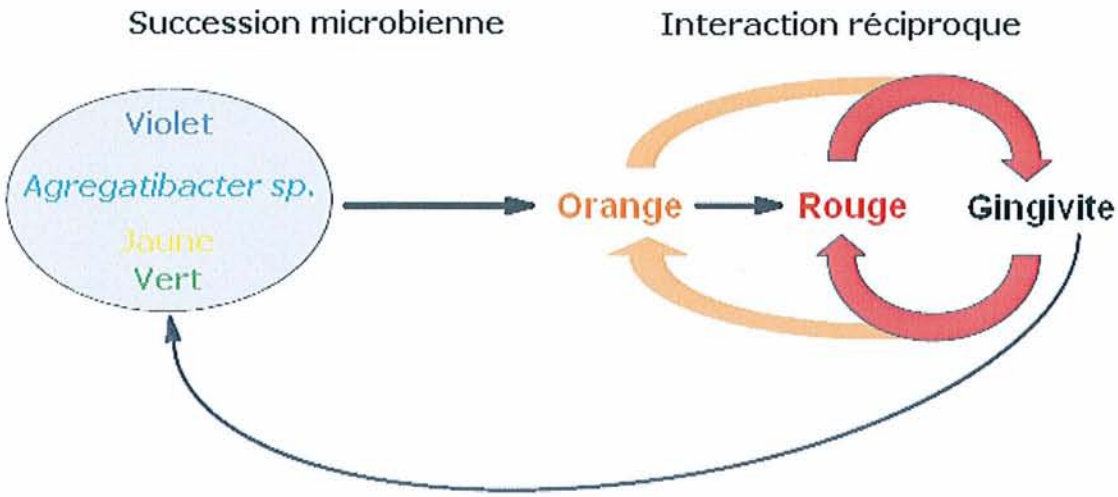


Tableau 5: Schéma de la succession microbienne des différents complexes (Socransky SS, Haffajee AD, 2005).

La succession des différents complexes au sein de la plaque sous-gingivale a été exposée et suit les règles de développement d'un biofilm dans un écosystème qui est celui de la poche parodontale. Les colonisateurs primaires font partie des complexes jaune vert et violet, auxquels il faut ajouter les espèces du genre *Actinomyces*. A la suite, les premiers résidents favorisent l'installation de nouvelles espèces par l'altération de leur environnement par les complexes orange et rouge. L'importance croissante des bactéries appartenant à ces complexes serait à l'origine de l'apparition de l'état pathologique commençant par la gingivite. C'est ensuite la gingivite qui entretient la prolifération des espèces des complexes rouge et orange mais aussi certainement des colonisateurs primaires.

En vue de la prévention ou du traitement des maladies parodontales, il est nécessaire de rompre le cycle (schéma). C'est possible par l'élimination de la plaque dentaire, l'élimination des bactéries des complexes rouge et orange ou par une action sur la gingivite elle-même. D'autres types de thérapies sont à l'horizon, telles que des vaccins contre les agents pathogènes oraux et la mise en place d'une thérapie au cours de laquelle il s'agit d'introduire une espèce dans le biofilm en vue de contrôler des micro-organismes potentiellement pathogènes. Ces deux approches ne seront pas examinées plus avant, bien que

leur ajout à l'arsenal thérapeutique soit certainement bienvenu (Socransky SS, Haffajee AD, 1998 ; Teles RP, Haffajee AD, 2006).

Chez les sujets sains, les proportions entre les espèces de la plaque supra- et sous-gingivale ne sont pas significativement différentes, on remarque une proportion plus importante d'*Actinomyces sp.* et de *S. sanguis* dans les sites supra-gingivaux, et une plus grande proportion des espèces du complexe orange dans les sites sous-gingivaux. Chez les sujets atteints de parodontite, la proportion des complexes orange et rouge augmente nettement dans la flore sous-gingivale des sites sains chez les sujets atteints.

Parmi eux certains complexes se distinguent par leur affinité avec la sévérité de la parodontite. Le complexe orange va de paire avec la profondeur du sondage, mais plus encore le complexe rouge dont les membres (*P. gingivalis* et *T. denticola* et *T. forsythensis*) retrouvés par paire au moins sont particulièrement associés aux poches les plus profondes. La perte d'attache dans les poches les plus profondes serait associée à la présence de certaines espèces du complexe rouge. Le complexe orange comprend *Fusobactérium sp.*, *P. micros*, *P. nigrescens*, *P. intermedia*, *C. gracilis*, *C. rectus*, *C. showae*, *E. nodatum* et *S. constellatus*. Certaines sont parodontopathogènes et également retrouvées dans les sites les plus profonds comme les bactéries du complexe rouge. La plupart du temps les espèces du complexe rouge sont associées avec celles du complexe orange et non celles d'un autre complexe (Charon J, Mouton C, 2003 ; Socransky SS, Haffajee AD, 1999 et 2002).

Les complexes violet, *A. odontolycus, V. parvula* et jaune, *S. gordonii, intermedius, mitis* et *sanguis* correspondent aux espèces pionnières et constituent initialement le biofilm. Le complexe vert comprend des bactéries de type *A. actinomycetemcomitans* sérotype a, *C. concisus*, *C. gingivalis*, *C. ochracea*, *C. sputigena* et *E. corrodens*. Les complexes jaune et vert sont préférentiellement associés entre eux. Trois espèces se retrouvent en dehors de tout complexe : *A. actinomycetemcomitans* (sérotype b), *S. noxia* et *Actinomyces naeslundii (A. naeslundii)*. Les bactéries des complexes jaune et violet sont des espèces pionnières ou colonisatrices primaires. Les bactéries du complexe violet et celles du complexe vert se retrouvent habituellement dans les sites sains et sont moins fréquentes dans les sites pathologiques. La plupart des bactéries des complexes verts jaunes et violets sont compatibles avec la santé parodontale, voire même protectrices (Charon J, Mouton C, 2003).

A. naeslundii et *F. nucleatum* sont des espèces fréquemment détectées aussi bien dans des sites sains que dans des sites pathologiques, alors que les atinomyces et les Streptocoques sont prédominants dans les sites sains.

Cette théorie des complexes bactériens a pour conséquence la simplification de l'interprétation des tests en permettant la recherche de quelques espèces ciblées, d'où l'on tire la composition globale de la flore. Cependant la prescription des tests concerne souvent les parodontites agressives, celles-ci n'ayant pas été envisagées dans l'étude dont nous parlons. C'est pourquoi *A. actinomycetemcomitans* sérotype b, le plus souvent associé à des parodontites agressives localisées, n'est associé à aucun des complexes. Dans cette mesure l'utilisation de complexes colorés dans le cadre des parodontites agressives constitue une extrapolation un peu abusive, même si ces bactéries jouent un rôle probablement important dans l'évolution des parodontites agressives.

f) Le biofilm.

Une espèce bactérienne isolée n'aura pas un pouvoir pathogène suffisant pour déclencher une parodontopathie. C'est la coopération avec d'autres espèces qui permet l'installation des lésions. Les mécanismes de l'association des bactéries entre-elles ne sont encore pas tous dévoilés. Cependant la prise en compte de leur organisation synergique en biofilm permet de mieux comprendre la pathogénicité de la flore et les difficultés rencontrées dans l'élimination de ce facteur.

Les surfaces dentaires offrent aux bactéries buccales un support auxquelles elles s'accrochent pour ensuite les coloniser. Les streptocoques sont les premiers à se fixer. Ces bactéries facilitent l'adhésion d'autres micro-organismes, qui viennent avec elles former la plaque bactérienne ou plaque dentaire ou le biofilm. Les nouvelles bactéries peuvent à leur tour se multiplier progressivement à la surface du biofilm formant des colonies. S'il n'est pas éliminé, le biofilm progresse en direction sous-gingivale et se complexifie dans son organisation intégrant des bactéries mobiles. On passe d'une flore composée de bactéries à Gram positif, aérobies et anaérobies facultatives, initialement présentes en supra-gingival, à une flore comprenant essentiellement des bactéries à Gram négatif anaérobies. L'évolution du biofilm permet la croissance de bactéries déclenchant une inflammation gingivale.

Le biofilm est composé de bactéries organisées en petites colonies, d'une matrice extracellulaire formée de molécules produites par ces colonies, et par des produits du milieu ambiant (salive, fluide sulculaire). La structure du biofilm procure de nombreux avantages comme la possibilité d'échanges nutritionnels. Il constitue également par sa perméabilité une formidable barrière sélective de protection contre les défenses de l'hôte et les antimicrobiens comme les antibiotiques. La desquamation étant inexistante au niveau des surfaces dentaires

et les moyens physiologiques de nettoyage de ces surfaces insuffisants (langues, joues mises en jeu par la mastication), la plaque bactérienne est amenée à stagner dans des recoins stratégiques que sont l'espace sulculaire, les collets dentaires et les espaces radiculaires lorsqu'ils existent.

La compréhension de l'organisation bactérienne en biofilm permet d'expliquer la nécessité de désorganiser la plaque dentaire et de comprendre la résistance majorée (jusqu'à 1500 fois) des bactéries aux antibiotiques par rapport à leur résistance sous forme planctonique (Eickholz P, Dannewitz B et coll., 2007 ; Boschin F, Boutigny H et coll., 2004).

Il faut noter la tendance des bactéries du biofilm à former des communautés « abouties » (climax communities). Les interactions entre les facteurs microbiens et non microbiens d'un écosystème engendrent un état de stabilisation dans lequel les composants microbiens et non microbiens coexistent en harmonie et en équilibre avec leur environnement. Il s'agit alors d'une communauté « aboutie ». Cet « aboutissement » est une entité qui a tendance à se reproduire elle-même avec une remarquable fiabilité. Cet « aboutissement » peut être modifié par des forces exogènes, mais a tendance à retourner à son état d'origine, de même donc que l'habitat. Il est possible que les traitements préventifs et thérapeutiques soient contrariés par cette tendance de l'écosystème et donc de l'habitat à revenir à son état d'origine. Cependant, il convient de définir précisément la flore compatible avec la santé parodontale ou protectrice avant de vouloir modifier durablement l'équilibre en place. On pourrait sinon obtenir une modification vers un équilibre tout aussi voire plus défavorable (Socransky SS, Haffajee AD, 2005).

g) Les réservoirs bactériens, causes d'échecs du traitement mécanique.

De nombreuses études ont montré que l'effet du détartrage supra-gingival réduit la charge bactérienne totale, augmente la proportion de bactéries à Gram positif et diminue le taux des pathogènes *A. actinomycetemcomitans*, *T. forsithensis* et *T. denticola*. Le détartrage surfaçage sous-gingival réalisé en complément du détartrage supra-gingival est important car il réduit les possibilités de recolonisation ultérieure de la région sous-gingivale.

Le procédé mécanique du détartrage surfaçage radiculaire (DSR) peut éliminer jusqu'à 90% des bactéries présentes, mais de par leur multiplication rapide on peut observer un retour au taux initial après 3mois. Plusieurs espèces bactériennes peuvent être diminuées par le seul DSR car l'environnement a été modifié : diminution de l'inflammation et de la perméabilité de l'épithélium avec une réduction concomitante des nutriments disponibles. Le DSR diminue

la prévalence et la proportion de *P. gingivalis*, *T. forsithensis* et *T. denticola* et augmente la proportion de *Actinomyces sp.*, *V. parvula*, *Capnocytophaga sp.*, ainsi que des streptocoques non parodontopathogènes. Après le traitement mécanique, les colonisateurs précoces occupent les niches restées vacantes.

Les bactériémies consécutives au DSR augmentent l'exposition des pathogènes au système immunitaire, ce qui explique par exemple l'amplification des taux des anticorps sériques contre *A. actinomycetemcomitans* et *P. gingivalis*. Les approches mécaniques permettent de diminuer le nombre de bactéries sous-gingivales, de les désorganiser pour augmenter leur sensibilité envers les défenses de l'hôte et les agents antimicrobiens.

La grande majorité des cas de parodontite répond de façon satisfaisante à la thérapie classique non chirurgicale, c'est-à-dire au DSR, à l'amélioration de l'hygiène orale personnelle et aux visites de maintenance. Toutefois, pour certains patients, l'instrumentation mécanique n'est pas suffisante pour contrôler la progression de la maladie. Le fait de ne pas obtenir une réaction favorable peut-être du à l'insuffisance de la réponse immunitaire de l'hôte, à la capacité de l'agent pathogène à s'échapper, à l'invasion des tissus gingivaux, à sa présence dans un site inaccessible, à un accès limité à l'instrumentation, au manque de compétences de l'opérateur ou à d'autres facteurs.

Toutes les bactéries ne réagissent pas de la même manière au DSR, favorisant ainsi la poursuite de la destruction tissulaire dans les poches profondes ; certaines souches peuvent résister. Le DSR n'élimine habituellement pas toutes les bactéries pathogènes de l'écosystème sous-gingival. Le DSR est souvent inefficace contre *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *B. forsythensis*, les staphylocoques et les bâtonnets entériques (Edwardsson S, Bing M et coll., 1999 ; Mombelli A, Schmid B et coll. 2000; Petersilka GJ, Ehmke B et coll., 2002; Rams TE, Babalola OO et coll., 1990 ; Shiloah J, Patters MR et coll., 1998), et peut réduire mais pas de manière significative *A. actinomycetemcomitans* (Renvert S, Wikström M. et coll., 1990 ; Takamatsu N, Yano K et coll., 1999 Winkel EG, van Winkelhoff AJ. Et coll., 1998) ou *P. micros* (Rams TE, Feik D et coll., 1992).

Il se peut que le DSR ne parviennent pas à éliminer les organismes pathogènes en raison de la persistance bactérienne à différents niveaux :

- dans le tissu gingival sous-épithélial qu'*A. actinomycetemcomitans* a la capacité d'envahir (Christersson LA, Albini B et coll., 1987 ; Pertuiset JH, Saglie FR et coll., 1987),
- dans les cellules épithéliales du sulcus qui peuvent être envahies par *A. actinomycetemcomitans*, *P. micros*, *P. intermedia* et *P. gingivalis* (Dzink JL, Gibbons RJ et coll., 1989; Fives-Taylor PM, Meyer DH et coll., 1999, Lamont RJ, Jenkinson HF, 2000 Rudney JD, Chen R et coll., 2001),
- dans les substrats collagéniques où l'on retrouve *P. gingivalis* (Naito Y, Gibbons RJ, 1988),
- dans le cément infiltré et les tubuli dentinaires radiculaires (Adriaens PA, De Boever JA et coll., 1988 ; Giuliana G, Ammatuna P et coll., 1997),
- dans les dépôts sous-gingivaux calcifiés encore en place (Serino G, Rosling B et coll., 2001).

Les sites avec des poches parodontales profondes, les sillons, les furcations, les concavités sont également difficiles d'accès pour les instruments parodontaux (Umeda M, Takeuchi Y et coll., 2004). Ainsi, les bactéries pathogènes parodontales restent dans ces sites. En outre, les agents pathogènes parodontaux colonisent souvent la muqueuse buccale, le dos de la langue, les amygdales et d'autres zones orales et peuvent se déplacer de sites non-parodontaux vers le sillon gingival (Müller HP, Heinecke A et coll., 1997 ; Müller HP, Lange DE et coll., 1993; Quirynen M, De Soete M et coll., 2001 ; Socransky SS, Haffajee AD et coll., 1999), où ils peuvent recoloniser la plaque dentaire. Ces réservoirs rendent les bactéries pathogènes difficiles à éradiquer, car ils favorisent la recolonisation bactérienne des poches parodontales après traitement. Dans de tels cas, les agents antimicrobiens peuvent aider à supprimer les agents pathogènes parodontaux (Umeda M, Takeuchi Y et coll., 2004).

3. Les autres facteurs étiologiques.

Si la composition de la plaque bactérienne joue un rôle majeur dans le développement de la maladie, il est reconnu que de nombreux paramètres interviennent dans l'apparition ou l'évolution des maladies parodontales. Il ne faut pas négliger ces nombreux facteurs qui influent sur la présence de plaque et sa composition ou qui ont des répercussions sur la réponse immunitaire de l'hôte. Les différents facteurs de risques doivent tous être pris en compte lors du choix des thérapeutiques mises en place, le but étant de les neutraliser pour assurer les meilleures chances de guérison et prévenir les récidives à plus long terme (AFSSAPS, 2002; Nunn ME, 2003 ; Boutigny H, Delcourt-Debruyne E, 1996).

Ces facteurs sont :

- les facteurs constitutionnels : l'âge, le sexe,
- les habitudes de vie : le niveau socio-économique, l'alimentation et les facteurs nutritionnels, le tabagisme,
- l'état de santé général : le diabète, le VIH, les modifications hormonales chez la femme, les traitements médicamenteux, le stress et les perturbations psychologiques,
- les facteurs génétiques : les syndromes génétiques, les prédispositions familiales,
- les facteurs locaux : le contrôle de plaque, les facteurs anatomiques, les traumatismes occlusaux.

On peut signaler l'impact de certains états généraux sur la flore parodontale. La flore des patients atteints d'une parodontite associée au VIH est proche de la flore des parodontites de l'adulte avec une augmentation de l'incidence de *C. rectus* et dans sa forme nécrotique, on retrouve davantage de *F. nucleatum*. Les patients atteints d'une parodontite associée au tabac montrent une augmentation des bactéries appartenant au groupe des *Bacteroides* à pigmentation noire : *P. gingivalis, P. intermedia et Prevotella melanino-genica* (Perrin D, 2005).

Les maladies parodontales sont donc des maladies inflammatoires dans lesquelles l'agent étiologique principal est la composante bactérienne. Elle est présente dans toutes les formes d'atteintes et il apparaît que l'état pathologique survient à la suite du déséquilibre entre la présence de pathogènes parodontaux et les défenses de l'hôte. Ce déséquilibre peut être causé par une charge bactérienne trop importante et/ou par la présence d'espèces hautement pathogènes.

Un des buts du traitement parodontal est donc de parvenir à réduire la charge bactérienne totale et à supprimer ou du moins à réduire à un niveau acceptable la présence des espèces pathogènes.

La plaque dentaire constitue un biofilm au sein duquel les bactéries sont organisées. Cette structure contribue à la pathogènicité et procure aux microorganismes de nombreux avantages. Au sein du biofilm, il existe une succession bactérienne aboutissant au développement des espèces les plus pathogènes. Ces éléments rendent la désorganisation mécanique de la plaque dentaire nécessaire.

Toutefois, les traitements mécaniques conventionnels ne suffisent pas toujours à contrôler le facteur bactérien du fait de la présence de pathogènes dans des zones inaccessibles à l'instrumentation, dans d'autres sites oraux ou à cause de leur capacité à envahir les tissus bucco-dentaires.

Il est également nécessaire d'agir sur le milieu car son rôle est déterminant pour l'installation d'une flore compatible avec la santé et pour éviter les risques de recolonisation par une flore pathogène.

II. Bactériologie des maladies parodontales.

L'étude de la composition de la flore bactérienne au sein de la plaque dentaire montre qu'il s'agit d'une association complexe d'espèces différentes organisées en biofilm. Sa composition varie qualitativement et quantitativement et l'on a pu associer aux différentes formes de maladies parodontales des flores plus ou moins spécifiques. Ainsi il existe une flore compatible avec la santé parodontale et une ou des flores pathogènes (Boschin F, Boutigny H et coll., 2004).

A. La flore du sillon ginvivo-dentaire sain.

Photographie 6 : gencive saine et denture exempte de plaque dentaire (Wolf HF, Rateitschak EM et coll., 2005).

En règle générale, dans une situation de santé parodontale, la plaque est peu abondante et peu épaisse, les espèces rencontrées forment un ensemble en équilibre stable et aucune des espèces pathogènes opportunistes ne s'exprime de façon importante.

La flore du sillon gingival sain est composée principalement de bactéries aérobies ou anaérobies facultatives. Elle regroupe des bactéries présentes occasionnellement ou des espèces considérées comme normalement résidentes. Ces bactéries sont en majorité anaérobie et à Gram positif, les bactéries mobiles sont rares.

La plupart des bactéries compatibles avec un parodonte sain sont des colonisateurs primaires comme les streptocoques et *F. nucleatum* et les espèces du genre *Gemella*,

Capnocytophaga ou *Atopobium*. Les espèces appartenant aux genres *Veillonella*, *Streptococcus* et *Capnocytophaga* sont supposées avoir un rôle protecteur (Boschin F, Boutigny H, 2004). Pour *Bacteroides* oral clone BU063, il a été montré qu'il était fréquemment associé à un parodonte sain (Dimitris N. Tatakis et coll., 2005). On dénombre également des bactéries du genre *Actinomyces* et *Lactobacillus*.

Au fur et à mesure que le biofilm se forme, sa composition bactérienne évolue et permet le développement d'espèces anaérobies majoritairement à Gram négatif ou spiralées, favorisant l'apparition d'une inflammation gingivale (Boschin F, Boutigny H, 2004).

B. Les flores pathogènes.

Nous avons précédemment identifié les espèces en cause dans la maladie parodontale. Ainsi, *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* et *T. forsythensis* ont été fortement associées à la présence, la progression de la maladie et à l'échec des thérapeutiques mises en œuvre. Aussi, elles sont reconnues comme pathogènes parodontaux. D'autres bactéries, dont le rôle est moins évident, sont impliquées dans l'étiopathogénie des parodontites. Voyons maintenant comment la composition de la flore sous-gingivale varie en fonction du type d'atteinte parodontale.

1. Gingivite.

Dans la lésion initiale débutant entre le 2ème et le 4ème jour après cessation de l'hygiène, on retrouve principalement des streptocoques et *Actinomyces sp.* dans la flore supra et sous-gingivale. Elles vont laisser la place à des bactéries anaérobies facultatives à Gram négatif comme *Neisseria sp.*, *Eikenella corrodens*, *Capnocytophaga sp.* et *Campylobacter sp.* (INSERM, 1999).

Dans les lésions chroniques, on trouve une flore constituée à 60% de bactéries à Gram positif, anaérobies facultatives ou anaérobies strictes, principalement *Actinomyces sp.* et *Streptococcus sp.* (Perrin D, 2005). D'autres bactéries telles que *Veillonella sp.* ou des bacilles à Gram négatif anaérobies facultatives, comme *Campylobacter sp,.* ou anaérobie strict, comme *F. nucleatum* et *P. intermedia,* peuvent également être présentes. Des spirochètes du type *T. denticola* peuvent aussi coloniser les zones sous-gingivales.

Chez l'enfant, la gingivite et sa flore microbienne diffèrent de celles de l'adulte avec une plus grande proportion de *Leptotricia sp.*, *Capnocytophaga sp.* et *Selenomonas sp.*.

On retrouve dans la gingivite gravidique, une forte proportion de *P. intermedia* qui est sensible au taux d'œstrogènes (Dimitris N. Tatakis et coll., 2005).

La notion de gingivite à risque peut être évoquée en présence de certaines bactéries qui semblent être systématiquement associées aux destructions tissulaires observées dans le cas de parodontites agressives. Les espèces en cause sont *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *E. corrodens*, *C. rectus*, *Eubacterium sp.*, *Selenomonas sp.*, *T. forsythensiss*, *T. denticola* qui sont donc considérées comme potentiellement parodontopathogènes (Boschin F, Boutigny H, 2004).

2. Parodontite chronique.

L'étude du profil bactérien des patients présentant ce type d'atteinte montre une flore caractérisée par des bacilles à Gram négatif (Perrin D, 2005).

P. gingivalis, T. forsythensis, P. intermedia, C. rectus, E. corrodens, F. nucleatum, A. actinomycetemcomitans, Peptostreptococcus micros et *Treponema spp.* sont le plus fréquemment associées aux parodontites chroniques.

Porphyromonas gingivalis, Tannerella forsythensis, Prevotella intermedia, Campylobacter rectus et *Fusobacterium nucleatum* ont été retrouvées à des niveaux plus importants dans les sites actifs et les maladies en progression. L'amélioration clinique de ces mêmes maladies a été également associée à une diminution de l'expression de ces espèces (Dimitris N. Tatakis et coll., 2005, INSERM, 1999). Il a été montré que *A. actinomycetemcomitans, P. gingivalis* et *P. intermedia* forment une association synergique dans la phase active de la maladie (Perrin D, 2005). L'approche moléculaire a aussi permis d'associer aux parodontites des espèces comme *Desulfobulbus sp.*, *Deferribacteres sp.* et *Bacteroides sp.* (Dimitris N. Tatakis et coll., 2005).

3. Parodontites agressives localisées (PAL).

A. actinomicetemcomitans a été reconnu comme un pathogène capital dans l'étiologie des PAL, il a été retrouvé comme espèce prédominante parmi les espèces cultivables dans 90% des sites présentant une PAL. Cependant toutes les études ne soutiennent pas l'association d'*A. actinomycetemcomitans* aux PAL, car il n'est pas retrouvé systématiquement dans tous les sites des PAL et a été retrouvé chez l'enfant sain, quoique en quantité faible.

D'autres espèces comme *P. gingivalis, E. corrodens* et *C. rectus* ont été retrouvées à d'importants niveaux dans certains cas de PAL. Les virus comme celui d'Epstein Barr et *Cytomegalo virus* ont été aussi associés à cette maladie.

L'identification, l'éradication et la prévention de la recolonisation par *A. actinomycetemcomitans* constituent une bonne approche thérapeutique pour les enfants atteints de parodontite agressive localisée, anciennement parodontite juvénile localisée (INSERM, 1999).

4. Parodontite agressive généralisée (PAG).

L'étiologie bactérienne de la PAG n'est pas aussi bien définie que celle des autres formes de parodontites en raison des changements intervenus dans la nomenclature. Elle regroupe des entités telles que la parodontite prépubertaire, la parodontite juvénile généralisée, la parodontite à progression rapide. Néanmoins les preuves valables suggèrent que le profil bactérien de la PAG n'est pas significativement différent de celui de la parodontite chronique.

On peut toutefois signaler que *P. gingivalis* est fortement associée aux formes les plus destructrices de maladies parodontales (Sixou M, 2005).

5. Gingivite et parodontite ulcéro-nécrotique.

La flore est caractérisée par des bacilles à Gram négatif anaérobie strict (*P. intermedia* et *F. nucleatum*), des spirochètes (*Treponema sp.*) et des *Selemonas sp.* (Perrin D, 2005).

Dans la plupart des cas, *Fusobacterium* est en cause. Des spirochètes (ex : *Treponema putidum*, un treponème protéolytique) jusqu'à présent hors de cause ont été isolées des lésions. D'autres bactéries sont retrouvées dans ces lésions *Rothia dentocariosa*, *Treponema spp.*, *Achromobacter spp.*, *Propionibacterium acnes*, *Capnocytophaga spp.* et *Prevotella intermedia* (Dimitris N. Tatakis et coll., 2005).

6. L'abcès parodontal.

Les espèces suivantes sont fréquemment retrouvées dans le cas d'abcès parodontal : *F. nucleatum, P. intermedia, P. micros, T. forsythensis, C. rectus, P. gingivalis* (Dimitris N. Tatakis et coll., 2005).

	GC	PPP	PJL	PJG	PPR	PA	PAA	PAT	PR	P-VIH	GUN
A.a.		+	+ + +			+	+ +			+	
E. c.	+ +	+			+	+				+	
C. sp.	+ +				+	+				+	
P.g.		+		+ +	+ + +	+	+ +	+ +		+	
P.i.	+	+	+			+	+ +	+ +	+ +	+	+ + +
T.f.						+		+ +	+	+	
P.m.						+		+ +		+	
F.n.	+ +	+				+			+ +	+	+
C.r.	+					+				+ + +	
P.m.						+			+	+	
T. sp.					+	+	+ +		+	+ +	+ + +
Entero.									+	+	
G+ fac	+ + +										

+, + +, + ++ = fréquence d'isolement des bactéries pathogènes ; GC = gingivite chronique ; PPP = parodontite prépubertaire ; PJL = parodontite juvénile localisée ; PJG = parodontite juvénile généralisée ; PPR = parodontite à progression rapide ; PA = parodontite de l'adulte ; PAA = phase active de parodontite de l'adulte ; PAT = parodontite associée au tabac ; PR = parodontite réfractaire ; P-VIH = parodontite associée au VIH GUN = gingivite ulcéro-nécrotique ; A.a. = *Actinobacillus actinomycetemcomitans* ; E.c. = *Eikenella corrodens* ; C. sp. = *Capnocytopaga species* ; P.g. = *Porphyromonas gingivalis* ; P.i. = *Prevotella intermedia* ; T.f. = *Tannerella forsythia* ; P.m. = *Prevotella. melaninogenica* ; F.n. = *Fusobacterium nucleatum* ; C.r. = *Campylobacter rectus* ; P.m. = *Peptostreptococcus micros* ; T.sp. = *Treponema species* ; Entero. = Enterobacteries ; G + fac = bactéries à Gram positif aéro-anaérobie.

Tableau 6 : Principales espèces bactériennes associées aux maladies parodontales (Perrin D, 2005).

Il apparaît que les parodontites présentent une flore pathogène variable en fonction du type de parodontite rencontré, mais également que l'on ne peut déduire de façon précise le type de flore en cause en fonction du type de parodontite. Les espèces pathogènes présentes varient d'un individu à l'autre pour un même type d'atteinte.

Cependant on peut signaler l'influence systématique de A. actinomycetemcomitans dans les parodontites agressives localisées chez l'enfant et la présence d'une flore composée de bacilles à Gram négatif anaérobie strict dans le cas des parodontites et gingivite ulcéro-nécrosantes.

III. Identification des pathogènes parodontaux en pratique courante.

Nous avons précisé l'importance de la composition de la flore parodontale sous-gingivale dans la santé parodontale. Nous disposons d'un certain nombre de méthodes de détermination de la composition de la flore lorsqu'un patient consulte pour une maladie parodontale. Voyons quels sont ces tests microbiologiques, comment les utiliser et dans quelles circonstances leur utilisation est justifiée.

A. Diagnostic clinique.

Déterminer la flore en présence à partir des signes cliniques présentés est délicat. Le diagnostic clinique d'une forme de parodontite ne permet pas d'en déduire le type de flore parodontale du patient. En effet les pathogènes mis en cause pour les différents types de maladies parodontales sont multiples et il existe une grande variabilité de la flore pathogène présents entre individus présentant un même type de maladie parodontale et entre les différents sites atteints chez un même individu.

À l'exception de la parodontite juvénile localisée et des atteintes ulcéro-nécrosantes détaillées précédemment, même l'examen clinique le plus soigné et le plus approfondi ne peut déterminer les agents étiologiques probables de la maladie parodontale. On pourra recourir au diagnostic microbiologique, si des précisions supplémentaires quant à la flore en cause sont nécessaires. Ainsi, la culture et l'antibiogramme sont fortement recommandés pour guider le choix de l'antibiotique le plus efficace (Walker C, Karpinia K et coll., 2004).

B. Diagnostic microbiologique.

Détaillons tout d'abord ce que sont les tests microbiologiques, le type de résultats qu'ils permettent d'obtenir et leurs limites, avant de s'intéresser à la méthode de prélèvement et enfin à leur utilité en pratique courante.

1. Les tests.

Il en existe plusieurs sortes chacun d'entre eux présentant des particularités, qui lui confèrent des avantages et des inconvénients. Ces différences tant au niveau de leur mode

d'emploi, que des résultats obtenus ou du coût, influent sur l'usage qu'il en sera fait (Rhissassi M, Benzarti N ; Sixou M, 2005).

a) La microscopie optique à contraste de phase et à fond noir.

Cette méthode au fauteuil consiste en l'observation microscopique d'un échantillon de plaque prélevé sur le moment. Elle permet l'observation de la diversité et de la densité microbienne de la flore. L'identification bactérienne se limite à la reconnaissance des morphotypes en présence en se basant sur la taille, la morphologie et la motilité des bactéries : bacilles, fusiformes, filaments, amibes, coques, spirochètes, spirilles, trichomonas. La microscopie ne permet pas de différencier des espèces bactériennes particulières.

Comme les espèces ne peuvent pas être identifiées, la principale utilité de l'identification microscopique provient de l'observation d'un changement de la flore suite au traitement. Le succès thérapeutique se traduira par le passage d'une flore hautement pathogène, densément peuplée et dominée par les bactéries mobiles et les bacilles, à une flore plus saine, peu peuplée par des coques et des bactéries non-mobiles (Loomer PM, 2004).

Certains praticiens utilisent encore la microscopie pour motiver leurs patients à l'hygiène orale. En outre, il n'a pas été prouvé que l'utilisation régulière de la microscopie à fond noir au cours de la phase de maintenance ait aidé à prévoir une récidive de la maladie (Listgarten MA, Schifter CC et coll., 1986).

b) La culture bactérienne.

Des prélèvements de plaque sont effectués pour déterminer la flore sous-gingivale. Puis les échantillons sont cultivés sur différents types de milieux. Les colonies bactériennes sont ensuite identifiées sur la base de leur morphologie ou de celle des cellules bactériennes. La culture est quelques fois associée à plusieurs tests physiques et biochimiques permettant l'identification (Loomer PM, 2004).

Cette méthode est considérée comme celle de référence (« gold standard »). Elle permet de détecter et de quantifier les espèces cultivables présentes dans l'échantillon, qu'il s'agisse d'agents pathogènes ou d'organismes inhabituellement présents, comme les espèces de *Candida*, des staphylocoques, des entérocoques, qui peuvent être retrouvés chez des patients présentant une atteinte systémique ou après une antibiothérapie systémique

parodontale sans résultat. Après la culture et l'isolement des espèces cible, des tests de sensibilité aux antibiotiques peuvent être effectués (Van Winkelhoff AJ, Winkel EG, 2005).

Les tests bactériens qui mesurent directement la présence et le nombre de microorganismes ciblés, ne permettent de détecter que les espèces présentes dans l'échantillon, et comme il y a plus de 100 sites de prélèvement sous-gingival autour d'une denture complète, un échantillon représentatif est donc difficile à obtenir (Van Winkelhoff AJ, Winkel EG, 2005).

Les avantages :

- méthode de référence,
- méthode de détection ouverte,
- seule méthode qui donne un antibiogramme (susceptibilité aux antibiotiques des bactéries pathogènes repérées),
- mise en évidence du plus grand nombre d'espèces bactériennes,
- quantification,
- bonne spécificité des espèces bactériennes présentes (Rhissassi M, Benzarti N ; Sixou M, 2005).

Les inconvénients :

- sensibilité médiocre : la dilution importante des échantillons nécessite au minimum 10^3 à 10^5 bactéries dans un échantillon pour qu'une espèce soit détectée,
- délais importants : temps de culture de 1 mois environ,
- coût important,
- certaines bactéries ne sont pas cultivables : tréponème, spirochètes,
- transport : le prélèvement devant être vital, le délai, le milieu et la température de transport jouent un rôle capital dans les résultats obtenus,
- certaines bactéries ne sont pas cultivables, d'autres sont incapables de survivre aux différentes phases de la culture (Rhissassi M, Benzarti N ; Sixou M, 2005).

Photographie 7 : Antibiogramme d'une souche sauvage de Pseudomonas aeruginosa.

c) Les tests immunologiques et les sondes ADN.

Contrairement à la culture bactérienne qui détecte un large spectre de pathogènes parodontaux, les tests immunologiques et les sondes ADN détectent des espèces ou des groupes bactériens déterminés. Les deux méthodes utilisent des réactifs spécifiques à l'espèce.

1) Les tests immunologiques.

Les tests immunologiques utilisent des anticorps marqués par des substances colorées ou fluorescentes, qui vont venir réagir avec les bactéries présentant des antigènes correspondants.

La technique « enzyme-linked immunosorbent assay » (ELISA) met en évidence les bactéries par une réaction enzymatique produisant une coloration évaluée par spectrophotométrie. Un manque de fiabilité du test Evalusite® a toutefois entraîné son abandon en France. Ces tests utilisent donc la microscopie à immunofluorescence pour révèler des anticorps marqués par des fluorophores. Cette méthode simple, excellemment qualitative et quantitative peut être utilisée au fauteuil. Malheureusement, l'investissement en microscope équipé du contraste de phase et d'un dispositif à épifluorescence semble être un obstacle à son utilisation systématique (Mouton C, 1994).

Les avantages :

- la quantification en proportions relatives et absolues,
- la sensibilité, de l'ordre de 10^5 bactéries nécessaires dans un échantillon pour qu'une espèce soit détectée, est supérieure à la culture pour *A. actinomycetemcomitans* et *P. gingivalis*, supérieure aux sondes ARNr 16s pour *P. gingivalis* et *T. forsythensis* (Zambon JJ, Bochacki V et coll., 1986; Listgarten MA, Wong MY, 1995),
- la rapidité,
- le travail sur des échantillons non vivants (bactéries mortes),
- la simplicité et la facilité de réalisation,
- la standardisation : lecture objective du résultat par un lecteur automatique, pas d'influence d'une interprétation subjective dépendante de l'opérateur,
- le coût modéré (Rhissassi M, Benzarti N ; Sixou M, 2005).

Les inconvénients :

- le risque de faux négatifs : si des variantes existent sur l'antigène une partie des bactéries recherchées risque de ne pas être détectée (diminution de la sensibilité),
- le risque de réaction croisée impliquant de faux positifs (spécificité diminue),
- la recherche limitée aux micro-organismes ciblés,
- l'absence d'antibiogramme (Rhissassi M, Benzarti N ; Sixou M, 2005).

2) Les sondes ADN.

Les sondes ADN utilisent une séquence d'ADN monobrin ou d'ARN marquée capable d'hybrider des séquences complémentaires des microorganismes. La séquence de la sonde peut concerner tout le génome, des séquences d'acides nucléiques clonées ou reproduites aléatoirement ou des oligonucléotides d'ARN ribosomal. Des sondes moléculaires ont été développées vis-à-vis des principaux pathogènes parodontaux : *P. gingivalis, A. actinomycetemcomitans, P. intermedia, T. forsythensis, F. nucleatum, T. denticola.*

Plusieurs types de sondes ADN existent, le choix s'avère crucial, celles qui ont une visée diagnostique doivent répondre à des impératifs de spécificité stricte limitant le plus possible les tests faussement positifs. On préfère généralement des sondes à oligonucleotide, qui montrent peu ou pas de réactivité croisée et la capacité de détecter un large éventail de types clonaux, aux sondes génomiques totales, extrêmement complexes et donnant régulièrement des réactions croisées avec d'autres espèces. Les sondes à ADN nécessitent souvent l'amplification par PCR, le nombre d'exemplaires de la séquence génomique pouvant être insuffisant dans l'échantillon. Ce n'est pas le cas pour les sondes à ARNr car celui-ci est présent en milliers d'exemplaires dans chaque bactérie (Criton M, 2007).

Un test microbiologique utilisant les ARN est commercialisé sous le nom GUM PerioCheck® (Sunstar).

La « polymerase chain reaction » ou PCR.

La PCR est une technique d'amplification de séquences chromosomiques d'ADN sélectionnées permettant d'abaisser à 100 cellules cible le seuil de détection de l'espèce recherchée et donnant ainsi la plus haute sensibilité de toutes les méthodes microbiologiques puisqu'elle permet de détecter une seule copie d'une séquence recherchée. Les cycles répétés

de dénaturation et de chauffage produisent de nombreuses copies des segments d'ADN qui ne peuvent être détectées par d'autres méthodes moins sensibles comme les sondes ADN. L'amplification dépend du nombre de cycles successifs. La PCR peut détecter par exemple un *Treponema pallidum* unique dans un échantillon clinique (Burstain JM, Grimprel E et coll., 1991).

Une nouvelle variante de la PCR permet d'obtenir l'empreinte digitale des bactéries au sein d'une même espèce et de cibler la source de l'infection bactérienne, cette variante a été utilisée pour examiner la transmission de nombreux pathogènes parodontaux dont A. actinomycetemcomitans (Preus HR, Haraszthy VI et coll., 1993; Preus HR, Zambon JJ et coll., 1994).

Actuellement, il existe plusieurs tests PCR disponibles sur le marché : le test Méridol Paro-Diagnostic® (GABA), Micro-IDent®, Micro-IDent® plus (Heico Dent) et Perio-analyse® (Pierre Fabre Oral Care).

La PCR en temps réel utilise un marquage particulier qui permet d'obtenir des données quantitatives malgré l'amplification des séquences. Mais si cette technique permet une bonne sensibilité et spécificité, elle requiert du matériel et une main d'ouvre spécifique qui la rendent trop onéreuse pour une utilisation de routine.

Les avantages:

- une spécificité maximale, lorsque la sonde est bien sélectionnée, meilleure que celle de la culture bactérienne,
- la sensibilité, de l'ordre de 10^3 à 10^4 bactéries nécessaires dans un échantillon pour qu'une espèce soit détectée,
- possibilité d'utilisation de technique d'amplification telle que la PCR (Polymerase chain reaction) abaissant la sensibilité à 10^2 bactéries,
- la rapidité, de l'ordre de 24 à 48 heures avec la PCR en temps réel,
- données quantitatives si la PCR est utilisée,
- le travail sur des échantillons non vivants (bactéries mortes),
- la simplicité et la facilité de standardisation,
- la lecture objective du résultat par un lecteur automatique,
- l'absence d'influence d'une interprétation subjective dépendante de l'opérateur,
- le coût modéré,
- la détection d'organismes non cultivables (Rhissassi M, Benzarti N ; Sixou M, 2005).

Les inconvénients:

- la recherche limitée aux micro-organismes ciblés,
- l'absence de données quantitatives sans utiliser la PCR,
- l'absence d'antibiogramme (Rhissassi M, Benzarti N ; Sixou M, 2005).

	Culture bactérienne	Sondes moléculaires
Spécificité	+ +	+ + +
Sensibilité	+ +	+ + + (PCR)
Rapidité	+	+ + +
Coût	+ + +	+
Quantification	oui	non (sauf si PCR)
Viabilité bactérienne	oui	non
Plusieurs échantillons	non	oui
Nouvelles espèces	oui	non
Antibiogramme	oui	non

Tableau 7 : récapitulatif des avantages et inconvénients des techniques d'identification bactérienne par culture et sonde moléculaire (Perrin D, 2005).

d) Tests enzymatiques.

Ces tests ne mettent pas en évidence les bactéries spécifiques mais indiquent la présence d'enzymes bactériennes similaires à la trypsine (« trypsine-like ») pour le test BANA (N-abenzoyl-DL-arginine-2-naphtylamide) du nom du substrat hydrolysé.

L'enzyme en cause est produite par *T. forsythensis, P. gingivalis, T. denticola,* qui appartiennent au complexe rouge et par certains *Campylobacter* sp. (Laughon BE, Syed SA et coll., 1982 ; Van Winkelhoff AJ, 2003). Cet essai est corrélé de façon importante avec l'activité et les destructions parodontales par l'intermédiaire des mesures cliniques : le saignement au sondage, la profondeur de poche et le risque de perte d'attache (Loesche WJ, 1992). Un résultat positif marqué suggère la nécessité d'un traitement antibiotique en association avec le traitement mécanique (Loesche WJ, Lopatin DE, 1992). Ce test peut être utilisé pour le contrôle de l'efficacité du traitement mécanique car une étude montre que la diminution de l'intensité de la réaction précède la diminution des symptômes cliniques (Yoshie H, Ohtake T, 1995).

Commercialisé sous le nom de PerioScan® (Oral B), ce test peut être réalisé en une quinzaine de minutes (Rhissassi M, Benzarti N).

Les avantages :

- la sensibilité 10^5 à 10^6 bactéries nécessaires dans un échantillon pour qu'une espèce soit détectée,
- rapidité et simplicité (Rhissassi M, Benzarti N ; Sixou M, 2005).

Les inconvénients :

- l'absence de quantification,
- l'absence de détection de *A. actinomycetemcomitans* ou d'autres bactéries,
- la détection possible d'autres espèces peu pathogènes.

2. Les modalités du prélèvement microbiologique.

a) Choix de l'échantillon.

Les tests bactériens qui mesurent directement la présence et le nombre de microorganismes ciblés, ne permettent de détecter que les espèces présentes dans l'échantillon. Chaque poche ayant un profil microbiologique unique, il faudrait donc envisager de multiplier les échantillons pour augmenter la représentativité des résultats et établir un profil global de la flore parodontale d'un même patient.

Une étude suggère que pour déterminer avec plus de 95% de certitude qu'un sujet n'est pas infecté par Aa, au moins 25% des échantillons négatifs, pour *P. gingivalis* et *T. forsythensis*, au moins 6 sites randomisés ou 3 sites avec des profondeurs de poches supérieures à 5mm doivent être négatifs. Ces valeurs se basent sur les proportions de prévalence de 11% pour *A. actinomycetemcomitans*, 44% pour *P. gingivalis*, 48% pour *T. forsythensis* et 54% pour *P. intermedia* dans les populations adultes (Christersson LA, Fransson CL. et coll., 1992). Toutefois, le praticien est souvent amené à limiter les analyses à des sites réfractaires au traitement pour des raisons de coût (Wikström M, Renvert S et coll., 1991).

Une approche pratique et économique pour l'échantillonnage des principaux agents pathogènes de la zone sous-gingivale est de mettre en commun des échantillons des poches les plus profondes et saignantes des molaires de chaque quadrant (Mombelli A, McNabb H et coll., 1991). Une stratégie d'échantillonnage basée sur l'information d'un site particulier est de moindre importance en tant que précurseur de thérapie antibiotique systémique (Loomer PM, 2004).

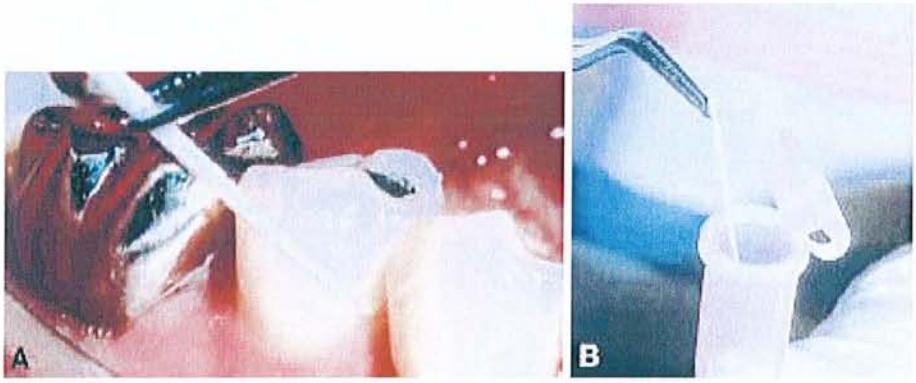
b) Les méthodes de prélèvement.

La technique d'échantillonnage de la plaque sous-gingivale conditionne les informations générées par les analyses microbiologiques. Elle requiert le retrait préalable de la plaque supra-gingivale sur le site de prélèvement afin de ne pas contaminer l'échantillon. Il existe deux principales méthodes de collecte : le recueil à l'aide de curettes ou l'adsorption sur des pointes de papier endodontiques.

Les résultats obtenus diffèreront selon la méthode. Une curette recueille la plaque de l'ensemble de la poche, tandis que la plaque adsorbée sur une pointe de papier provient en

grande partie les couches extérieures du biofilm, qui contient aussi la flore la plus pathogène (Socransky SS, Haffajee AD, 1998 et 2002). Ainsi, les analyses des échantillons prélevés par des pointes de papier montrent une proportion plus élevée de bactéries pathogènes que ceux recueillis par curette (Renvert S, Wikström M et coll., 1992). En outre, les bactéries ne sont pas distribuées de façon homogène à l'intérieur de la poche et différentes zones sont plus ou moins accessibles. Par exemple, les pointes de papiers seront moins efficaces pour la plaque apicale que dans les zones proches de la marge gingivale (Baker PJ, Butler R et coll., 1991). Les échantillons prélevés par pointe de papier ne représentent donc pas exactement la flore au plus profond de la poche où la maladie progresse.

Il est recommandé d'effectuer des prélèvements des sites les plus atteints (profondeur de poche importante, saignement au sondage) regroupés en un seul échantillon en vue d'une antibiothérapie systémique (atteinte généralisée) et d'effectuer des tests séparés dans le cas d'une atteinte localisée qui ferait envisager une antibiothérapie locale (Criton M, 2007).



Photographie 8 : A. Prélèvement d'un échantillon de plaque sous-gingivale à l'aide d'une pointe de papier endodontique et d'une précelle. B. Insertion dans un tube de transport destiné au laboratoire d'analyses biologiques (Pihlstrom BL, 2001).

3. Utilisation en pratique courante.

Le recours aux examens bactériologiques en parodontologie peut apporter un éclairage sur la situation pathologique et les thérapeutiques à mettre en œuvre. Ils peuvent être utiles lors de différents stades dans la prise en charge de la maladie parodontale : le diagnostic, l'évaluation du traitement, le pronostic, l'indication d'une antibiothérapie et le choix de l'antibiotique. Comme toute procèdure diagnostic, la microbiologie peut être en théorie utilisée pour (Mombelli A, 2005):

- identifier les personnes susceptibles de développer la maladie (à risque),
- détecter tôt la maladie chez les individus cliniquement asymptomatique (dépistage),
- déterminer la catégorie de la maladie (classification),
- prévoir les intervenants susceptibles de traitements spécifiques (la planification du traitement),
- surveiller l'efficacité des traitements et détecter les récidives (en phase de maintenance).

a) Prévention : détection des sujets à risque.

La détection des espèces exogènes *A. actinomycetemcomitans* et *P. gingivalis* peut être intéressante en raison de leur faible prévalence chez les sujets sains, *P. gingivalis* étant associée à des maladies très destructrices (Griffen AL, Becker MR et coll., 1998). *P. gingivalis* et *T. forsythensis*, qui ont été associées à un risque augmenté de perte d'attache et de perte d'os alvéolaire, ont été reconnues facteurs de risque d'apparition d'une parodontite (Grossi SG, Zambon JJ, 1994). *T. forsythensis* et *C. rectus* ont été reconnues comme facteurs de risque pour l'apparition d'une parodontite agressive car elles ont été associées à un saignement au sondage et à une profondeur de poche supérieure à 3,5mm (Suda R, Kobayashi M et coll., 2004). La présence sous-gingivale de *A. actinomycetemcomitans* chez les jeunes patients a été reconnue facteur de risque en raison de sa valeur prédictive de l'apparition d'une parodontite (Offenbacher S, Zambon JJ, 1996).

Les espèces endogènes présentent peu d'intérêt car elles sont présentes chez les sujets sains et ne sont impliquées qu'en cas de déficience des défenses de l'hôte.

b) Intérêt diagnostic.

1) Détection des parodontopathies.

Le diagnostic microbiologique n'est pas nécessaire à la détection d'une parodontite ou d'une gingivite puisque ces diagnostics peuvent être posés à la suite de l'examen clinique (Van Winkelhoff AJ, Winkel EG, 2005).

2) Prédiction du type de parodontopathie.

L'utilisation du diagnostic microbiologique a été envisagée dans le diagnostic différentiel entre différents types de parodontites. Des études ont été réalisées pour savoir si la flore parodontale pouvait être utilisée comme facteur de distinction entre parodontite chronique et parodontite agressive. Les résultats peu encourageants peuvent être mis en relation avec la difficulté d'établir un diagnostic différentiel entre ces 2 pathologies du fait de la grande variabilité de la sensibilité et de la spécificité des paramètres mesurés pour établir le diagnostic (Mombelli A, Casagni F, 2002).

c) Pronostic.

Une mauvaise réponse au traitement chez les adultes présentant une parodontite chronique a été associée à la présence d'un certain nombre d'espèces bactériennes.

La persistance de *A. actinomycetemcomitans, P. gingivalis* et *T. forsythensis* après débridement mécanique a été corrélée à une amélioration médiocre du saignement au sondage et de la profondeur de poche (Renvert S, Wikström M et coll., 1990; Takamatsu N, Yano K et coll., 1999; Winkel EG, van Winkelhoff AJ et coll., 1998), ainsi qu'avec une future perte d'os alvéolaire (Chaves ES, Jeffcoat MK et coll., 2000).

La poursuite de la perte d'attache chez les patients en maintenance est liée à la persistance, entre autres, de *P. gingivalis, Prevotella intermedia* et *A. actinomycetemcomitans* (Dahlén G, Wikström M et coll., 1996 ; Wennström JL, Dahlén G et coll., 1987).

Les patients atteints de parodontite avec *T. forsythensis* détectables ont plus de sites présentant une détérioration, leur perte d'attache est augmentée et ils perdent deux fois plus de dents que les patients sans cet agent pathogène (Machtei EE, Hausmann E et coll., 1999).

Une étude a montré que des lésions parodontales avec *P. gingivalis* détectable à 1, 3 et 6 mois après débridement ont présenté davantage de perte osseuse alvéolaire que les lésions

sans cet agent pathogène. Ces denières tendent à tout moment après traitement à montrer un gain d'os alvéolaire (Chaves ES, Jeffcoat MK et coll., 2000).

La présence de *A. actinomycetemcomitans* a été identifiée chez les patients atteintes de parodontite agressive localisée comme un facteur de risque de réponse faible voire d'absence de réponse au traitement, et une persistance de la présence de *A. actinomycetemcomitans* est associée avec la récidive de la maladie dans la parodontite juvénile localisée (Christersson LA, Slots J et coll., 1985).

Il ressort des données disponibles que certains microorganismes sont associés à une mauvaise réponse au traitement et à une poursuite ou à une reprise de l'activité de la maladie parodontale chez des patients avec une certaine susceptibilité. Dans les cas de parodontites réfractaires les patients peuvent bénéficier des tests microbiologiques pour déterminer la présence et l'importance de bactéries qui pourraient être une cible pour un traitement ultérieur, en particulier s'il s'agit d'une antibiothérapie systémique.

d) Intérêt thérapeutique : adaptation du traitement en fonction des résultats.

Microorganismes cible.

Le concept d'espèces endogènes et exogènes a des conséquences sur le but et la stratégie du traitement parodontal. Il pose la nécessité d'une réduction des pathogènes endogènes et d'une élimination des pathogènes exogènes de la flore parodontale des sujets atteints de parodontite (Van Winckelhoff AJ, Rams TE et coll., 1996).

Il a été prouvé que l'élimination de *A. actinomycetemcomitans* par un traitement mécanique et une antibiothérapie associant amoxicilline et métronidazole, apportait une grande amélioration de l'état clinique, sa stabilisation et une absence de recontamination pour la plupart des patients dans les 2 ans qui suivent (Pavicic MJ, Van Winckelhoff AJ et coll., 1994; Van Winkelhoff AJ, Rodenbug JP et coll., 1989; Van Wikelhoff AJ Tijhof CJ, 1992).

L'étude d'une thérapie combinée sur des sujets atteints de parodontite réfractaire a montré que l'absence de détection de *P. gingivalis* chez des patients initialement positifs pour la bactérie pathogène, était associée à un gain d'attache, à l'inverse des patients toujours porteurs de *P. gingivalis* ou d'autres *Bacteroides* à pigmentation noire, qui eux ne présentaient aucune amélioration clinique (Collins JG, Offenbacher S et coll., 1993).

Les tests microbiologiques permettent de contrôler l'efficacité de la thérapie en vérifiant l'élimination ou la diminution de la flore pathogène selon le but souhaité (Criton M, 2007).

Besoin de soins.

Une étude a montré que les soins nécessaires pour arriver à atteindre un objectif concernant la composition de la flore (suppression de *A. actinomycetemcomitans* et *P. gingivalis*, et diminution de la proportion de *P. intermedia* à moins de 5% de la flore vivante) variaient beaucoup selon les individus, et que des tests microbiologiques réalisés après chaque phase du traitement pour vérifier son efficacité pouvaient éviter un traitement inutile ou insuffisant.

L'antibiothérapie.

Les tests microbiologiques font partie des éléments décisionnels de la prescription antibiotique (American Academy of Periodontology, 2004). L'analyse microbiologique de la flore sous-gingivale permet de déterminer la présence et les niveaux des agents pathogènes parodontaux. Il est recommandé de fonder le choix d'un traitement par antibiothérapie et celui de la molécule à utiliser, sur le résultat d'une analyse microbiologique (American Academy of Periodontology, 1996).

Cette approche présente plusieurs avantages. La culture de pathogènes clé ouvre la possibilité d'effectuer des tests de sensibilité aux antibiotiques qui peuvent fournir des informations sur le choix le plus optimal de l'antibiotique et de la posologie. La thérapie antimicrobienne sélectionnée peut être basée sur la sensibilité connue des micro-organismes ciblés et sur l'effet établi dans la littérature parodontale. Les patients qui ne sont pas susceptibles de bénéficier du traitement systémique antimicrobien peuvent être exclus. Le mauvais usage et l'emploi abusif des antibiotiques peuvent être réduits et ne pas contribuer ainsi aux problèmes croissants de résistance aux antimicrobiens (Van Winkelhoff AJ, Winkel EG, 2000). Les tests contribuent également à un bon rapport coût-efficacité de traitement en optimisant son efficacité et en évitant le surtraitement, réduisant ainsi les coûts de l'ensemble du traitement (Flemmig TF, Milian E et coll., 1998 ; Winkel EG, van Winkelhoff AJ et coll., 2001). Il existe des preuves que l'usage optimal des antibiotiques réduit le nombre de dents nécessitant d'une intervention chirurgicale (Loesche WJ, Giordano JR et coll., 1992; Winkel EG, van Winkelhoff AJ et coll., 2001).

La réalisation d'un antibiogramme ne serait toutefois pas une nécessité dans le cas ou la susceptibilité des agents infectieux aux antibiotiques est prévisible (American Academy of periodontology, 2004).

Une évaluation des résultats cliniques et microbiologiques 1 à 3 mois après le traitement mécanique est recommandée, surtout en cas de progression de la maladie ou de non-diminution de l'inflammation, pour rechercher les pathogènes parodontaux persistant et les quantifier. Une évaluation des résultats microbiologiques est recommandée 1 à 3 mois après une antibiothérapie systémique pour vérifier l'élimination des pathogènes en cause ou l'absence de surinfection par d'autres micro-organismes (American Academy of Periodontology, 1996). On estime que les prélèvements doivent être effectués 4 à 8 semaines au moins après un traitement mécanique, cette période correspondant au temps nécessaire à la recolonisation de la poche à des niveaux équivalents à ceux qui précèdent le traitement (American Academy of Periodontology, 2004).

Parodontite agressive, réfractaire ou récidivante.

Les patients souffrant d'une parodontite agressive peuvent faire l'objet de tests microbiologiques avant le traitement mécanique. Cette pathologie implique souvent des pathogènes ayant la capacité d'envahir les tissus parodontaux (American Academy of periodontology, 2004). Cette démarche est pleinement justifiée, car l'administration d'un antibiotique adapté par voie générale permet au patient d'éviter une perte d'attache continue, voire accrue après le traitement (Winkel EG et Van Winkelhoff AJ, 2001).

Certains micro-organismes sont associés à une mauvaise réponse au traitement en cours (réfractaires) ou à une récurrence de l'activité de la maladie. Ces patients peuvent bénéficier des tests microbiologiques pour déterminer la présence et les quantités de bactéries qui pourraient être une cible pour un traitement ultérieur, en particulier si l'emploi d'antibiotiques systémiques est envisagé. (Van Winkelhoff AJ& Winkel EG, 2005).

En phase de maintenance.

Les tests peuvent contrôler la recolonisation ou la persistance bactérienne. Il semble que l'absence de *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* et *P. intermedia* soit un indicateur de santé parodontale, et que leur présence indique un risque de récidive (Listgarten MA, Slots J et coll., 1991). La présence de certaines bactéries en quantités supérieures ou égales à un certain seuil prédispose à une récidive, ces seuils ont été établis à 0.01% pour *A.*

actinomycetemcomitans, 0.1% pour *P. gingivalis*, 2.5 % pour *P. intermedia* ,2% pour *C. rectus* et 3% pour *P. micros* (Rams TE, Listgarten MA et coll., 1996).

Les tests peuvent être utilisés en début de phase de maintenance (ou fin de traitement), en cas de récidive de la maladie pour déterminer, si le patient a besoin d'un nouveau traitement initial et d'un traitement antibiotique.

Lors de la visite de maintenance une mise à jour des conditions médicales et dentaires du patient doit être faite (American Academy of Periodontology, 2000). Le diagnostic microbiologique en fait partie si on y a eu recours avant ou pendant le traitement actif. Le but est de contrôler l'élimination ou la réduction des pathogènes en cause, puis la stabilité de la composition de la nouvelle flore au fil du temps. Des consultations de maintenance sont conseillées tous les trois mois, la fréquence pouvant varier en fonction de l'état du patient. Cependant l'intérêt clinique de ces tests en phase de maintenance n'étant pas prouvé et étant donné le surcoût engendré, on peut se poser des questions sur la faisabilité de telles procédures et leur acceptation par les patients (Criton 2007).

La détermination de la flore parodontale par l'étude des signes cliniques est restreinte et ne permet pas de connaître les pathogènes en cause dans la grande majorité des cas. La culture bactérienne est la méthode de référence pour déterminer les espèces pathogènes en cause, leurs proportions ou leurs quantités, et pour choisir un antibiotique adapté.

Il est recommandé de fonder le choix d'un traitement par antibiothérapie et de la molécule à utiliser, sur le résultat d'une analyse microbiologique.

L'examen microbiologique parodontal sera limité aux patients pour lesquels la réponse au traitement mécanique est médiocre, en dépit d'une bonne hygiène orale, aux patients dont la maladie récidive pendant la phase de maintenance, aux patients atteints d'une parodontite agressive ainsi qu'à leur famille (Winkelhoff AJ, Van der Reijden WA, 2000).

On estime que les prélèvements doivent être effectués 4 à 8 semaines au moins après un traitement mécanique, cette période correspondant au temps nécessaire à la recolonisation de la poche à des niveaux équivalents à ceux précèdant le traitement.

2ème partie

Les antibiotiques en parodontologie

I. Généralités sur les antibiotiques.

A. Définitions.

1. Définition d'antibiotique.

Les antibiotiques sont destinés à traiter les infections bactériennes ou présumées bactériennes. Un diagnostic de certitude ou de forte présomption d'infection bactérienne, est un préalable à la prescription d'un antibiotique (AFSSAPS, 2001).

Ce sont des substances tirées à l'origine de micro-organismes, qui introduites chez l'Homme ou l'animal infecté par des bactéries, sont capables de juguler une infection en pénétrant dans les germes et les détruisent ou facilitent leur destruction par les défenses naturelles de l'organisme. L'action exclusive ou préférentielle des antibiotiques sur le métabolisme du parasite le différencie de l'antiseptique, toxique lui pour toutes les cellules. Le terme antibiotique est également utilisé pour des substances d'hémisynthèse ou entièrement synthétique, et pour des substances aux propriétés antifongiques, antivirales ou anticancéreuse, pourvu qu'elles soient d'origine naturelle (Académie Nationale de Pharmacie, 2001).

2. Classifications des antibiotiques.

a) Par familles.

Les antibiotiques sont divisés en familles ; le classement n'est pas tout à fait cohérent, puisque le point commun des divers antibiotiques d'une classe peut être tantôt chimique (les bêta-lactamines, les sulfamides, les polypeptidiques, les aminosides, les macrolides, les fluoroquinolones), tantôt une bactérie sur laquelle ils sont efficaces (les antituberculeux, les antistaphylococciques). Il peut s'y rajouter une notion de moment d'apparition, par exemple

les céphalosporines de 1e, de 2e, etc. génération. Les familles chimiques contiennent plusieurs molécules, dont les spectres d'action sont semblables, mais non identiques, et les effets indésirables assez voisins (Lechat P, 2006).

Cl. chimique	« date »	Spectre	Exemple
			quelques D.C.I.
sulf-amides			sulfa méthoxa-zole
pénicilline G (inj) et V (orale)	(les plus ancien-nes)		
pénicillines M		résistantes à la pénicillinase	oracilline cloxacilline
pénicilline A			ampicilline amoxicilline
péni spectre Gram		antipyocyanique	carbenicilline
céphalosporines	de 1ère géné-ration		cef alexine
	de 2ème géné-ration		cef ixime
	de 3ème géné-ration	(à l'hôpital)	cef -
			moxalactam
en association à un inhibiteur des béta-lactamase			amoxicilline avec acide cla-vulanique
macrolides			érythromycine josamycine
lincosamides			lincomycine
aminoglycosides syn : aminosides			gentamycine amikacine
tétracyclines			doxy cycline
chloramphénicol			
fluoroquinolo-nes			pé floxacine o floxacine
glycopeptides			vancomycine telcoplanine
		Antituberculeux classiques	isoniazide éthambutol rifampicine pyrazinamide

Tableau 8 : Une classification des antibiotiques (Lechat P, 2006).

b) Par leur mode d'action.

Les pénicillines et les céphalosporines peuvent inhiber la synthèse de la paroi bactérienne. Lors de la multiplication bactérienne, elles bloquent la synthèse des parois qui entourent certaines bactéries. Les bactéries dénuées de leur protection habituelle sont lysées, la rupture de leur membrane cellulaire intervenant sous l'influence d'une pression osmotique. Leur action bactéricide se produit suite à l'echec provoqué d'une multiplication bactérienne (Gaudy C, Bruxeraud J, 2005).

Les antibiotiques peuvent aussi agir par interférence avec la membrane de la cellule. La perméabilité sélective de la membrane cytoplasmique permet à la cellule bactérienne de contrôler l'entrée et la sortie des substances par les mécanismes de transport. Cette membrane est associée à un certain nombre de fonctions vitales de la cellule telles que la réplication de l'ADN. Tout agent qui affecte négativement la fonction de cette membrane est habituellement mortel pour la cellule.

Ils peuvent encore interférer avec la synthèse des acides nucléiques. L'inhibition de la synthèse de l'ADN gyrase par les quinolones ou la fixation du métronidazole au niveau des brins d'ADN est à l'origine de l'activité bactéricide de ces molécules.

Ils peuvent enfin inhiber la traduction (les tétracyclines, les macrolides et la clindamycine). L'entrave au déroulement normal de la traduction intra-nucléaire empêche la synthèse des protéines. Les différences de structure entre le ribosome bactérien et les ribosomes des cellules eucaryotes expliquent la spécificité d'action de ces antibiotiques (Lüllmann H, Mohr K, 2003).

3. Caractéristiques d'un antibiotique.

a) Mode d'administration.

Lorsque l'on recherche un effet général, le médicament est administré par voie buccale ou parentérale. Le choix de l'une ou l'autre de ces voies dépend du médicament d'une part, c'est-à-dire de l'existence de préparations appropriées à ces utilisations, de l'état du malade d'autre part. L'urgence ou l'impossibilité de prise par voie buccale font utiliser la voie parentérale.

En règle générale les traitements systémiques nécessaires en parodontologie se font par voie orale comme pour beaucoup d'infections bénignes de sévérité moyenne du fait de la

simplicité de mise en œuvre, du coût réduit et d'une pharmacopée adaptée pouvant être administrée par cette voie. La voie parentérale étant d'ordinaire employée en milieu hospitalier et réservée aux cas d'infections graves dépassant le cadre parodontal strict.

Il faut adapter la posologie (nombre de prise par jour et durée globale du traitement) et la forme galénique (comprimé, gélule, sirop, sachets…) au patient de manière à s'assurer de la meilleure observance possible du traitement.

Si l'on veut obtenir un effet local, on utilise des préparations spéciales, mais il faut se rappeler qu'une diffusion systémique est toujours possible après administration locale (Micoud M, Bosseray A, 1993).

b) Indications.

Elles regroupent les pathologies pour lesquelles l'emploi d'un médicament est recommandé car il présente :

- une efficacité démontrée par des essais cliniques contrôlés,
- une activité thérapeutique présumée suite à des essais cliniques contrôlés et l'absence d'alternative,
- une simple pratique d'utilisation.

On préfèrera toujours un médicament à l'efficacité démontrée par des essais cliniques contrôlés.

Dans le cas d'un antibiotique, les indications mentionnent les germes sensibles à la molécule, le type d'infection ciblée et le site de l'infection (GNP, 2001).

c) Contre-indications, précautions d'emploi et effets indésirables.

Les contre-indications strictes interdisent l'utilisation du médicament dans certaines situations cliniques (maladies, antécédents, états particuliers : grossesse, enfance,...) qui rendent dangereuse l'administration du médicament.

Les contre-indications relatives autorisent l'usage du médicament en fonction de la gravité de la situation, de l'urgence de l'indication et des possibilités de surveillance du patient.

Les précautions d'emploi renseignent sur le mode d'utilisation ou de surveillance permettant d'obtenir un rapport bénéfice risque le plus favorable, en particulier dans certaines

situations cliniques qui modifient les effet du médicament ou la fréquence des effets indésirables (par exemple l'insuffisance rénale ou hépatique, la grossesse ou l'allaitement).

Les effets indésirables du médicament doivent être pris en compte par le prescripteur car ils peuvent influer sur le choix thérapeutique, le mode d'utilisation et la surveillance (GNP, 2001).

d) Interactions.

On retient celles pouvant se traduire cliniquement par l'apparition ou l'augmentation des effets indésirables ou par la diminution de l'efficacité des traitements (GNP, 2001)..

Des précautions d'emploi peuvent être émises et une association peut être déconseillée ou contre-indiquée en raison d'une interaction. L'effet de l'interaction est à prendre en compte par le prescripteur (AFSSAPS).

e) Pharmacodynamique et pharmacocinétique.

La pharmacodynamique définit les propriétés du médicament et la pharmacocinétique détermine le devenir du médicament dans l'organisme. Les paramètres pharmacocinétiques des antibiotiques déterminent la faculté d'un antibiotique à se concentrer en un site.

Absorption :

Pour l'obtention d'un effet systémique, l'utilisation de la voie orale nécessite une absorption du principe actif par les muqueuses digestives. Certains antibiotiques non résorbés au niveau du tube digestif doivent être utilisés par voie parentérale si une action systémique est souhaitée.

Diffusion :

La connaissance de la qualité de la diffusion tissulaire et cellulaire des antibiotiques doit guider le choix du prescripteur.

Demi-vie d'élimination :

Les critères de demi-vie d'élimination, de liaison aux protéines plasmatiques, de taux sérique et de volume apparent de distribution, sont pris en compte pour définir la posologie et le rythme d'administration.

Biotransformation et élimination :

La majorité des antibiotiques est métabolisée en métabolites actifs ou inactifs avant d'être éliminée par voie biliaire, fécale ou urinaire. Les mécanismes et les voies d'élimination sont intéressants à connaître de façon à adapter la posologie ou à modifier le traitement en cas de défaillances des organes mis en jeu par exemple la liaison aux protéines, les taux sériques, le volume apparent de distribution, la demi-vie d'élimination.

Ils sont autant de paramètres qui permettent de définir au mieux la dose unitaire et le rythme d'administration des antibiotiques pour atteindre la concentration voulue sur le site cible (GNP, 2001).

f) Posologie.

La posologie est l'étude des modalités d'administration des médicaments. Elle recouvre également l'ensemble des modalités d'administration de la prise d'un médicament.

Ces indications proviennent du laboratoire pharmaceutique et sont données au patient par le médecin ou le pharmacien. Le terme de posologie s'identifie à la définition des doses et du rythme des prises de médicaments.

Plus précisément c'est l'étude des doses auxquelles doivent être administrés les médicaments pour donner un effet thérapeutique donné. On parle ainsi de posologie par prise ou par 24 heures.

Pour chaque médicament il existe une dose usuelle et une dose maximale.

Le prescripteur peut être amené à modifier les doses selon différents facteurs tels que l'âge, le poids, l'état de santé du patient, notamment sa fonction rénale et hépatique, sa tolérance à l'égard du principe actif.

g) Spectre d'activité.

C'est l'ensemble des espèces bactériennes sur lesquelles l'antibiotique a une activité bactériostatique, inhibitrice de la croissance bactérienne ou bactéricide lorsque in vitro le nombre de germes survivants après 24 heures de contact est inférieur ou égal à 0,01 %.

L'activité est fonction du type de germe et de la concentration tissulaire de l'antibiotique (Micoud M, Bosseray A, 1993).

Pour un même germe on définit :

- la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) : concentration la plus faible d'antibiotique capable d'inhiber toute multiplication bactérienne après 18 heures de culture à 37°C,
- la Concentration Minimale Bactéricide (CMB) : concentration la plus faible d'antibiotique capable de laisser un pourcentage de bactéries survivantes inférieur ou égal à 0,01% après 18 à 24 heures de culture à 37°C in vitro (AFSSAPS).

Pour une administration systémique à visée parodontale, on s'intéressera à la concentration obtenue au niveau du fluide gingival.

Classement selon le spectre (Micoud M, Bosseray A, 1993) :

· antibiotiques à spectre très large, actifs sur des bactéries à Gram positif et négatif: aminopénicillines, carboxypénicillines, uréidopénicillines lorsqu'ils sont associés à un inhibiteur de bêtalactamases ; céphalosporines de troisième génération, carbapénème, fluoroquinolones systémiques, phénicolés.

· antibiotiques à spectre large: aminosides, aminopénicillines, céphalosporines de première et deuxième génération, rifampicine, fosfomycine, triméthoprime-sulfamétoxazole, tétracyclines.

· antibiotiques à spectre moyen prédominant sur les bactéries à Gram positif: pénicillines G et V, macrolides, lincosamides, synergistines.

· antibiotiques à spectre étroit: actifs sur les bactéries à Gram négatif: polymyxine-colistine, quinolone de première génération, cefsulodine, mécillinam, aztréonam; actifs sur les bactéries à Gram positif: méticilline, fucidine, glycopeptides; actifs sur les anaérobies: 5-nitroimidazolés; actifs sur les mycobactéries: isoniazide, éthambutol, éthionamide, pyrazinamide.

4. Critères de sélection d'un antibiotique.

a) Le critère bactériologique.

Il convient en premier lieu de déterminer le ou les germes responsables de l'infection. L'idéal veut qu'un prélèvement bactériologique et un antibiogramme soient effectués si le prélèvement bactériologique et son exploitation sont possibles (AFSSAPS, 2001 ; Brion JP, 1995).

Le pari bactériologique: en pratique clinique, il arrive souvent que l'identification bactériologique ne soit pas encore faite au moment où le clinicien est amené à instaurer l'antibiothérapie, particulièrement dans les situations d'urgence. Le "pari bactériologique" consiste, à partir des données cliniques (interrogatoire, examens cliniques et paracliniques), à présumer, avec une forte probabilité, de la (ou éventuellement des) bactérie(s) en cause.

Ainsi l'identification du germe en cause peut être certifiée par isolement bactériologique, tirée d'une certitude clinique (certaines situations cliniques sont spécifiques d'un germe précis) ou suspectée dans un raisonnement probabiliste.

Le pari thérapeutique: en antibiothérapie empirique, c'est à dire en l'absence d'antibiogramme, le choix tient compte:

- de la connaissance des spectres d'activité antibactérienne des divers antibiotiques établis sur les souches de référence et des valeurs des CMI,
- de données bactériologiques et écologiques locales. Il faut en effet tenir compte, dans une espèce bactérienne donnée, du pourcentage de souches habituellement résistantes à l'antibiotique envisagé.
- de données cliniques : la gravité d'une situation clinique incite à utiliser l'antibiotique pour lequel le risque de résistance est le plus faible.

L'antibiothérapie adaptée: après identification du germe et obtention de l'antibiogramme, il convient de recourir à une antibiothérapie "adaptée". Pour les infections graves (septicémies, endocardites), pour lesquelles l'antibiothérapie doit être bactéricide, on complète le dossier par une étude du pouvoir bactéricide des antibiotiques et de leurs associations.

Durée de traitement: la durée des traitements antibiotiques repose en partie sur des bases empiriques. Suite à des études expérimentales et cliniques rigoureuses, une durée optimale de traitement a pu être établie pour un certain nombre d'infections. Ce n'est pas le cas en odontologie et stomatologie.

Une durée excessive d'un traitement antibiotique accroît le risque de pression de sélection sur la flore bactérienne et émergence de souches multi-résistantes aux antibiotiques. Une durée minimale est pourtant nécessaire. Mais ces durées sont données à titre indicatif et il faut tenir compte de l'évolution et du terrain pour savoir si l'infection est guérie ou en voie de guérison.

En général, ce sont les indices cliniques qui déterminent l'arrêt de l'antibiothérapie plus que les prélèvements biologiques.

Doses thérapeutiques: l'AFSSAPS rappelle la nécessité de prescrire des posologies suffisantes afin de garantir une efficacité antibiotique.

Les associations d'antibiotiques: une association peut être intéressante dans : la recherche d'un élargissement du spectre, d'une synergie, dans l'amélioration de la bactéricidie, dans la réduction du risque de sélection de mutants résistants.

Cependant, elles présentent le risque d'augmenter les effets secondaires, d'entraîner une inactivation ou un antagonisme, de majorer le risque écologique et le coût. L'association de deux antibiotiques n'est justifiée que dans certaines infections et certaines complications. C'est pourquoi, la monothérapie doit rester la règle en pratique courante.

b) Critères pharmacocinétiques.

Pour qu'un antibiotique soit actif sur un germe, il faut qu'il se retrouve en sa présence pendant un certain temps. L'antibiotique, pour être efficace, doit donc être présent :

- sur le site de l'infection (fluide gingival, sérum, salive),
- à une concentration tissulaire au moins égale à la CMI, si possible à la CMB pour les germes identifiés ou suspectés,
- quelques fois pendant un certain temps (effet dépendant du temps).

C'est pourquoi les paramètres pharmacocinétiques des antibiotiques, qui déterminent la faculté d'un antibiotique à se concentrer en un site doivent être connus.

Absorption:

Pour l'obtention d'un effet systémique, l'utilisation de la voie orale nécessite une absorption du principe actif par les muqueuses digestives. Certains antibiotiques non résorbés au niveau du tube digestif doivent être utilisés par voie parentérale si une action systémique est souhaitée.

Diffusion:

La connaissance de la qualité de la diffusion tissulaire et cellulaire des antibiotiques doit guider le choix du prescripteur.

Demi-vie d'élimination:

Les critères de demi-vie d'élimination, de liaison aux protéines plasmatiques, de taux sérique et de volume apparent de distribution, sont pris en compte pour définir la posologie et le rythme d'administration.

Biotransformation et élimination:

La majorité des antibiotiques est métabolisée en métabolites actifs ou inactifs avant d'être éliminée par voie biliaire, fécale ou urinaire. La connaissance des mécanismes et des voies d'élimination est intéressante à connaître de façon à adapter la posologie ou a modifier le traitement en cas de défaillances des organes mis en jeu par exemple.

Liaison aux protéines, taux sériques, volume apparent de distribution, demi-vie d'élimination sont également des paramètres qui permettent de définir au mieux la dose unitaire et le rythme d'administration des antibiotiques pour atteindre la CMI ou la CMB sur le site cible (AFSSAPS, 2001).

c) Critères liés au terrain.

Pour un même germe et un même site, le choix tiendra compte du terrain ce qui peut générer une contre-indication pour certaines substances et amène à prendre en compte les effets indésirables.

Insuffisance rénale: elle peut donner lieu à une adaptation de la posologie voire à un dosage pour prévenir les risques d'accumulation pour les substances dont l'élimination se fait par voie rénale (c'est le cas de nombreux antibiotiques).

Insuffisance hépatique: elle nécessite l'emploi préférentiel de produits peu ou non métabolisés et l'évitement des produits hépatotoxiques ou fortement métabolisés et ayant une élimination biliaire importante.

Allergie: l'allergie connue à un antibiotique contre-indique son administration.

Nouveau-nés et enfants: une administration d'antibiotique requiert une adaptation en fonction du poids et une surveillance du traitement antibiotique liées à une pharmacologie particulière associée au développement de l'organisme, une immaturité enzymatique et des risques spécifiques de complications.

Femmes enceintes et allaitantes: si une prescription antibiotique est justifiée au cours de la grossesse, on prescrira d'abord l'amoxicilline, puis les macrolides, le métronidazole et enfin l'association amoxicilline / acide clavulanique, et ceci à tous les stades de la grossesse.

Personnes âgées: la pharmacocinétique des antibiotiques diffère de celle du sujet jeune.

Comme pour tout autre médicament, il convient pour les antibiotiques, de tenir compte de la tolérance, des interactions médicamenteuses et des effets indésirables pour maximiser le rapport bénéfice/risque (AFSSAPS, 2001 ; Brion JP, 1995).

d) Critères écologiques ou pression de sélection.

Les antibiotiques, essentiellement ceux à large spectre, peuvent rompre l'équilibre de l'écosystème bactérien en détruisant la flore naturelle, principalement au niveau cutané et digestif.

Les antibiotiques sont aussi inducteurs de résistances, par la pression de sélection dont ils sont responsables, impliquant la prolifération de bactéries multirésistantes, hautement pathogènes et épidémiques. Chaque fois que cela est possible, il faut donc donner la priorité à

utiliser des antibiotiques à spectre étroit et éviter les antibiotiques à spectre large fortement inducteurs de résistances (aminopénicillines, cyclines, phénicolés, céphalosporines et aminosides).

e) Critère économique.

A efficacité et tolérance égales, il faut donner la préférence à l'antibiotique le moins coûteux.

On retiendra que l'utilisation d'un antibiotique ne doit s'envisager qu'après avoir posé un diagnostic de certitude ou au moins de forte présomption d'infection bactérienne, que le choix de l'antibiotique est fonction de 5 critères: bactériologique, pharmacologique, individuel (lié au patient) et toxicologique, écologique, économique. Les trois premiers critères (critères majeurs) doivent être impérativement respectés.

B. Antibiotiques recommandés par l'AFSSAPS.

Dans les infections de sévérité moyenne, les antibiotiques recommandés en première intention regroupent les pénicillines A (amoxicilline), les 5-nitro-imidazolés seuls ou associés aux macrolides, et, notamment en cas d'allergie aux bêta-lactamines, les macrolides, les streptogramines (pristinamycine) et les lincosamides. L'association amoxicilline - acide clavulanique est recommandée en deuxième intention. Les cyclines doivent être réservées au seul traitement de la parodontite juvénile localisée, même si d'autres antibiotiques peuvent être utilisés. L'utilisation des céphalosporines n'est pas recommandée.

Dans les infections sévères, en milieu spécialisé, on prescrira les mêmes familles d'antibiotiques par voie parentérale avec des adaptations de posologie selon le foyer et l'état fonctionnel. Les glycopeptides seront prescrits en cas d'allergie aux bêta-lactamines et/ou de résistance. L'utilisation des céphalosporines est possible en deuxième intention, après documentation microbiologique et antibiogramme.

II. Les molécules utilisées en parodontologie.

Sont détaillés ici les antibiotiques qui présentent un intérêt dans le traitement des maladies parodontales.

A. Les pénicillines.

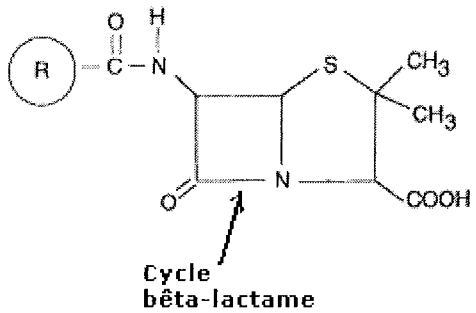


Schéma 1 : Structure de base des pénicillines (Walker CB, 1996).

Comme les céphalosporines, elles appartiennent à la famille des bêta-lactamines, car elles possèdent un cycle bêta-lactame. Elles constituent une famille d'antibiotiques bactéricides à large spectre.

La structure de base de la pénicilline a subit des substitutions et des modifications aboutissant à la création de nouvelles molécules avec le renforcement ou l'acquisition de propriétés antimicrobiennes spécifiques. Ces propriétés sont une activité contre les bactéries à Gram négatif comme contre les bactéries à Gram positif, une stabilité face aux acides gastriques, la résistance à l'hydrolyse par les enzymes et l'augmentation de l'absorption par l'estomac, donc des concentrations sériques plus élevées (Walker C, Karpinia K et coll., 2004).

L'amoxicilline, une de ces nouvelles molécules, est une pénicilline du groupe A ou amino-pénicilline, elle appartient aux dérivés de l'ampicilline. Elle possède une excellente activité contre les bactéries à Gram négatif et positif. Elle bénéficie d'une bonne absorption en cas d'administration par voie orale et d'une bonne diffusion dans le fluide gingival (Walker CB, 1996). Malheureusement, l'amoxicilline est très sensible aux bêta-lactamases bactériennes. La bêta-lactamase est une enzyme produite par un certain nombre de bactéries, qui hydrolyse le noyau bêta-lactame. Il en résulte la formation d'un acide penicilloique qui n'a pas d'activité antimicrobienne. Les bêta-lactamases sont relativement fréquentes dans les

poches parodontales, leur incidence montrant une corrélation positive avec la profondeur de poche (Walker CB, Tyler KT et coll., 1987). Ajoutée à la résistance bactérienne due au biofilm, la sensibilité aux bêta-lactamases peut expliquer le manque d'efficacité observé de l'amoxicilline. En conséquence, l'utilisation de l'amoxicilline en tant que complément à la thérapie parodontale est limitée.

La combinaison d'amoxicilline avec un inhibiteur de bêta-lactamase, l'acide clavulanique peut être employé. L'acide clavulanique ne présente pas d'activité antimicrobienne, mais il contient un noyau bêta-lactame non protégé. De nombreuses bêta-lactamases d'origine orale ont plus d'affinité avec l'acide clavulanique qu'avec l'amoxicilline, et leur liaison préférentielle à l'acide clavulanique empêchera par compétition, l'hydrolyse du noyau bêta-lactame de l'amoxicilline. Ainsi, les bactéries normalement résistantes à l'amoxicilline en raison de la production de bêta-lactamase pourront être sensibles à la combinaison de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique (Walker CB, 1996).

Posologie per os: habituellement 1,5 à 2 g par jour en 2 ou 3 prises chez l'adulte et 25 à 50 mg par kg de poids et par jour chez l'enfant.

Effets indésirables:

L'hypersensibilité allergique est la réaction indésirable la plus fréquente. Elle se manifeste par des réactions cutanées (urticaire, exanthèmes maculo-papuleux) ou plus généralisées (fièvre, oedème de Quincke, arthralgies). Pour des patients très sensibilisés, il peut se produire un choc anaphylactique qui peut entraîner la mort (Saxon A, Beall GN et coll., 1987). L'allergie peut survenir quelle que soit la voie d'administration. L'exposition à l'une des pénicillines peut déclencher une réaction allergique chez un individu sensible. Les allergies aux pénicillines sont relativement communes et la prudence est conseillée.

Contre-indications:

Les patients présentant un antécédent d'allergie à une pénicilline quelle qu'elle soit ou à un antibiotique de la famille des céphalosporines doivent être traités avec un autre type d'antibiotique.

En cas de mononucléose infectieuse, les pénicillines sont contre-indiquées en raison du risque accru d'éruptions cutanées non-allergiques (Plassart-Genest C, 2008.).

Une toxicité est plus susceptible de survenir chez les patients présentant une atteinte de la fonction rénale, il convient d'adapter la posologie.

Un nombre significatif de patients est touché par des nausées, avec ou sans vomissements ou des diarrhées après l'administration orale de fortes doses de pénicilline. Il convient de rappeler que tout antibiotique pris oralement peut modifier la flore bactérienne naturelle de la cavité orale et du tractus gastro-intestinal. Il peut en résulter une surinfection par des bactéries résistantes, une colonisation par des agents pathogènes opportunistes, des infections fongiques et / ou une colite pseudomembraneuse (Walker CB, 1996).

Interactions médicamenteuses:

L'administration d'un aminoside avec une pénicilline est souvent utilisée pour des infections graves (exemple : l'amoxicilline agit en synergie avec l'acide clavulanique)

Associations déconseillées : méthotréxate, allopurinol et tisopurine augmentent l'incidence des éruptions cutanées avec l'ampicilline ou l'amoxicilline (Walker CB, 1996).

B. Les tétracyclines.

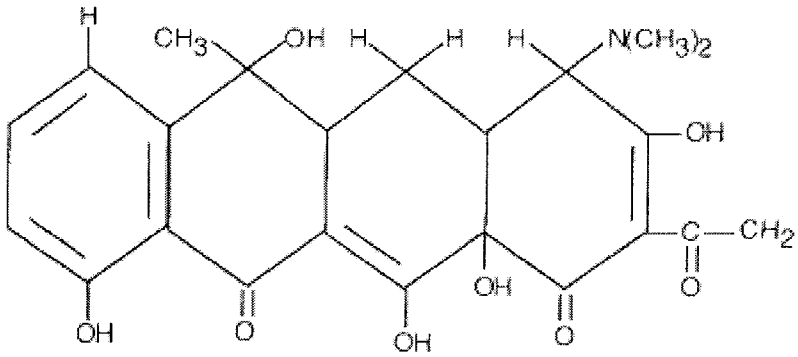


Schéma 2 : structure de base des tétracyclines (Walker CB, 1996).

Les tétracyclines sont une grande famille d'antibiotiques actifs sur les bactéries à Gram positif et à Gram négatif, les tréponèmes, les *Borrelia spp.*, les *Agregatibacter sp.*, divers anaérobies, les *Rickettsias sp.*, ainsi que les *Mycoplasma pneumoniae* et les *Chlamydia sp.* Des résistances aux tétracyclines se sont développées au niveau bucco-dentaire sauf dans le cas de *Agregatibacter sp.* et *Capnocytophaga sp.*

La tétracycline, la doxycycline et la minocycline ont un même spectre d'activité, et une résistance à l'une de ces molécules peut indiquer une résistance à chacune d'entre elles. Les tétracyclines sont considérées comme des agents bactériostatiques mais ont un effet bactéricide à haute concentration. Les tétracyclines ont un effet bénéfique dans le traitement d'un certain nombre d'infections dentaires. Elles ont été utilisées dans la prévention de certaines formes d'endocardite bactérienne et en tant que complément à la thérapie parodontale conventionnelle, dans le traitement de la GUN et des abcès dentaires (Walker CB, 1996).

Posologie per os: adultes 200mg le premier jour, puis 100mg par jour pendant au moins 5 jours.

Effets indésirables et contre-indications:

Des nausées, des brûlures d'estomac, des douleurs épigastriques, des vomissements et des diarrhées sont plus fréquents avec les tétracyclines qu'avec la plupart des autres

antibiotiques administrés par voie orale.

Les tétracyclines peuvent entraîner des modifications de la flore intestinale et ont été associées avec des colites pseudomembraneuses. Des surinfections intestinales à *Candida albicans* ont été signalées.

Il y a un risque de photosensibilisation commun à la minocycline, à la tétracycline et à la doxycycline.

Toutes les tétracyclines sont fixées par les os et les dents qui se calcifient et peuvent provoquer des dyschromies ou des hypoplasies dentaires. Elles ne sont normalement pas administrées aux enfants âgés de moins de 8 ans (Walker CB, 1996).

Des étourdissements, des vertiges et des acouphènes ont été rapportés suite à la prise de minocycline, ce qui n'est pas le cas pour les autres tétracyclines (Fanning WL, Gump DW et coll., 1977). Ce phénomène est plus fréquent chez les femmes et généralement associé avec un traitement long et fortement dosé.

Bien que des réactions d'hypersensibilité puissent se produire avec n'importe quel antibiotique, celles-ci sont relativement rares avec les tétracyclines.

Toutes les tétracyclines sont contre-indiquées pendant la grossesse étant donné que ces médicaments peuvent traverser le placenta et avoir des effets toxiques sur le développement du fœtus (Walker CB, 1996).

Les interactions médicamenteuses:

L'association avec les rétinoïdes est contre-indiquée et déconseillée avec le psoralène.

L'absorption des tétracyclines par l'estomac est compromise par la présence de cations métalliques (Ca^{2+}, Mg^{2+}, Al^{2+} et Fe^{2+}). Par conséquent, au cours du traitement par une tétracycline il convient d'éviter: les aliments ou médicaments contenant de l'aluminium, du calcium ou du magnésium, le fer, les produits laitiers comme les fromages... ou de décaler leur prise 2 à 3 heures après l'administration de tétracycline.

Comme tout antibiotique bactériostatique il peut réduire l'action bactéricide des pénicillines et des tétracyclines et ne doit pas leur être associé.

Chez les patients sous anticoagulants (la coumarine, l'héparine...), il est nécessaire de réaliser un ajustement du dosage parce que les tétracyclines font baisser le taux plasmatique de prothrombine activité (Walker C, Karpinia K et coll., 2004).

C. Les macrolides.

Les macrolides sont un groupe d'antibiotiques présentant une bonne tolérance et une faible toxicité. Les macrolides sont le plus souvent utilisés comme alternative en cas d'allergie aux bêta-lactamines pour le traitement et la prévention des infections causées par les bactéries à Gram positif. Avec un spectre d'activité large incluant des bactéries anaérobies et anaérobies facultatives, la plupart des bactéries à Gram positif liées à la cavité buccale sont sensibles à ce médicament. Il s'agit notamment de *Eubacterium sp., Propionibacterium sp., Lactobacillus sp.* et *Peptostreptococcus sp.* Son usage n'est pas indiqué en tant qu'adjuvant dans le traitement de la parodontite en raison des espèces anaérobies à Gram négatif associées avec ce type d'atteinte, des résistances que peuvent présenter certaines souches de staphylocoques et de streptocoques, et de l'incapacité de la molécule à se concentrer dans le fluide gingival.

De nouveaux macrolides apparaissent généralement supérieurs dans la mesure où ils offrent de meilleures propriétés pharmacocinétiques, une excellente distribution tissulaire, une demi-vie plus adaptée et une bonne activité contre de nombreuses bactéries anaérobies à Gram négatif (Walker CB, 1996).

Parmi ceux-ci l'azithromycine est active in vitro contre un large éventail d'agents pathogènes, dont les bactéries anaérobies à Gram négatif (Retsema J, Girard A et coll., 1987). Le médicament a été jugé très efficace contre tous les sérotypes de *A. actinomycetemcomitans* (Pajukanta R, Asikainen S et coll., 1992) et contre *P. gingivalis* (Pajukanta R, 1993), mais son activité contre d'autres agents pathogènes parodontaux n'est pas connue.

Posologies per os: adultes 500 mg en une seule prise quotidienne pendant 3 jours.

Effets indésirables:

L'azithromycine est relativement non toxique, et seuls quelques effets indésirables ont été associés à son usage.

L'administration orale d'azithromycine peut conduire à des changements dans la flore bactérienne normale.

Des éruptions cutanées, peuvent manifester une réaction allergique.

Bien que très rares, des effets secondaires plus graves peuvent apparaître : des palpitations et des douleurs à la poitrine, des étourdissements, des maux de tête, des vertiges, une vaginite ou une néphrite.

L'azithromycine est excrétée dans le lait maternel humain, et les macrolides ne doivent pas être administrés à une femme allaitante.

L'innocuité et l'efficacité de l'azithromycine pour le traitement des enfants ou des adolescents avant l'age de 16 ans n'ont pas été établies.

Interactions médicamenteuses:

L'usage concomitant de l'érythromycine avec certains autres médicaments, tels que la théophylline, des anticoagulants oraux ou de la digoxine est contre-indiqué. L'usage de l'érythromycine chez les patients recevant de la carbamazépine, de la cyclosporine ou de l' hexobarbital phénytoïne peut engendrer des niveaux sériques élevés de l'érythromycine. L'usage concomitant de l'érythromycine et de l'ergotamine ou de la dihydroergotamine a été associé avec une toxicité aiguë (ergotisme) chez certains patients.

Bien que les réactions ci-dessus soient indiquées pour l'érythromycine, elles n'ont pas été observées avec l'azithromycine au cours des essais cliniques. Cependant aucune étude sur les interactions médicamenteuses entre l'azithromycine et ces médicaments n'a été faite. Une surveillance est donc recommandée si l'azithromycine est utilisée en concomitance avec l'un de ces médicaments.

Les antiacides contenant de l'aluminum ou du magnésium réduisent les taux sériques de pointe obtenus avec l'azithromycine.

L'érythromycine peut antagoniser l'action de l'ampicilline et de la gentamicine. Les données ne sont pas disponibles concernant les effets de l'administration simultanée d'azithromycine avec d'autres antibiotiques. En raison de leurs modes d'action, ni l'érythromycine ni l'azithromycine ne devraient être administrées avec la clindamycine.

D. Les lincosanides.

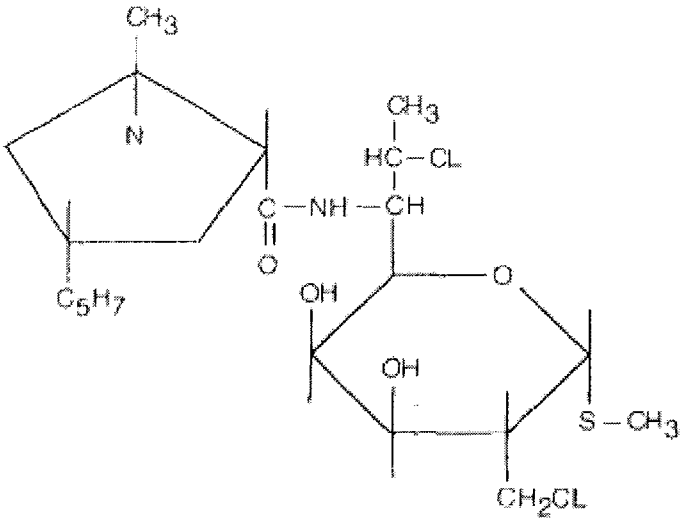


Schéma 3 : structure de la clindamycine-HCl (Walker CB, 1996).

La clindamycine appartient au groupe des lincosanides. Ce n'est donc pas un macrolide, même si des similitudes existent à la fois dans le mode d'action et l'éventail des activités. Les organismes résistants à la clindamycine présentent souvent une résistance croisée à l'érythromycine, l'inverse n'étant pas toujours vérifié. La clindamycine est active contre la plupart des bactéries à Gram positif, y compris les anaérobies et anaérobies facultatives. Il est particulièrement actif sur les bactéries à Gram négatif anaérobies, y compris celles qui sont associées à la cavité orale et aux poches parodontales.

La clindamycine accède bien au liquide gingival et y maintient des concentrations supérieures aux concentrations minimales inhibitrices pour la plupart des bactéries associées à la parodontite de l'adulte (Walker CB, Gordon JM et coll., 1981). Toutefois, il ne doit pas être utilisé si *Eikenella corrodens* est suspectée, car cet organisme est naturellement résistant. La clindamycine n'est pas indiquée dans le traitement de la parodontite juvénile en raison de la résistance dans vitro d'*A. actinomycetemcomitans* (Walker CB, Pappas JD et coll., 1985).

Les effets indésirables:

Les diarrhées, les crampes abdominales, l'irritation de l'estomac sont des effets secondaires liés à l'administration orale de clindamycine-HCl et sont relativement communs. Ces symptômes disparaissent habituellement après l'arrêt arrêt du traitement par clindamycine. La maladie survient en raison de la suppression de la flore intestinale et de la

recolonisation ultérieure de l'intestin par *Clostridium difficile* (Rifkin GD, Fekety FR et coll., 1977). En raison des effets néfastes potentiellement graves associés à la clindamycine, ce médicament devrait probablement être réservé aux infections anaérobies qui ne sont pas sensibles à d'autres formes de thérapie.

Toutefois, les diarrhées peuvent parfois être graves et persister 1 ou 2 semaines après l'arrêt de l'antibiotique. L'incidence des colites pseudomembraneuse varie entre 0,01% et de 10% et apparaît avec une plus grande fréquence chez les patients plus âgés et chez les patients qui ont subi une chirurgie abdominale (Sande MA, Mandell GL, 1990).

Des éruptions cutanées peuvent se produire dans environ 10% des cas en raison d'une hypersensibilité à la clindamycine. Bien que des réactions anaphylactiques aient été rapportées, elles sont extrêmement rares.

Les interactions médicamenteuses:

La clindamycine ne devrait pas être administrée avec des curarisants car elle peut en renforcer l'effet (Fogdall RE, Miller RD, 1974).

La clindamycine ne doit pas être associée à l'érythromycine ou à l'azithromycine en raison de la concurrence pour le même site de liaison ribosomal (Walker C, Karpinia K et coll., 2004).

E. Les nitro-imidazolés.

Les nitroimidazoles comprennent notamment le métronidazole.

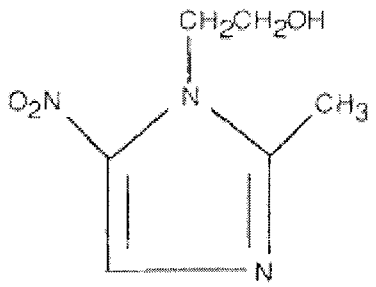


Schéma 4 : structure du métronidazole (Walker CB, 1996).

Ces médicaments ne sont actifs que contre les organismes anaérobies. Bien que des résistances au métronidazole aient été signalées chez certaines bactéries anaérobies, ces résistances sont relativement rares (Walker C, Karpinia K et coll., 2004). Le spectre d'activité des nitro-imidazolés comprend la plupart des bacilles à Gram négatif (*Porphyromonas sp., Prevotella sp., Fusobcterium sp., Selonema sp., Centipeda periodontii, Clostridiumsp. ...*). C'est un des seuls antibiotiques montrant clairement une activité bactéricide sur *Bacteroides fragilis*. Les cocci anaérobies stricts retrouvés lors d'infections endodontiques comme *Peptostreptococcus sp.*, y sont sensibles également.

L'observation d'un effet bénéfique du métronidazole sur les GUN (Shinn DLS, 1962) a conduit à des études qui ont abouti à son utilisation dans le traitement des infections par des bactéries anaérobies. Le médicament est toujours utilisé dans le traitement des infections dues à des protozoaires anaérobies (amibes, *Giardia sp., Lamblia sp., Trichomonas sp.*). Toutefois, il trouve sa principale utilité dans le traitement des infections de la cavité buccale, de l'appareil génital féminin et de l'intestin, associées avec des bactéries anaérobies strictes. Le métronidazole a été utilisé avec succès dans le traitement de la parodontite ce qui est probablement lié à sa forte activité contre les bacilles anaérobies à Gram négatif qui sont souvent associés à la maladie (Jenkins WMM, Mac Farlane TW et coll., 1989 ; Loesche WJ, Schmidt E et coll., 1991 ; Loesche W, Syed SA et coll., 1981). L'administration orale de métronidazole avec de l'amoxicilline ou de l'Augmentin® (amoxicilline et clavulanate de potassium) a été utilisée avec un certain succès dans le traitement des parodontite de l'enfant et de l'adulte. La combinaison de métronidazole et l'amoxicilline a été signalé comme étant

particulièrement efficace dans le traitement des parodontites associés à *A. actinomycetemcomitans* (van Winkelhoff AJ, Rodenburg JP et coll., 1989; van Winkelhoff AJ, Tijhof CJ et coll, 1992).

Posologies per os: adultes 1 à 1,5g par jour, enfants 20 à 30 mg par kg et par jour en 3 prises aux repas.

Effets indésirables:

La plupart des réactions indésirables ont été signalés au niveau gastro-intestinal, avec environ 12% des patients qui présentent des nausées, parfois accompagnées de maux de tête, d'anorexie et de vomissements (Roe FJC, 1977).

Le métronidazole peut causer un goût métallique désagréable dans la bouche.

Somnolence, maux de tête, dépression, éruptions cutanées et vaginales et brûlures de l'urètre ont été signalées quelques fois.

Le métronidazole touche l'activité des enzymes hépatiques impliquées dans le métabolisme de l'éthanol et l'acétaldéhyde. S'il est pris avec de l'alcool, il produit des symptômes désagréables (effet antabuse) dus à l'accumulation d'acétaldéhyde dans le sang. L'ingestion d'alcool est donc strictement contre-indiquée chez les patients recevant du métronidazole.

Le métronidazole traverse la barrière placentaire et passe dans la circulation fœtale; le médicament est également sécrété dans le lait maternel à des concentrations similaires à celles obtenus dans le sérum. En raison de l'association du métronidazole avec une tumorigènicité chez certains animaux, il ne devrait pas être administré à des femmes enceintes ou allaitantes (Walker C, Karpinia K et coll., 2004).

Interactions médicamenteuses:

Les boissons alcoolisées ne devraient pas être consommées au cours du traitement par le métronidazole et au moins un jour après.

Le métronidazole potentialise l'effet anticoagulant de la warfarine et de la coumarine et ne doit pas être administré simultanément.

Le médicament ne doit pas être administré aux patients recevant des doses relativement élevées de lithium en raison d'une élèvation du taux sérique de lithium et de la possibilité d'une toxicité du lithium (Walker C, Karpinia K et coll., 2004).

III. Les enjeux de la prescription antibiotique.

A. Indications pour les antibiothérapies.

La prescription d'un antibiotique pour traiter un syndrome infectieux a des conséquences épidémiologiques et économiques qui ne permettent pas au praticien de faire un choix affectif. Il est donc nécessaire de préciser les indications de l'antibiothérapie.

De façon générale, l'indication d'une antibiothérapie est posée devant le diagnostic clinique ou microbiologique probable d'une infection aiguë dès son début. Lorsque l'apport d'un antbiotique est indispensable pour assurer une guérison clinique et/ou biologique, son indication est toujours justifiée (Micoud M, Bosseray A, 1993).

B. Les recommandations de l'AFSSAPS.

1. Antibiothérapie des maladies parodontales.

L'AFSSAPS émet plusieurs recommandations à propos de l'antibiothérapie des maladies parodontales en fonction du sujet et de la nature de l'atteinte. Elle définit tout d'abord les situations de prescription d'un antibiotique :

- détermination d'un ou des germe(s) responsable(s) de l'infection ;
- présomption avec une forte probabilité de l'existence d'un ou de germe(s) responsable(s) de l'infection ; (situations cliniques spécifiques d'un germe précis) ;
- évaluation d'un risque potentiel d'extension ou de dissémination de l'infection lors d'un acte invasif déterminé.

Elle distingue ensuite les sujets sains c'est-à-dire sans facteur de risque ni terrain particulier, ils sont donc sans risque infectieux reconnu.

L'indication d'une antibiothérapie est posée pour les sujets considérés sains dans la gingivite ulcéro-nécrotique, les parodontites agressives (juvéniles, pré-pubertaires, à progression rapide) et la parodontite réfractaire.

En ce qui concerne la parodontite chronique, un traitement antibiotique, de préférence en monothérapie, pourra être prescrit en deuxième intention, en traitement adjuvant au traitement mécanique.

Elle définit ensuite deux types de sujets à risque infectieux :

- les sujets à risque d'infection locale et/ou générale = risque A : qui présentent un risque d'infection identifiée localement et/ou de surinfection générale (septicémie). Ce sont les sujets transplantés ou greffés (excepté les patients sous ciclosporine seule), les sujets immunodéprimés, les sujets atteints d'une pathologie chronique non contrôlée et les sujets dénutris.

- les sujets à risque d'infection à distance = risque B : qui présentent un risque d'infection liée à une localisation secondaire de la bactérie, c'est-à-dire à un nouveau foyer infectieux situé à distance du foyer primaire (endocardite infectieuse, infection sur prothèse articulaire). Ce sont les sujets présentant une cardiopathie définie « à risque d'endocardite infectieuse » et certains sujets porteurs de prothèse. Les patients à risque d'infection sur prothèses articulaires sont ceux qui présentent un système immunitaire déprimé ou qui souffrent de diabète de type I, de malnutrition, d'hémophilie. Les patients porteurs d'une prothèse articulaire depuis moins de 2 ans et ceux qui ont un antécédent d'infection sur prothèse sont également à risque.

Cardiopathies à haut risque	- Prothèses valvulaires - Antécédents d'endocardite infectieuse - Cardiopathies congénitales cyanogènes - Dérivations chirurgicales (pulmonaires-systémiques)
Cardiopathies à risque modéré	- Autres cardiopathies congénitales (cardiopathies non cyanogènes sauf communication interauriculaire) - Valvulopathies : insuffisance, rétrécissement, et bicuspidie aortiques, insuffisance mitrale - Dysfonctions valvulaires acquises - Prolapsus de la valve mitrale avec insuffisance mitrale et/ou épaississement valvulaire - Cardiomyopathie hypertrophique obstructive

Tableau 9 : Cardiopathies à risque d'endocardite infectieuse (AFSSAPS, 2001).

Chez les sujets à risque A ou B, une antibiothérapie est également recommandée dans la parodontite chronique et l'abcès parodontal.

Le sujet à risque B sera également placé sous antibiothérapie systémique en cas de gingivite chronique et de gingivite associée à une maladie systémique ou à la prise de médicaments.

2. Antibiothérapie prophylactique.

Il s'agit de l'usage préventif d'antibiotiques sur des individus ne présentant aucune infection pour éviter une contamination bactérienne potentielle du fait d'une situation à risque. Pour être efficace en prophylaxie, la molécule doit être présente sur le site au moment de la réalisation du geste contaminant. Son utilité cesse dès lors que le risque de contamination cesse.

Une antibiothérapie prophylactique doit être mise en place au cours de tous les actes invasifs (avec risque de saignement significatif) pratiqués chez les sujets à risque A ou B car il y a un risque infectieux.

La prophylaxie standard de l'endocardite infectieuse, requiert une seule prise d'antibiotique par voie orale une heure avant le geste : 2 g d'amoxicilline chez l'adulte, et de 50 mg.kg-1 chez l'enfant ou 600 mg de clindamycine chez l'adulte, et15 mg.kg-1 chez l'enfant en cas d'allergie aux bêta-lactamines. On peut également utiliser la pristinamycine à la dose de 1 g chez l'adulte, et de 25 mg par kg chez l'enfant. La prophylaxie des infections sur prothèses articulaires est identique à celle de l'endocardite infectieuse.

C. Les résistances.

La résistance aux antibiotiques définit l'absence de sensibilité d'un germe. Elle peut être primaire, c'est à dire naturelle ou acquise.

La résistance peut être observée sur le plan bactériologique : dans ce cas elle est définie par une élévation de la CMI d'un antibiotique vis-à-vis d'une souche par rapport à la CMI du même antibiotique vis-à-vis de la population sauvage de cette même espèce. Une souche devient résistante lorsqu'elle peut survivre au contact d'une concentration antibiotique habituellement efficace, ce qui ne signifie pas que l'antibiotique soit devenu inefficace. La catégorisation clinique de cette souche s'effectue par comparaison aux concentrations critiques définies par le communiqué annuel du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie. Il existe des paliers de niveaux dans cette résistance bactériologique. Lorsque la tolérance du patient à l'antibiotique l'autorise, des posologies plus fortes permettent de dépasser certains paliers et de surmonter certains niveaux de résistance (adaptation phénotypique).

Sur le plan clinique, une résistance est liée dans certains cas à une impossibilité d'atteindre au niveau du foyer infectieux une concentration antibiotique suffisante alors que

l'antibiotique est adapté. Un échec clinique est défini par une persistance des signes cliniques (AFSSAPS, 2001).

1. Mécanismes biochimiques de résistance.

Préciser le déterminisme biochimique de la résistance présente un intérêt avant tout scientifique mais aussi pratique. Car pour des cliniciens, il amène à comprendre la résistance croisée entre antibiotiques de la même famille. L'intérêt scientifique permet d'imaginer de nouvelles molécules plus actives, car échappant à l'action de tel ou tel mécanisme.

Ces mécanismes sont (Philippon A, 2004):

- l'interférence avec le mécanisme de transport de type imperméabilisation, elle explique pour partie la résistance naturelle de nombreux bacilles à Gram négatif aux antibiotiques hydrophobes,
- l'inactivation ou détoxication enzymatique, qui est une résistance par destruction des molécules d'antibiotiques soit à l'extérieur de la bactérie (enzyme exocellulaire) soit dans la bactérie (enzyme endocellulaire ou périplasmique) est soit naturelle, soit plus fréquemment acquise et touche plusieurs familles d'antibiotiques, dont certaines bêta-lactamines qui subissent l'action des bêta-lactamases,
- les modifications d'affinité de la cible,
- la substitution de cible,
- l'interférence avec le mécanisme de transport de type efflux, résistance non enzymatique liée à des modifications de protéines membranaires permettant l'efflux de l'antibiotique hors de la cellule et donc empêchant son accumulation intracellulaire.

2. Mécanismes génétiques de la résistance acquise et conséquences sur la diffusion de la résistance.

Le patrimoine génétique d'une bactérie est peut être porté par un chromosome et des plasmides facultatifs. Il existe dans le matériel génétique bactérien des éléments génétiques transférables, les plasmides, les transposons et les intégrons. Une bactérie peut acquérir une résistance aux antibiotiques par deux grands mécanismes génétiques. L'un a pour support le chromosome et définit une résistance chromosomique, l'autre a pour support les plasmides ou les éléments transposables ou les intégrons et ils définissent une résistance extra-

chromosomique. Les mécanismes génétiques sont de deux types : modification d'ADN chromosomique par mutation et transferts d'ADN plasmidique ou non, ces deux mécanismes pouvant survenir simultanément ou successivement.

La résistance chromosomique.

La résistance chromosomique résulte d'une mutation sur un gène porté par un chromosome.

Une mutation se produit en moyenne toutes les 105 à 1010 divisions mais compte tenu de l'importance des populations bactériennes dans un foyer infectieux la probabilité pour qu'il existe une bactérie résistante à un antibiotique n'est pas négligeable.

Une mutation a un caractère héréditaire (transmission sur un mode vertical de bactérie mère à bactéries filles).

La résistance extra-chromosomique.

Elle est liée à une mutation sur un gène compris dans des plasmides, des transposons et ou des intégrons codant pour des protéines additionnelles et non des constituants normaux de la bactérie. Ces bactéries sont alors normales alors que les bactéries résistantes par mutation sont souvent fragilisées.

Ces gènes sont transférables sur un mode horizontal d'une espèce à une autre, même éloignée, ce qui est à l'origine d'une dissémination très importante au sein des populations bactérienne. La résistance est qualifiée de contagieuse ou d'infectieuse.

L'antibiotique ne provoque pas la mutation qui se produit au hasard. Il se contente de révéler et de sélectionner les bactéries mutantes. Comme pour la résistance chromosomique, les gènes de la résistance extra-chromosomique ne sont pas induits par l'utilisation des antibiotiques qui se contentent de sélectionner les bactéries porteuses de tels gènes. Il est important de noter que la résistance extra-chromosomique étant souvent à l'origine d'une multi-résistance, l'utilisation d'un seul antibiotique va sélectionner des bactéries multi-résistantes qui ne sont pas contre-sélectionnées en l'absence d'antibiotique (Euzéby JP, 2006).

3. Rôle des antibiotiques dans les résistances acquises.

Il existe une corrélation entre le nombre de prescriptions d'antibiotiques et l'évolution des résistances bactériennes, ce qui implique que les antibiotiques peuvent favoriser l'implantation de bactéries pathogènes et donc l'apparition d'une infection ou encore la résistance d'une infection à l'antibiothérapie.

Les antibiotiques sont susceptibles de :

- favoriser la prolifération des germes déjà résistants, en détruisant les germes sensibles (ce phénomène est communément appelé « pression de sélection » des antibiotiques sur la flore bactérienne de l'environnement),
- sélectionner les bactéries commensales porteuses de plasmides, y compris des bactéries saprophytes (tube digestif),
- sélectionner également des mutants résistants.

Les antibiotiques à spectre large peuvent rompre l'équilibre en détruisant la flore de barrière, surtout aux niveaux cutané et digestif. Ceux-ci sont dangereux pour la flore intestinale, car ils favorisent la transmission des plasmides de résistance sélectionnés par pression de sélection, d'où le risque non négligeable de prolifération de bactéries multirésistantes à potentiel pathogène.

La multirésistance des bacilles à Gram négatif et des cocci à Gram positif est à l'origine d'infections et de surinfections très difficiles à maîtriser. Il existe une forte corrélation entre la consommation d'antibiotiques et la fréquence des résistances à ces mêmes antibiotiques.

Aucune donnée spécifique de la littérature ne permet de conclure sur les problèmes de résistance bactérienne en odontologie et stomatologie.

Afin d'éviter le développement des résistances anti-bactériennes à nos traitements complémentaires anti-infectieux, il est nécessaire de prescrire mieux et surtout moins. Le choix de la ou des molécules les mieux adaptées en fonction des bactéries spécifiques à chaque parodontite est indispensable. La prescription des antibiotiques doit être réservée aux seules situations cliniques où leur efficacité a été démontrée (AFSSAPS, 2001).

D. Les résistances liées à l'organisation en biofilm.

Il a été reconnu que les bactéries croissant au sein des biofilms sont bien plus résistantes aux antibiotiques que celles croissant sous forme planctonique. Bien que les mécanismes conduisant à cette résistance accrue ne soient pas totalement clairs, certains principes généraux ont été décrits.

1. Mécanismes de résistance au sein du biofilm.

Les mécanismes de résistance varient d'une espèce à l'autre, d'un antibiotique à l'autre et en fonction de l'habitat dans lequel le biofilm se développe. Un mécanisme important de résistance est le taux de croissance réduit des bactéries dans les biofilms, qui les rend moins sensibles à de nombreux antibiotiques. La résistance est également influencée par le statut nutritionnel, le taux de croissance, la température, le pH et l'exposition antérieure à des doses sub-antimicrobiennes de l'antibiotique. La variation d'un de ces paramètres peut conduire à une variation de la réponse du biofilm à l'antibiotique. La matrice extracellulaire exerce une fonction homéostatique qui permet aux cellules les plus profondes du biofilm de bénéficier de conditions différentes celles des cellules superficielles ou planctoniques. Le taux de croissance réduit des cellules les plus profondes leur permet de survivre mieux que les cellules en périphérie en cas d'exposition à des agents antimicrobiens. De plus ces cellules à croissance ralentie surexpriment souvent des facteurs de défense non spécifiques des exopolymères.

La matrice d'exopolymères d'un biofilm ne représente pas en elle-même une barrière de diffusion aux antibiotiques mais présente des propriétés pouvant retarder leur diffusion. Cet effet dépend de la nature de l'antibiotique, de la liaison de l'agent à la matrice et de la concentration de l'antibiotique employé. Comme la réaction entre l'antibiotique et la matrice réduit les niveaux d'antibiotiques, un biofilm plus volumineux réduira davantage l'antibiotique.

De plus il existe une altération du génotype et/ou du phénotype des cellules croissant au sein d'un biofilm puisqu'elles expriment des gènes que l'on ne retrouve pas pour les cellules planctoniques. Il s'avère que des facteurs de résistance ainsi développés peuvent être ensuite conservés si la cellule se retrouve isolée de son biofilm.

La résistance accrue des microorganismes aux antibiotiques en présence de biofilms pose la question de l'interprétation des résultats obtenus, via les antibiogrammes réalisés dans

les laboratoires d'analyses, et de la validité du traitement antibiotique in vivo (Socransky SS, Haffajee AD, 2002).

2. Conséquences sur le traitement antibiotique des maladies parodontales.

L'organisation des bactéries de la plaque apporte les arguments microbiologiques pour l'usage des antibiotiques systémiques à la suite du traitement mécanique.

• Les antibiotiques agissent mieux lorsque la plaque supra-gingivale est peu importante. En général la plaque est présente en faible quantité, plutôt après, qu'avant ou qu'au cours du traitement parodontal initial.

• Les antibiotiques fonctionnent mieux lorsque la charge bactérienne sous-gingivale a été réduite de manière significative par traitement mécanique (effet inoculum). En particulier, une réduction de la flore commensale devrait être tentée en amont de l'antibiothérapie.

• Le traitement mécanique peut désorganiser le biofilm bactérien à la surface de la racine, ce qui peut accroître l'efficacité des agents antimicrobiens contre les bactéries résidentes.

• Pour réduire la charge orale des pathogènes parodontaux, les dents avec un mauvais pronostic devraient être extraites avant une antibiothérapie. (Loomer PM, 2004).

Les antibiotiques pourraient être utilisés à différents moments du traitement. En raison des propriétés particulières du biofilm, leur efficacité est optimale lorsqu'ils sont employés en complément du traitement mécanique.

3ème partie

Intérêt de l'antibiothérapie en parodontie

I. Antibiothérapies systémiques.

La spécificité bactérienne des maladies parodontales a été établie et des limites au traitement mécaniques ont été relevées, notamment en ce qui concerne l'élimination de certains pathogènes parodontaux du effet de la rapide recolonisation bactérienne à partir de sites extra-dentaires ainsi que la capacité de certaines espèces à envahir les tissus gingivaux. Les recherches se sont donc orientées vers l'utilisation de traitements antibiotiques. Voyons les résultats obtenus avec les antibiotiques systémiques dans le traitement des parodontites et déterminons ensuite les règles de leur utilisation en pratique courante.

A. Indications.

1. Intérêt de l'antibiothérapie systémique dans le traitement des parodontites.

Les antibiotiques systémiques parviennent aux tissus parodontaux et dans la poche parodontale par le sérum et peuvent influer sur les organismes hors de portée des instruments de nettoyage ou d'un traitement anti-infectieux (Slots J, Ting M, 2002). La thérapie antibiotique systémique peut potentiellement aussi supprimer les agents pathogènes parodontaux résidant sur la langue ou d'autres surfaces buccales, ce qui retarde la recolonisation sous-gingivale des agents pathogènes (Müller HP, Heinecke A et coll., 1998).

Les antibiotiques systémiques peuvent même être nécessaires pour l'éradication des infections parodontales causées par *A. actinomycetemcomitans* et d'autres agents pathogènes capables d'infiltrer directement ou indirectement les tissus (Müller HP, Heinecke A, 1998).

Il existe des preuves que l'usage optimal des antibiotiques réduit le total nombre de dents ayant besoin d'une intervention chirurgicale (Loesche WJ, Giordano JR et coll., 1992; Winkel EG, van Winkelhoff AJ et coll., 2001). En revanche, le surfaçage répété des racines chez les patients atteints d'une maladie active est long et coûteux, et il est souvent inefficace (Badersten A, Nilveus R et coll., 1984). Il existe en outre des effets néfastes injustifiés causés

par un traitement mécanique répété, tels qu'une perte de substance dentaire et une récession gingivale sur des sites peu profonds.

Une approche scientifique de la sélection d'un antibiotique qui peut s'avérer utile dans le traitement de la parodontite a été de déterminer la concentration de l'antibiotique atteint dans le fluide sulculaire et de la comparer aux concentrations de l'antibiotique nécessaires pour inhiber ou tuer les bactéries (CMI) associées à des maladies parodontales. En utilisant ces critères, divers antibiotiques dépassant la CMI dans le fluide sulculaire ont été identifiés, par exemple, l'amoxicilline et l'association l'amoxicilline / acide clavulanique (Tenenbaum H, Jehl F et coll., 1997), les tétracyclines (Gordon JM, Walker CB et coll., 1980 ; Pascale D, Gordon J et coll., 1986 ; Walker CB, Gordon JM et coll., 1981), la clindamycine (Walker CB, Gordon JM et coll., 1981), le métronidazole (Britt MR, Pohlod DJ., 1986 ; Van Oosten MA, Notten Fj et coll ., 1986). Toutefois, ces données doivent être interprétées avec prudence, car l'efficacité d'un antibiotique est généralement déterminée in vitro à l'aide de cellules bactériennes planctoniques, ce qui ne prend pas en compte en compte l'effet du biofilm (Barbosa FCB, Mayer MPA et coll.L, 2001 ; Berglundh T, Krok L et coll., 1998). En outre, le pourcentage des organismes résistants aux médicaments couramment utilisés a augmenté de façon spectaculaire au cours des dernières années. Les essais cliniques ont tout de même confirmé les effets bénéfiques de ces antibiotiques pour le traitement de la parodontite (Walker C, Karpinia K et coll., 2004).

2. Arguments pour l'emploi d'une association.

La flore sous-gingivale des parodontites se compose souvent de plus d'une espèce pathogène, et certaines combinaisons d'espèces bactériennes ont été impliquées dans la destruction parodontale (Dzink JL, Socransky SS et coll., 1988; Edwardsson S, Bing M et coll., 1999; Socransky SS, Haffajee AD et coll., 1998). Comme la flore sous-gingivale des maladies parodontales se compose de divers agents pathogènes avec des sensibilités différentes aux antibiotiques, l'emploi d'une combinaison de molécules est parfois justifié. Cela permet l'élargissement du spectre par rapport à un seul antibiotique, et peut également aider à prévenir l'émergence de résistances bactériennes et diminuer la dose de chaque antibiotique du fait de la synergie entre les médicaments (Umeda M, Takeuchi Y et coll., 2004).

3. Avantages de l'antibiothérapie systémique.

L'antibiothérapie systémique offre plusieurs avantages sur l'application locale: l'antibiotique est distribué dans tous les tissus de la cavité orale via le sérum (les zones inaccessibles au traitement mécanique des poches parodontales et les zones furcations), il peut atteindre les organismes résidant dans les cellules épithéliales et les tissus conjonctifs gingivaux. En outre, il peut agir sur les agents pathogènes parodontaux qui ont colonisé la muqueuse buccale ou sont présent dans la salive (Danser MM, Timmerman MF et coll., 1996; Mombelli A, Gmur R et coll., 1994; Pavicic MJ, van Winkelhoff AJ et coll., 1994), et le risque de recolonisation sous-gingivale et donc de récidive après traitement peut être réduit (Muller HP, Eickholz P et coll., 1995).

L'antibiothérapie peut être plus pratique d'utilisation pour un patient avec de nombreux sites à traiter.

Les inconvénients du traitement par antibiotique restent les réactions indésirables (Slots J, Rams TE., 1990) et la nécessité d'une bonne observance du patient (Loesche WJ, Grossman N et coll., 1993).

B. Effet clinique et microbiologique.

1. Les tétracyclines.

La tétracycline agit sur de nombreuses bactéries fréquemment associées aux maladies parodontales (Walker CB, Gordon JM et coll., 1981 ; Walker CB, Pappas JD et coll., 1985) et atteint des concentrations élevées dans le fluide gingival lors de son administration systémique (Gordon JM,Walker CB et coll., 1980). De nombreuses études évaluant l'efficacité de la tétracycline associée au DSR dans le traitement des parodontites de l'adulte n'ont pas montré de différence significative par rapport au DSR seul, mais seulement une légère amélioration du niveau d'attache et de la profondeur de poche (Hellde´n LB, Listgarten MA et coll., 1979; Listgarten MA, Lindhe J et coll., 1978; Scopp IW, Froum SJ et coll., 1980; Slots J, Mashimo P, et coll., 1979)

Des études cliniques en double aveugle sur des patients atteints d'une parodontite réfractaire ou récurrente ont montré que l'administration systémique de tétracycline ou de doxycycline en complément du DSR réduisait significativement la profondeur de poche et

améliorait le gain d'attache par rapport au traitement par DSR et placebo (McCulloch CAG, Birek P et coll., 1990; Rams TE, Keyes PH et coll., 1983). Bien que la doxycycline réduise efficacement les risques de récidive de la maladie pour certains, elle n'empêche pas la progression de la maladie chez d'autres (Walker CB, Gordon JM et coll., 1993; van Winkelhoff AJ, Rodenburg JP et coll., 1989).

L'élimination des parodontopathogènes par les tétracyclines a été montrée (McCulloch CA, Birek P et coll., 1990; Rams TE, Keyes PH, 1983), mais il a aussi été signalé que le DSR complété par l'administration systémique de tétracyclines n'a qu'un effet mineur sur la flore parodontale comparé au DSR seul (Asikainen S, Jousimies-Somer H et coll., 1990; Lindhe J, Liljenberg B et coll., 1983; Slots J, Mashimo P et coll., 1979). De plus il existe des résistances des pathogènes parodontaux aux tétracyclines qui ne parviennent pas à les supprimer (Feres M, Haffajee AD et coll., 1999; Kulkarni GV, Lee WK et coll., 1991; Muller HP, Lange DE et coll., 1993; Saxen L, Asikainen S, 1993; van Winkelhoff AJ, Rodenburg JP et coll., 1989).

Des études cliniques sur la parodontite agressive (juvénile) localisée ont montré que 1g/jour de tétracycline-HCl augmentait la diminution de l'inflammation gingivale et le gain d'attache clinique et d'os alvéolaire (Slots J, Mashimo P et coll., 1979; Slots J, Rosling BJ, 1983; Novak MJ, Polson AM et coll., 1988; Lindhe J, 1981).

Les résultats obtenus à la suite d'un traitement complémentaire par tétracycline dans les parodontites agressives localisées étaient souvent importants cliniquement, ce qui est vraisemblablement du à l'élimination de *A. actinomycetemcomitans* du site infecté. Cependant le DSR et la tétracycline ne suppriment pas tous les *A. actinomycetemcomitans* chez les patients atteints de parodontite agressive (Slots J, Rosling BJ, 1983). Les sites parodontaux présentant une présence importante de *A. actinomycetemcomitans* après le traitement, ont eu tendance à subir une poursuite de la destruction de l'attache parodontale (Asikainen S, Jousimies-Somer H et coll., 1990; Kornman KS, Robertson PB, 1985; Mandell RL, Socransky SS, 1988; Saxen L, Asikainen S et coll., 1990; Slots J, Rosling BG, 1983). Il apparaît qu'une reprise d'activité survient chez jusqu'à 25% de ces patients en dépit d'un nettoyage dentaire professionnel tous les 3 mois (Lindhe J, 1981). D'autres études ont démontré que la doxycycline et la minocycline, comme la tétracycline, ne supprimaient pas totalement *A. actinomycetemcomitans* de tous les sites (Muller HP, Lange DE et coll., 1993; Saxe´n L, Asikainen S et coll., 1990).

Les mécanismes non antimicrobiens comme l'activité anti-collagénase de la doxycycline ont certainement joué un rôle important dans les bons résultats cliniques obtenus (Golub, LM, Lee HM et coll., 1983)

À une époque, on pensait que l'efficacité de l'administration adjuvante de tétracycline était entièrement due à son large spectre antimicrobien et son effet sur la flore microbienne. Il est maintenant reconnu que les tétracyclines sont également de puissants inhibiteurs de métalloprotéases matricielles, une famille d'enzymes qui dégradent la matrice extracellulaire tels que les molécules de collagène (Golub LM, Goodson JM et coll., 1985; Golub LM, Lee HM et coll., 1998). Les métalloprotéases matricielles jouent un rôle crucial dans la parodontite et sont produits par chaque type de cellule dans les tissus parodontaux. Lorsque la maladie est présente, on constate une augmentation des sécrétions de métalloprotéases matricielles 8 et de métalloprotéases matricielles 9 par l'infiltration de leucocytes polynucléaires. Des niveaux pathologiques élevés de métalloprotéases matricielles impliquent la destruction des composants structurels du parodonte (Walker C, Karpinia K et coll., 2004). La doxycycline, en particulier, diminue l'activité des métalloprotéases matricielles lors de l'inflammation des tissus parodontaux par un mécanisme qui n'est pas lié à ses propriétés antimicrobiennes (Golub LM, Lee HM et coll., 1997; Golub LM, Sorsa T et coll., 1995). Une série d'études cliniques en double-aveugle, contrôlées par placebo a démontré que des doses subantimicrobiennes de doxycycline (DSD), 20 mg 2 fois par jour (Periostat®), ont produit une amélioration des indices cliniques (Walker C, Karpinia K et coll., 2004), sans provoquer d'effet décelable sur la flore sous-gingivale ou d'augmentation de la résistance aux antibiotiques.

Récemment, les effets cliniques et microbiologiques de doses subantimicrobiennes de doxycycline (DSD) ont été examinés. Des DSD et un DSR ont abouti à une amélioration clinique significative par rapport au DSR seul. Les sites les plus gravement atteints avant de commencer le traitement ont montré la plus grande amélioration à la suite du traitement (Caton JG, Ciancio SG et coll., 2000; Caton JG, Ciancio SG et coll., 2001; Golub LM, McNamara TF et coll., 2001), mais il n'y avait pas de différence dans la composition de la flore microbienne.

Bien qu'il ait été suggéré que les DSD ont le potentiel d'induire une résistance bactérienne aux antibiotiques, plusieurs études in vivo qui ont abordé cette question n'ont pas permis de déceler le développement de résistances (Caton JG, Ciancio SG et coll., 2000; Golub LM, McNamara TF et coll., 2001; Thomas J, Walker C et coll., 2000; Walker C,

Thomas J et coll., 2000). L'absence de tout effet détectable sur le nombre de bactéries de la flore et sur la résistance aux antibiotiques a été largement examinée non seulement dans la cavité buccale (Thomas J, Walker C., 2000; Thomas JG, Metheny RJ et coll., 1998; Walker C, Thomas J et coll., 2000), mais également dans la flore intestinale et vaginale (Walker C, Nango' S et coll., 2000), et la flore de la peau (Skidmore R, Kovach R et coll., 2003). Il n'est pas surprenant que des DSD n'aient pas exercé d'effet décelable sur la flore normale d'un de ces sites. 20 mg de doxycycline deux fois par jour donnent des niveaux sériques maximaux de 0,7-0,8 µg de doxycycline par mL et des concentrations moyennes d'environ 0,4 µg / mL. Ces concentration de doxycycline sont nettement plus faibles que la plupart des CMI déterminées in vitro avec des cultures pures d'espèces parodontales et sont inférieures aux concentrations nécessaires pour exercer un effet antimicrobien sur le biofilm sous-gingival (Walker C, Sedlacek M et coll., 2002; Walker C, Sedlacek M et coll., 2001).

Il se peut que l'administration de tétracyclines en complément du DSR soit bénéfique à certains patients, en particulier dans le cas d'une parodontite agressive ou répondant mal au traitement mécanique. Cependant il semble qu'il y ait de meilleurs choix d'antibiotiques pour l'usage systémique (Walker C, Karpinia K, 2004). En effet, des pathogènes parodontaux, *A. actinomycetemcomitans* en particulier, présentent des résistances aux tétracyclines qui ne parviennent pas à les supprimer.

Les DSD représentent une nouvelle option de traitement et une approche différente pour le contrôle de l'activité de la maladie qui est à la disposition du praticien clinique (Walker C, Karpinia K et coll., 2004). De bons résultats cliniques obtenus avec des DSD du fait de leur activité inhibitrice sur les métalloprotéases matricielles. Des études on montré l'absence de tout effet détectable de ce traitement, sur le nombre de bactéries de la flore et sur la résistance aux antibiotiques.

2. Le métronidazole.

Dans la plupart des études impliquant l'usage de métronidazole en complément du DSR, certaines améliorations ont été constatées pour les différentes mesures cliniques, soit par rapport aux valeurs de base initiales, soit par rapport au DSR et placebo (Walker C, Karpinia K et coll., 2004).

De nombreuses recherches montrent que l'administration systémique de métronidazole en complément du DSR dans le traitement des pariodontites chroniques procure une

amélioration clinique supérieure au DSR seul (Haffajee AD, Teles RP et coll., 2006) Des études avec des patients atteints de parodontite de l'adulte ont indiqué que le métronidazole (administration quotidienne de 750 mg à 1g pendant 14 jours) en complément du traitement mécanique diminuait le nombre de dents nécessitant de la chirurgie parodontale ou une extraction (Loesche WJ, Giodano JR et coll., 1992; Loesche WJ, Schmidt E et coll., 1991). Cet effet a été conservé et maintenu au moins 5 ans après la fin du traitement initial (Loesche WJ, Giordano JR et coll., 2002).

Le suivi de sujets présentant une parodontite à progression rapide, a montré l'amélioration statistiquement significative de la profondeur moyenne de poche et du pourcentage de sites de saignant au sondage, par rapport à la valeur de référence, et ce jusqu'à 9 mois après l'utilisation du métronidazole (250 mg, 3 fois par jour, pendant 10 jours) en complément du débridement mécanique (Gusberti FA, Syed SA et coll., 1988). Une légère amélioration clinique globale a été vue pour un groupe recevant du métronidazole (200 mg 4 fois par jour) en complément du DSR, par rapport au DSR et placebo (Lindhe J, Liljenberg B et coll., 1983). La réponse a été meilleure pour les poches de 5-6 mm de profondeurs que pour les poches plus profondes (7 mm), où aucune différence n'a été détectée en comparaison avec le DSR et placebo.

Des patients ayant une parodontite réfractaire ont eu un traitement par métronidazole (500 mg, 3 fois par jour, pendant 7 jours) en complément du DSR, ils ont été choisis sur la base des niveaux détectables de *T. forsythensis* et de l'absence de *A. actinomycetemcomitan*. Les moyennes des profondeurs de sondage et des indices de saignement ont montré une amélioration significative et l'amélioration maximale a été observée pour des patients testés négatifs pour *T. forsythensis, P. gingivalis, P. intermedia* après la thérapie (van Winkelhoff AJ, Vangsted T et coll., 2000; Winkel EG, van Winkelhoff AJ et coll., 1997).

Une étude a montré l'amélioration des paramètres cliniques et une réduction des niveaux et des proportions des membres du complexe rouge (*T. forsythensis, P. gingivalis* et *T. denticola*) et du complexe orange (les membres des genres *Campylobacter, Fusobacterium, Prevotella, E. nodatum, P.* et *S. micros constellatus*) (Socransky SS, Haffajee AD et coll., 1998) après un traitement au métronidazole (Feres M, Haffajee AD et coll., 2001).

Le métronidazole a été utilisé comme adjuvant dans le traitement de la parodontite agressive des mineurs, en particulier la parodontite juvénile localisée (Walker C, Karpinia K, 2004). Le traitement a sensiblement réduit les niveaux de *A. actinomycetemcomitans* sans

toutefois l'éradiquer (Saxe'n L, Asikainen S, 1993). Contrairement à la plupart des autres pathogènes parodontaux à Gram négatif, *A. actinomycetemcomitans* est relativement résistant au métronidazole in vitro (Kleinfelder JW, Muller RF et coll., 1999; Muller HP, Holderrieth S, Burkhardt U et coll., 2002; Poulet PP, Duffaut D et coll., 1999). Par conséquent, l'utilisation du métronidazole en tant que complément au débridement mécanique n'est pas considéré comme un choix optimal pour le traitement de la parodontite juvénile.

En résumé, l'usage de métronidazole en complément du DSR réduit les spirochètes et les bacilles anaérobies à Gram négatif, y compris *P. intermedia, P. gingivalis,* et *T. forsythensis* par rapport au niveaux de base ou au débridement mécanique seulement, une amélioration de la profondeur de poche au sondage et du niveau d'attache clinique est généralement obtenue. En général, les sites profonds (> 5 mm) ont tendance à mieux répondre que les sites de profondeur modérée (4-5 mm). Ainsi, la thérapie systémique par métronidazole semble être plus efficace lors du traitement des patients présentant des poches profondes qui contiennent une flore sensible composée d'anaérobies à Gram négatif (Walker C, Karpinia K, 2004).

Il faut toutefois noter la résistance relative de *A. actinomycetemcomitans.*

3. La clindamycine.

Les concentrations obtenues dans le fluide gingival et la sensibilité des bacilles anaérobies à Gram négatif associés à la flore parodontale, font présumer de l'efficacité d'un traitement par la clindamycine-HCl des parodontites de l'adulte réfractaires à une thérapie précédente (Walker C, Karpinia K, 2004).

Lors d'une étude clinique, des patients atteints de parodontites réfractaires à un premier traitement mécanique et dont les prélèvements bactériens ont indiqué une sensibilité à la clindamycine, ont reçu un DSR et ont été mis sous clindamycine-HCL pendant 7 jours. Sur les 13 patients inscrits, 11 n'ont plus de perte d'attache clinique. La proportion de sites actifs a diminué, passant d'une moyenne de 10,7% à 0,5% par patient et par an (Gordon J, Walker C et coll., 1985). À 24 mois, une moyenne de gain d'attache clinique de 1,5mm était enregistrée (Gordon J, Walker C et coll., 1990).

Les améliorations cliniques ont été associées à une importante réduction des spirochètes, de *Peptostreptococcus sp.*, des streptocoques béta-hémolythiques, des bâtonnets mobiles et à Gram négatif, y compris *P. gingivalis* et *P. intermedia*, et d'une augmentation des bâtonnets et cocci à Gram positif (Walker C, Gordon J, 1990). Cependant, un patient a développé une colite pseudomembraneuse. D'autres études ont montré des résultats semblables, à savoir un gain d'attache clinique et la réduction des bactéries anaérobies à Gram positif (Magnusson I, Clark WB et coll., 1994; Ohta Y, Okuda K et coll., 1986).

Selon ces études, la clindamycine HCl peut être utile dans le traitement de patients réfractaires qui n'ont pas répondu favorablement à d'autres thérapies parodontales. Avant d'entreprendre un traitement par clindamycine, il est fortement recommandé d'effectuer une culture bactérienne et des tests de sensibilité pour le dépistage de la présence de *E. corrodens* et *A. actinomycetemcomitans*. La présence de l'un d'eux contre-indique l'administration de clindamycine. Suite à la prise de clindamycine, les patients doivent être suivis attentivement et avisés de la possibilité de troubles gastro-intestinaux. En raison du risque effets indésirables graves, l'usage de ce médicament devrait être réservé aux pathologies qui se sont révélées réfractaires à d'autres thérapies parodontales et pour qui les résultats de la culture et de la sensibilité des échantillons correspondent (Walker C, Karpinia K, 2004).

4. L'amoxicilline.

L'amoxicilline possède une bonne activité antibactérienne contre les espèces à Gram négatif, atteint des concentrations élevées dans le fluide sulculaire et bénéficie d'une haute sensibilité des agents pathogènes parodontaux (Goodson JM, 1994). Toutefois, l'amoxicilline est sensible à la dégradation par les bêta-lactamases et est donc généralement utilisée en association avec le métronidazole (Walker C, Karpinia K, 2004), les bêta-lactamases étant relativement fréquentes dans les poches parodontales, leur incidence montrant une corrélation positive avec la profondeur de poche (Walker CB, Tyler KT et coll., 1987). En plus de la résistance liée à l'inclusion dans le biofilm sous-gingival, la présence de bêta-lactamases peut expliquer le manque d'efficacité observé avec l'amoxicilline (Walker C, Karpinia K, 2004).

5. L' azithromycine.

L'azithromycine a montré une présence au niveau des sites sains et atteints dépassant les CMI de la majorité des parodontopathogènes (Blandizzi C, Malizia T et coll., 1999). Une étude en double-aveugle, contrôlée par placebo a permis d'évaluer l'efficacité de l'azithromycine (500 mg / jour pendant 3 jours) en tant que complément au DSR (Smith SR, Foyle DM et coll., 2002). Le traitement par l'azithromycine a montré une amélioration de la profondeur de poche et une diminution du nombre de sites saignant au sondage, les sites les plus profonds montrant la plus grande amélioration.

Microbiologiquement, les bactéries anaérobies à Gram négatif à pigmentation noire, *Bacteroides sp.* et *P. intermedia* ont été fortement réduites en cas de traitement par l'azithromycine en complément du DSR, à 3 et 6 semaines après traitement, de même que *P. gingivalis* à 3, 6 et 10 semaines. Les spirochètes ont été significativement diminuées sur l'ensemble de l'étude pour les sujets qui ont reçu de l'azithromycine (Skidmore R, Kovach R et coll., 2003).

Actuellement, il n'existe pas suffisamment de données sur l'efficacité de l'azithromycine en tant que traitement d'appoint des maladies parodontales. Toutefois, l'azithromycine présente une durée de traitement courte qui facilite l'observance, et en raison de ses propriétés pharmacocinétiques uniques et de son spectre d'activité, elle peut s'avérer utile dans certaines circonstances (Walker C, Karpinia K, 2004).

6. L'amoxicilline et l'acide clavulanique.

Dans une étude, 10 patients atteints par une maladie parodontale réfractaire au traitement mécanique et sélectionnés en fonction de l'analyse microbiologique de leur flore parodontale ont reçu de l'Augmentin® pendant 2 semaines après le DSR (Magnusson I, Clark WB et coll., 1989). Pour les sites considérés comme cliniquement actif, l'auteur a observé un gain d'attache moyen de 2 mm, 3 mois après le traitement et une diminution de la profondeur de poche de 2,5 mm en moyenne, 6 mois après le traitement. Les résultats ont été maintenus pendant 1 an. Une autre étude a testé l'efficacité de quatre agents administrés systémiquement, l'Augmentin®, la tetracycine, l'ibuprofène ou un placebo, en association avec la technique de lambeau de Widman. Ceux qui ont reçu l'Augmentin® ou la tétracycline ont montré un gain d'attache significativement plus important que les deux autres groupes (Haffajee AD, Dibart S

et coll., 1995). Cependant, aucune différence n'a été signalée entre les réponses obtenues avec l'Augmentin ou la tétracycline. Une étude en double-aveugle, controlée par placebo, incluant 21 patients diagnostiqués pour une parodontite généralisée de l'adulte, a montré que, en comparaison avec le placebo, l'Augmentin n'a donné aucune amélioration clinique ou microbiologique (Winkel EG, van Winkelhoff AJ et coll., 1999).

En théorie, on pourrait s'attendre à ce que l'association amoxicilline / acide clavulanique en complément du débridement mécanique soit relativement efficace dans l'élimination des pathogènes parodontaux à Gram négatif et à Gram positif. L'amoxicilline possède un large spectre et l'acide clavulanique est sensé inhiber la plupart des bêta-lactamases produites par les bactéries parodontales.

Bien que les données soient limitées, les études cliniques ne rendent pas compte d'une efficacité particulière de l'Augmentin® adjoint au DSR dans le traitement des maladies parodontales. Il peut fournir certains avantages par rapport au traitement mécanique de la parodontite pour certains patients, mais d'autres antibiotiques systémiques paraissent plus efficaces (Walker C, Karpinia K, 2004).

7. L'amoxicilline et le métronidazole.

Plusieurs rapports décrivent des résultats prometteurs sur l'utilisation d'une association de métronidazole / amoxicilline à 250-375 mg de chaque 3 par jour pendant 8 jours habituellement (Umeda M, Takeuchi Y et coll., 2004), comme traitement d'appoint dans les maladies parodontales (Walker C, Karpinia K, 2004).

Les effets du métronidazole et de l'amoxicilline ont été testés comme adjuvant au DSR face à un placebo lors d'une étude clinique chez des sujets atteints de parodontite chronique de l'adulte à un stade avancé (Rooney J, Wade WG et coll., 2002). A 1, 3, et 6 mois post-traitement, on observe l'amélioration clinique des saignements et de la suppuration, une réduction de la profondeur de poche et un gain d'attache clinique significatifs par rapport au DSR et placebo. Les différences les plus marquées ont été rapportées pour le groupe traité par l'association amoxicilline / métronidazole, mais d'importantes différences ont également été trouvées dans les groupes traités par métronidazole ou amoxicilline par rapport au placebo.

Le nombre total de bactéries aérobies et anaérobies a été significativement réduit à 1 mois dans le groupe traité par métronidazole et amoxicilline par rapport au groupe recevant le placebo et celui recevant le métronidazole. P. intermedia est toujours plus rare dans les groupes traités par antibiotique par rapport au groupe recevant le placebo, et ce de manière significative pour l'adjonction de métronidazole et d'amoxicilline ou d'amoxicilline seule après 1 mois et de métronidazole et d'amoxicilline ou de métronidazole seul après 3 mois. Une étude a montré que l'association métronidazole / amoxicilline donnée en tant que traitement unique à 4 mois d'intervalle a stoppé la progression de la maladie et a amélioré significativement les paramètres cliniques (Lopez NJ, Gamonal JA et coll., 2000). Il a été constaté que la thérapie antibiotique seule a été moins efficace que le DSR, mais que le traitement mécanique combiné avec les antibiotiques a été plus efficace que le traitement mécanique seul en termes d'amélioration des paramètres cliniques et microbiologiques de la maladie (Berglundh T, Krok L et coll., 1998). Pour la plus grande partie, les recherches confirment le consensus selon lequel le métronidazole et l'amoxicilline en association avec le DSR offrent un avantage concret sur le débridement mécanique seul.

Des améliorations importantes des paramètres cliniques et microbiologiques ont été signalées chez les jeunes patients atteints de parodontite localisée associées à la présence de *A. actinomycetemcomitans.*

D'un point de vue microbiologique, *P. gingivalis, T. forsythensis*, et *P. intermedia* ont subit d'importantes réductions de leurs niveaux (Winkel EG, van Winkelhoff AJ et coll., 2001.).

Les auteurs ont conclu que l'association métronidazole / amoxicilline en tant que complément du traitement initial des patients atteints de parodontite de l'adulte améliorait nettement les résultats cliniques et microbiologiques par rapport au traitement initial seul. Ils ont également suggéré que les patients hébergeant *P. gingivalis*, en particulier, pouvaient bénéficier de cette thérapie antibiotique (Walker C, Karpinia K et coll., 2004).

À l'heure actuelle, elle semble être le traitement de choix pour la parodontite agressive précoce et d'autres formes de parodontites impliquant *A. actinomycetemcomitans*. Les données disponibles indiquent que *A. actinomycetemcomitans* peut être contrôlé, si ce n'est éradiqué, par l'administration systémique de métronidazole et d'amoxicilline en complément

du débridement mécanique. Certaines données indiquent qu'il est également utile dans le traitement de parodontites réfractaires ou d'autres formes de parodontite agressive. Slots a suggéré que le métronidazole et l'amoxicilline sont appropriés dans le traitement de 70% des patients présentant une parodontite avancée (Slots J, Ting M., 2002).

Toutefois, l'association métronidazole / amoxicilline n'est pas la panacée pour toutes les maladies parodontales. Le métronidazole et l'amoxicilline n'agissent pas sur *Pseudomonas sp.* ou les bactéries Gram négatif entériques signalées dans environ 14% des lésions avancées aux États-Unis (Slots J, Feik D et coll., 1990), voire plus dans les pays en développement (Barbosa FCB, Mayer MPA et coll., 2001). Cette association ne serait probablement pas indiquée si *E. corrodens* était présent. Or *E. corrodens* est relativement commun dans les lésions parodontales et a été reconnu comme un agent pathogène causal des maladies parodontales. Cette bactérie est relativement résistante au métronidazole (Walker CB, 1996 ; Walker CB, Niebloom TA et coll., 1980; Walker CB, Pappas JD et coll., 1985) et peut être résistante aux pénicillines, y compris l'amoxicilline, en raison de la production de bêta-lactamases (Lacroix J-M, Walker CB, 1991).

De nombreuses études ont montré que l'administration de métronidazole en complément du DSR améliore les résultats obtenus, en particulier dans les poches les plus profondes.

L'administration systémique de métronidazole et d'amoxicilline en complément du débridement mécanique est indiquée dans le traitement de la parodontite agressive précoce et d'autres formes de parodontites impliquant *A. actinomycetemcomitans*. Elle est également utile dans le traitement de parodontites réfractaires ou d'autres formes de parodontite agressive, à l'exception de celles causées par *Pseudomonas sp.*, *E. corrodens* ou des bactéries Gram négatif entériques.

8. Le métronidazole et la ciprofloxacine.

La combinaison du métronidazole et de la ciprofloxacine, habituellement 500 mg de chaque 2 fois par jour pendant 8 jours (Umeda M, Takeuchi Y et coll., 2004), a été suggérée en temps que thérapie adjuvante pour les infections parodontales par des bacilles entériques, par *Pseudomonas sp.* ou *A. actinomycetemcomitans* (Slots J, Feik D et coll., 1990; Slots J, Feik D et coll. 1990).

La ciprofloxacine est une quinolone et est bactéricide en raison de son mode d'action sur la réplication de l'ADN bactérien. Elle a une excellente activité contre un large spectre de bactéries à Gram négatif aérobies et aérobies facultatives, mais peu d'activité contre les anaérobies strictes. En général, la ciprofloxacine, comme la plupart des quinolones, est relativement bien tolérée.

L'usage de métronidazole et de ciprofloxacine en complément de la thérapie classique peut être utile dans certaines circonstances. Toutefois, la sélection des patients devrait se faire sur la base des résultats de la culture et de l'antibiogramme. Il est très peu probable que le métronidazole et la ciprofloxacine offrent des avantages supplémentaires dans le traitement de la parodontite en raison de la présence habituelle de bactéries à Gram négatif anaérobies parmi les agents pathogènes.

Le métronidazole et la ciprofloxacine est actuellement utilisé contre les bactéries aérobies facultatives et les bactéries aérobies (Pavicic MJ, van Winkelhoff AJ et coll., 1992 ; Slots J, Feik D et coll., 1990), et peut servir de thérapie adjuvante pour les infections parodontales par des bacilles entériques, par *Pseudomonas sp.* ou *A. actinomycetemcomitans.* Il convient de noter que la ciprofloxacine n'a pas d'indication (AMM) en odontologie et stomatologie, son utilisation en 2ème intention pouvant être discutée en fonction des résultats de l'antibiogramme pour des infections sévères qui dépassent le cadre local (AFSSAPS, 2001).

9. L'amoxicilline, l'acide clavulanique et le métronidazole.

La combinaison du métronidazole avec l'amoxicilline et l'acide clavulanique n'offre pas de réel avantage sur le métronidazole associé à l'amoxicilline dans la grande majorité des cas (Walker C, Karpinia K et coll., 2004).

Toutefois, le métronidazole / Augmentin® peut être utilisé dans le traitement des infections parodontales impliquant *E. corrodens* qui est résistant à la pénicilline. Comme on l'a déjà vu, cet organisme est relativement résistant au métronidazole et peut être résistant à l'amoxicilline en raison de la production de bêta-lactamases, une résistance qui peut être contournée par l'emploi d'acide clavulanique (Lacroix J-M, Walker CB, 1991).

La combinaison du métronidazole avec l'amoxicilline et l'acide clavulanique peut être utilisée dans le traitement des infections parodontales impliquant *E. corrodens.*

C. Recommandations.

Les meilleurs candidats au traitement par antibiotiques systémiques sont les patients montrant une perte d'attache se poursuivant malgré le traitement mécanique conventionnel, qu'il s'agisse d'une parodontite réfractaire ou d'une récidive. Les patients atteints de parodontite agressive ou présentant une suscptibilité aux parodontites pourraient bénéficier également du traitement antibiotique, de même qu les patients présentant une infection aiguë ou sévère, comme un abcès parodontal ou une atteinte ulcéro-nécrotique importante (American Academy of Periodontology, 2004).

Aucun antibiotique unique n'est apparemment efficace dans contrôle des infections parodontales. L'administration systémique des antibiotiques devrait être réalisée sur des bases scientifiques et le choix de la molécule devrait être fait en fonction d'un test microbiologique et d'un antibiogramme.

Une antibiothérapie probabiliste pourrait être administrée pour les atteintes parodontales dont on connaît l'étiologie microbienne, comme les atteintes nécrosantes (gingivites et parodontites) ainsi que les parodontites agressives (anciennement prépubertaires, juvénile et à progression rapide). L'indication pour les parodontites chroniques ne semble pas étayée.

La prescription d'antibiotiques pour les parodontites juvéniles localisées actuellement incluses dans les parodontites agressives est un bon adjuvant au traitement initial classique (Rams TE, Slots J, et coll., 1992; Pavicic MJ, van Winkelhoff AJ et coll., 1994) du fait de la pénétration tissulaire de *A. actinomycetemcomitans* qui ne peut être éradiqué que par une antibiothérapie appropriée. A contrario, *A. actinomycetemcomitans* peut coloniser à nouveau les poches à partir des réservoirs parodontaux et serait à l'origine d'un échec thérapeutique. L'association synergique amoxicilline / métronidazole s'est montrée efficace pour l'élimination d' *A. actinomycetemcomitans* (Pavicic MJ, van Winkelhoff AJ et coll., 1992) et est actuellement fréquemment utilisée.

Les parodontites nécrosantes (anciennement PUN) associées avec les virus humains de l'immuno-déficience (VIH) nécessitent un très bon contrôle de plaque, un débridement professionnel associé ou non avec des irrigations par des antiseptiques (povidone-iodée) ou des bains de bouche (chlorhexidine). Pour certains, des antibiotiques systémiques seraient un bon complément thérapeutique (American Academy of Periodontology, 2001).

L'antibiothérapie recommandée est alors la monothérapie. Cependant l'association amoxicilline / métronidazole peut se justifier pour rechercher une synergie utile dans les parodontites agressives sévères ou encore en présence d'une infection grave. Elle sera rarement donnée en première intention bien que des études montrent son efficacité en présence de parodontites très agressives. (Slots J, Ting M, 2002)

Pour les formes de parodontites dues à des germes très virulents non éradiqués par le DSR (ces germes ayant la capacité de pénétrer les tissus), les antibiothérapies systémiques présentent également de bonnes indications (Timmerman MF, Van der Weijden GA, et coll., 2000).

II. Antibiothérapies locales.

En France, à l'heure actuelle, seule une suspension pour usage dentaire à base de métronidazole est commercialisée. Il s'agit d'Elyzol®, qui est indiqué dans le traitement des parodontites en complément du détartrage ou en l'absence de tartre, conformément à l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), dont il a fait l'objet. Les médicaments contenant des cyclines sont aussi indiqués dans le traitement adjuvant au traitement mécanique des parodontites selon leur AMM. Ce sont Paroclyne® (minocycline), Actisite® (tétracycline) et Atridox® (doxycycline). D'autres spécialités sont commercialisées, dans d'autres pays en particulier, mais celles-ci ne disposent pas d'une AMM.

Figure 1 et 2 : Représentations de la mise en place d'un dispositif à libération locale d'antibiotique (Actisite® à gauche, Atridox® à droite).

A. Indications.

L'idée qu'une administration locale d'antibiotiques dans la poche parodontale apporterait une concentration plus importante et plus efficace de la molécule qu'avec une administration systémique est séduisante. La quantité de produit délivrée donne souvent des concentrations dépassant le mg par mL dans le fluide gingival, ce niveau de concentration étant considéré comme bactéricide pour la majorité des bactéries résistantes aux concentrations obtenues par l'administration systémique.

La poche parodontale permet un accès aisé au praticien et peut être suivie séparément pour déterminer la réponse au traitement.

Microbiologiquement, il apparaît idéal de ne traiter que les sites dont on estime qu'ils ont besoin d'un retrait mécanique de la plaque sous-gingivale et de leur appliquer ensuite un traitement antibiotique local à libération contrôlée. En théorie le traitement mécanique sert à désorganiser et à éliminer le biofilm.

Les antibiotiques topiques à des concentrations supérieures que celles atteintes avec une administration systémique contribuent à l'élimination des bactéries résiduelles sur un site spécifique (Walker C, Karpinia K. et coll., 2004).

De plus l'application locale d'antibiotique a un effet négligeable sur la flore des autres sites corporels, ce qui réduit les effets secondaires des antibiotiques par rapport à leur usage systémique. La tolérance est augmentée du fait de la disparition des désagréments digestifs et des surinfections vaginales qui n'ont plus lieu d'être (Rams TE, Slots J, 1996).

Les inconvénients de l'usage local d'antibiotiques proviennent de la difficulté à placer l'antibiotique au plus profond des lésions et dans les furcations. Cet aspect est d'autant plus handicapant si l'application est faite par le patient car son efficacité est limitée par le manque de dextérité manuelle, une compliance plus ou moins faible et une connaissance limitée de l'anatomie des zones à traiter. La préparation doit encore rester suffisamment longtemps au niveau du site et à une concentration efficace sans quoi les résultas sont compromis.

Par ailleurs que l'application soit faite à domicile ou au cabinet, le traitement prend du temps et la tache est ardue pour les patients présentant de nombreuses lésions (Rams TE, Slots J, 1996).

Il doit être aussi signalé que les hypersensibilités aux différentes familles d'antibiotiques persistent malgré les faibles concentrations décelées dans l'organisme.

Par rapport à l'antibiothérapie systémique, l'antibiothérapie locale permet :

- de contrôler la posologie,
- d'obtenir une concentration élévée bien supérieures à la CMI,
- de limiter ainsi la sélection de germes résistants,
- de ne pas induire de pression de sélection sur les flores à distance de la cavité buccale,
- de limiter les effets secondaires.

Elle présente aussi des inconvénients :

- la soumission à la dextérité et à la compliance du patient, ou la nécessité d'une application professionnelle,
- La persistance de certaines contre-indications liées à l'usage des antibiotiques.

B. Efficacité clinique et microbiologique.

1. La doxycycline et la tétracycline.

La tétracycline, la doxycycline, et la minocycline ont été chacune intégrées dans des systèmes à libération contrôlée. Ces dispositifs ont été lentement adoptés par les praticiens certainement en raison d'un long apprentissage nécessaire à l'utilisation de ces matériaux et du temps nécessaire pour traiter de nombreux sites parodontaux. Toutefois, il semble que le principal facteur a été le manque de réponse clinique (Walker C, Karpinia K et coll., 2004).

Une fibre souple imprégnée de 12,7 mg de tétracycline – HCl (Actisite®), et un gel de doxycycline à 10% (Atridox®), ont été soumis à des tests. Les deux systèmes ont montré des améliorations statistiquement significatives des paramètres cliniques (gain d'attache et profondeur de poche) et microbiens par rapport au débridement mécanique seul dans de nombreuses études. Toutefois la plupart de ces études ont concerné des patients traités pour une parodontite chronique de l'adulte. Ces sujets répondent souvent bien au DSR, il est donc difficile d'établir ainsi la preuve de l'efficacité de ces antibiotiques locaux (Walker C, Karpinia K et coll., 2004). Un dispositif local délivrant des microsphères de minocycline-HCl (Arestin®) associé à un DSR a permis l'amélioration significative de la profondeur de poche au sondage par rapport au DSR (Williams RC, Paquette DW et coll., 2001).

Par ailleurs, divers agents antimicrobiens ont été utilisés pour l'irrigation sous-gingivale professionnelle. Les avantages cliniques de l'irrigation sous-gingivale avec la chlorhexidine, la povidone iodée, la tétracycline, le peroxyde d'hydrogène, etc (Rams TE, Slots J, 1996), ont été comparés à ceux des méthodes conventionnelles de débridement mécanique seul. Plusieurs études ont montré que l'irrigation sous-gingivale avec ces agents a réduit le nombre d'agents pathogènes, tels que les spirochètes (Umeda M, Takeuchi Y et coll., 2004). Ces investigations ont établi la justification biologique du traitement par irrigation, mais l'effet antimicrobien à long terme d'une seule séance d'irrigation sous-gingivale est limité (Somayaji BV, Jariwala U et coll., 1998). En outre, l'effet de l'irrigation sous-gingivale avec divers agents antimicrobiens ne renforce pas l'effet de la suppression des bactéries obtenu par le DSR, et de nombreuses études ont révélé que peu ou pas de bénéfices résultaient de cette technique (Umeda M, Takeuchi Y et coll., 2004).

Cependant, une étude des effets de l'irrigation sous-gingivale deux fois par semaine avec de la chlorhexidine et la tétracycline, pendant plus de 6 mois, a démontré que, bien que les sites traités avec ces agents montrent une réduction spirochètes, l'amélioration observée était similaire dans les sites irrigués par une solution saline, par rapport aux sites non irrigués (Mac Alpine R, Magnusson I et coll., 1985). De même l'efficacité de la chlorhexidine et de l'eau administrées par l'intermédiaire d'un dispositif à ultrasons, et a montré que les deux traitement réduisaient le nombre de bâtonnets mobiles et de spirochètes (Taggart JA, Palmer RM et coll., 1990). Ces résultats suggèrent que le fait de laver ait peut-être un effet plus important que l'action des agents antimicrobiens.

2. Le métronidazole.

Compte tenu du spectre d'activité du métronidazole contre la plupart des bactéries parodontopathogènes, son incorporation dans un dispositif à libération locale semble naturel (Walker C, Karpinia K et coll., 2004).

Plusieurs systèmes de libération locale de métronidazole ont été testés dans les poches parodontales (Magnusson I., 1998). Toutefois, la majorité n'a jamais été commercialisée. Seul l'Elyzol® est commercialisé, c'est un gel dentaire de métronidazole à 25% composé de benzoate de métronidazole dans un mélange de mono-et triglycérides. Liquide lors de sa mise en place par un dispositif de seringue, il diffuse et remplit les anfractuosités de la poche, puis devient gel au contact du fluide gingival. Enfin il se désintègre progressivement en métronidazole qui atteint concentrations élevées dans la poche parodontale pendant environ 24 h après la mise en place (Stolze K, Stellfeld M., 1992). Normalement, deux applications du gel dentaire administrées à 1 semaine d'intervalle sont recommandées.

Plusieurs études ont étudié l'efficacité du gel de métronidazole en association ou non avec un DSR. L'utilisation de gel à elle seule a donné des résultats similaires à ceux obtenus avec un DSR pour la réduction du saignement et de la profondeur de poche au sondage (Stelzel M, Flore`s-de-Jacoby L., 1996 et 1997). Les deux traitements ont entraîné une réduction significative des spirochètes et des bactéries anaérobies à pigmentation noire. L'usage simultané de gel de métronidazole avec le DSR n'a pas montré d'amélioration clinique significative par rapport au DSR seul. D'autres études ont donné des résultats similaires (Riep B, Purucker P et coll., 1999; Stelzel M, Flore`s-de-Jacoby L., 2000). Toutefois, l'évaluation de

différents sous-groupes de patients a révélé les avantages de la thérapie combinée pour des sujets atteints de parodontite chronique et encore jamais traités auparavant, en particulier chez les femmes (Stelzel M, Flore`s-de-Jacoby L., 2000). Les auteurs ont conclu que l'application du métronidazole gel dentaire comme adjuvant thérapeutique au DSR n'avait apporté qu'un bénéfice modéré.

Une étude comparant l'emploi du gel de métronidazole en accompagnement du DSR et le DSR seul pendant le traitement de 45 patients souffrant de parodontite chronique (Griffiths GS, Smart GJ et coll., 2000) a indiqué que le DSR et l'application locale de métronidazole réduisent significativement la profondeur de poche et améliorent le niveau d'attache clinique. Les auteurs ont conclu que la combinaison du DSR avec le gel de métronidazole a été supérieure au DSR seul. Les différences observées ont été maintenues 9 mois après le traitement.

C. Recommandations.

Un certain nombre d'études ont analysé les effets de l'application sous-gingivale d'antibiotiques seule. L'impossibilité d'obtenir une amélioration des résultats par rapport à un DSR et les effets indésirables des antibiotiques imposent l'abandon de ce traitement dans les parodontites (Quirynen M, Teughels W, et coll., 2000).

Les effets cliniques et microbiologiques des antimicrobiens agents locaux ont été bien documentés. L'application locale d'antibiotiques en complément du traitement mécanique n'apporte qu'un bénéfice limité. La plupart de ces études a montré seulement une réduction transitoire des pathogènes parodontaux, qui ne justifie pas l'utilisation systématique des agents antimicrobiens en association avec le DSR (Umeda M, Takeuchi Y et coll., 2004). Cependant, les sites et les patients ne répondant pas à la thérapie conventionnelle, répondent souvent à un traitement antibiotique.

Les résultats des études montrent une efficacité de ce traitement pour les poches parodontales profondes (plus de 7mm).

Les effets cliniques et microbiologiques de l'antibiothérapie locale doivent etre mis en balance avec les effets indésirables. L'emploi systématique des antibiotiques administrés localement ne peut être justifié, surtout là où le DSR donne des résultats satisfaisants. L'augmentation des résistances de la flore des poches parodontale aux antibiotiques utilisés couramment, implique de restreindre leur usage à des cas exceptionnels (Quirynen M, Teughels W, et coll., 2000).

L'emploi d'antibiotiques locaux en complément des soins conventionnels devrait être réservé aux sites ne répondant pas au traitement, à des patients présentant des récidives de la maladie et qui ont besoin d'une autre approche thérapeutique (Umeda M, Takeuchi Y et coll., 2004 ; Walker C, Karpinia K et coll., 2004) ou à des patients ne pouvant bénéficier d'une chirurgie par exemple. Toutefois, il existe peu de données indiquant que l'antibiothérapie locale apporte une amélioration clinique significative dans ces situations. En outre, peu d'études ont comparé l'efficacité des différents systèmes de libération contrôlée (Kinane DF, Radvar M, 1999 ; Radvar M, Pourtaghi N et coll., 1996). Ainsi, il est difficile de conclure qu'un dispositif est supérieur à un autre (Greenstein G, Tonetti M, 2000).

L'utilisation des dispositifs à libération locale d'antibiotiques est ainsi limitée au complément du traitement mécanique classique en cas de mauvaise réponse au traitement initial ou de récidive. Il sera de préférence réservé à des atteintes localisée et peu nombreuses.

Il pourra aussi servir de traitement alternatif dans le cas où une antibiothérapie systémique ou un traitement chirurgical s'avèrent impossibles.

Conclusion

L'importance du facteur bactérien dans l'étiologie des maladies parodontales est connue depuis longtemps et en fait la principale cible du traitement parodontal. Il n'est alors pas étonnant que les antibiotiques aient montré une efficacité thérapeutique vis-à-vis de ces maladies. Les dernières années une prise de conscience s'est effectuée par rapport au développement de résistances bactériennes aux antibiotiques, liées entre autre à leur usage trop systématique. C'est ainsi que le praticien sera amené à restreindre leurs indications aux seuls cas présentant une justification. Plusieurs éléments imposent le traitement mécanique conventionnel comme une étape obligatoire du traitement parodontal : l'organisation de la plaque bactérienne en biofilm, la multitude de germes en cause, les bons résultats obtenus et l'innocuité de ce traitement. Si le traitement mécanique diminue la plupart du temps de façon satisfaisante la charge bactérienne totale et le nombre des espèces pathogènes présentes, il peut quelques fois donner des résultats insuffisants. Le traitement antibiotique représente alors une solution intéressante. Il est important de considérer l'antibiothérapie comme un adjuvant au traitement mécanique puisque c'est dans ce cadre que son efficacité a été reconnue.

L'antibiothérapie systémique est reconnue nécessaire en cas de gravité de la maladie ou en cas de terrain à risque, les parodontites agressives et les maladies ulcéro-nécrosantes sévères en particulier en font partie. Pour les autres pathologies l'antibiothérapie intervient uniquement en 2ème intention, en cas d'échec de la thérapeutique initiale. Le choix de l'antibiotique s'appuie sur la connaissance des espèces causales ou sur des tests microbiologiques lorsque celles-ci sont inconnues. L'antibiotique doit présenter une bonne diffusion dans les tissus mous et les fluides pour atteinte les multiples réservoirs existant. Le prescripteur doit également tenir compte des effets indésirables, des interactions médicamenteuses et des résistances dans le choix de la molécule.

L'antibiothérapie locale permet d'obtenir une présence suffisante de l'antibiotique en temps et en concentration pour assurer une activité bactérienne efficace au sein des lésions. La faible diffusion dans l'organisme permet une meilleure tolérance et une pression de sélection

moindre par rapport aux antibiotiques à usage systémique. Les systèmes de libération contrôlée sont mieux adaptés à des patients présentant une atteinte localisée, du fait des inconvénients liés à la mise en place des préparations. Il ne peut cependant pas se substituer au traitement mécanique ou antibiotique quand ils sont nécessaires. Les connaissances actuelles ne permettent pas de poser d'indication pour l'utilisation d'antibiotiques administrés localement dans le traitement des maladies parodontales.

NANCY

Bibliographie

BIBLIOTHEQUE

Académie Nationale de Pharmacie. Dictionnaire des sciences pharmaceutiques et biologiques. Editions Louis Pariente, 2001.

Adriaens PA, De Boever JA, Loesche WJ. Bacterial invasion in root cementum and radicular dentin of periodontally diseased teeth in humans. A reservoir of periodontopathic bacteria. J Periodontol 1988; 59: 222–230.

Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Prescription des antibiotiques en odontologie et stomatologie. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, juillet 2001. Disponible sur http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Parodontopathies_rap.pdf

Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES). Parodontopathies: diagnostics et traitements. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé, mai 2002. Disponible sur http://afssaps.sante.fr/pdf/5/rbp/stomcomp.pdf

American Academy of Periodontology. Parameters of "refractory" periodontitis. J Periodontol 2000; 71: 859-860.

American Academy of Periodontology. Position paper. J Periodontol 1996; 67: 831–838.

American Academy of Periodontology. Systemic antibiotics in periodontics. J Periodontol. 2004;75: 1553-65.

Armitage GC. Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases. Periodontology 2000 2004; 34: 9-21.

Asikainen S., Chen C. Oral ecology and person-to-person transmission of Actinobacillus actinomycetemcomitans and Porphyromonas gingivalis. Periodontol 2000 1999; 20: 65-81.

Asikainen S, Jousimies-Somer H, Kanervo A, Saxen L. The immediate efficacy of adjunctive doxycycline in treatment of localized juvenile periodontitis. Arch Oral Biol 1990; 35: 231–234.

Anwar H, Dasgupta MK, Costerton JW. Testing the susceptibility of bacteria in biofilms to antibacterial agents. Antimicrob Agents Chemother 1990; 34: 2043–2046.

Anwar H, Strap JL, Costerton JW. Establishment of aging biofilms: possible mechanism of bacterial resistance to antimicrobial therapy. Antimicrob Agents Chemother 1992; 36: 1347–1351.

Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. Ann Periodontol. 1999; 4: 1-6.

Badersten A, Nilveus R, Egelberg J. Effects of nonsurgical periodontal therapy. III. Single versus repeated instrumentation. J Clin Periodontol 1984; 11: 114–124.

Baker PJ, Butler R, Wikesjo UM. Bacterial sampling by absorbent paper points. An in vitro study. J Periodontol 1991; 62: 142–146.

Barbieri B, Dridi M, Etienne D. Journée de la SOP du 19 janvier 2006. Les maladies parodontales. J. Soc. Odontol. 01/06/2006 ; 6: 19-35.

Barbosa FCB, Mayer MPA, Saba-Chujfi E, Cai S. Subgingival occurrence and antimicrobial susceptibility of enteric rods and pseudomonads from Brazilian periodontitis patients. Oral Microbiol Immunol 2001; 16: 306–310.

Berglundh T, Krok L, Liljenberg B, Westfelt ESG, Lindhe J. The use of metronidazole and amoxicillin in the treatment of advanced periodontal disease. A prospective, controlled clinical trial. J Clin Periodontol 1998; 25: 354–362.

Blandizzi C, Malizia T, Lupetti A, Pesce D, Gabriele M, Giuca MR, Campa M, Del Tacca M, Senesi S. Periodontal tissue disposition of azithromycin in patients affected by chronic inflammatory periodontal diseases. J Periodontol 1999; 70: 960–966.

Boschin F, Boutigny H, Delcourt-Debruyne E. Maladies gingivales induites par la plaque. Encycl. Med. Chir., Odontologie, 2004 Elsevier SAS.

Boutigny H, Delcourt-Debruyne E. Etiologie des parodontites. Facteurs généraux et locaux de susceptibilité aux parodontites. Encycl. Med. Chir., Odontologie, 1996 [23-435-A-10]

Brion JP. Antibiotiques : règles d'utilisation. 1995 (consultée le 3 septembre 2008). Disponible sur : http://www-sante.ujf-grenoble.fr/sante/TDMCorpus/Q139.html

Britt MR, Pohlod DJ. Serum and crevicular fluid concentrations after a single oral dose of metronidazole. J Periodontol 1986; 57: 104–107.

Burstain JM, Grimprel E, Lukehart SA, Norgard MV, Radolf JD. Sensitive detection of Treponema pallidum by using the polymerase chain reaction. J Clin Microbiol 1991; 29(1):62-9.

Caton JG, Ciancio SG, Blieden T, Bradshaw M, Crout RJ, Hefti AF, Massaro JM, Polson AM, Thomas J, Walker C. Subantimicrobial dose doxycycline as an adjunct to scaling and root planing: post-treatment effects. J Clin Periodontol 2001; 782–789.

Caton JG, Ciancio SG, Blieden TM, Bradshaw M, Crout RJ, Hefti AF, Massaro JM, Polson AM, Thomas J, Walker C. Treatment with subantimicrobial dose doxycycline improves the efficacy of scaling and root planing in patients with adult periodontitis. J Periodontol 2000; 71: 521–532.

Charon J, Mouton C. Parodontie Médicale. CDP éditeurs, Paris, 2003.

Chaves ES, Jeffcoat MK, Ryerson CC, Snyder B. Persistent bacterial colonization of Porphyromonas gingivalis, Prevotella intermedia, and Actinobacillus actinomycetemcomitans in periodontitis and its association with alveolar bone loss after 6 months of therapy. J Clin Periodontol 2000; 27: 897–903.

Christersson LA, Albini B, Zambon JJ, Wikesjö UM, Genco RJ. Tissue localization of Actinobacillus actinomycetemcomitans in human periodontitis. I. Light, immunofluorescence and electron microscopic studies. J Periodontol 1987; 58: 529–539.

Christersson LA, Fransson CL, Dunford RG, Zambon JJ. Subgingival distribution of periodontal pathogenic microorganisms in adult periodontitis. J Periodontol 1992; 63: 418-25.

Cobb CM. Non-surgical pocket therapy. Ann Periodontol 1996; 1: 443–490.

Dahlén G, Wikström M, Renvert S. Treatment of periodontal disease based on microbiological diagnosis. A 5-year follow-up on individual patterns. J Periodontol 1996; 67: 879–887.

Danser MM, Timmerman MF, van Winkelhoff AJ, van der Velden U. The effect of periodontal treatment on periodontal bacteria on the oral mucous membranes. J Periodontol 1996; 67: 478–485.

Darby I, Mooney J, Kinane D. Changes in subgingival microflora and humoral immune response following periodontal therapy. J Clin Periodontol 2001; 28: 796–805.

Dimitris N. Tatakis, Purnima S. Kumar. Etiology and Pathogenesis of Periodontal Diseases. Dental Clinics of North America Volume 2005; 49, 491-700.

Dufour T. Pathogénie bactérienne des parodontolyses. Encycl. Med. Chir., Odontologie, [23-435-E-10]

Duyninh T, Jame O, Bousquet P, Gibert P, Orti V. Classification des maladies parodontales. Encycl. Med. Chir., Odontologie, 2005 [23-441-A-10]

Dzink JL, Gibbons RJ, Childs WC 3rd, Socransky SS. The predominant cultivable microbiota of crevicular epithelial cells. Oral Microbiol Immunol 1989; 4: 1–5.

Dzink JL, Socransky SS, Haffajee AD, Matisko MW, Bissada NF, Dibart S, Kent RL Jr. The predominant cultivable microbiota of active and inactive lesions of destructive periodontal diseases. J Clin Periodontol 1988; 15: 316–323.

Eickholz P, Dannewitz B, Kim TS. L'antibiothérapie en parodontie. Titane 01/06/2007; 4: 21-33.

Edwardsson S, Bing M, Axtelius B, Lindberg B, Soderfeldt B, Attstrom R, Haffajee AD, Socransky SS, Dibart S, Kent RL Jr. The microbiota of periodontal pockets with different depths in therapy-resistant periodontitis. J Clin Periodontol 1999; 26: 143–152.

Euzéby JP. Abrégé de Bactériologie Générale et Médicale. 2006 (consultée le 26 octobre 2008). Disponible sur http://www.bacteriologie.net/

Fanning WL, Gump DW, Safferman RA. Side-effects of minocycline: a double-blind study. Antimicrob Agents Chemother 1977; 11: 712-717.

Feres M, Haffajee AD, Allard KA, Som S, Socransky SS. Change in subgingival microbial profiles in adult periodontitis subjects receiving either systemically administered amoxicillin or metronidazole. J Clin Periodontol 2001; 28: 597–609.

Feres M, Haffajee AD, Goncalves C, Allard KA, Som S, Smith C, Goodson JM, Socransky SS. Systemic doxycycline administration in the treatment of periodontal infections (I). Effect on the subgingival microbiota. J Clin Periodontol 1999; 26: 775–783.

Fives-Taylor PM, Meyer DH, Mintz KP, Brissette C. Virulence factors of Actinobacillus actinomycetemcomitans. Periodontol 2000 1999; 20: 136–167.

Flemmig TF, Milian E, Kopp C, Karch H, Klaiber B. Differential effects of systemic metronidazole and amoxicillin on Actinobacillus actinomycetemcomitans and Porphyromonas gingivalis in intraoral habitats. J Clin Periodontol 1998; 25: 1–10.

Fogdall RE Miller RD. Prolongation of a pancuronium-induced neuromuscular blockage by clindamycin. Anesthesiology 1974; 41: 407-408.

Gaudy C, Bruxeraud J. Antibiotiques : pharmacologie et thérapeutique. Elsevier 2005.

Giuliana G, Ammatuna P, Pizzo G, Capone F, D'Angelo M. Occurrence of invading bacteria in radicular dentin of periodontally diseased teeth: microbiological findings. J Clin Periodontol 1997; 24: 478–485.

GNP : encyclopédie pratique du médicament. Vidal 2001.

Golub LM, Goodson JM, Lee HM, Vidal AM, McNamara TF, Ramamurthy NS. Tetracyclines inhibit tissue collagenases. J Periodontol 1985; 56 (Suppl.): 93–97.

Golub LM, Lee HM, Greenwald RA, Ryan ME, Sorsa T, Salo T, Gainnobile WV. A matrix metalloproteinase inhibitor reduces bone-type collagen degradation fragments and specific collagenases in gingival crevicular fluid during adult periodontitis. Inflamm Res 1997; 46: 310–319.

Golub, LM, Lee HM, Lehrer G, Nemitroff A, McNamara TF, Kaplan R, Ramamurthy NS. Minocycline reduces gingival collagenolytic activity during diabetes. J Periodont Res 1983 ; 18: 516-526.

Golub LM, Lee HM, Ryan ME, Giannobile WV, Payne J, Sorsa T. Tetracyclines inhibit connective tissue breakdown by multiple non-antimicrobial mechanisms. Adv Dent Res 1998; 12: 12–26.

Golub LM, McNamara TF, Ryan ME, Kohut B, Blieden T, Payonk G, Sipos T, Baron HJ. Adjunctive treatment with subantimicrobial doses of doxycycline: effects on gingival fluid collagenase activity and attachment loss in adult periodontitis. J Clin Periodontol 2001; 28: 146–156.

Golub LM, Sorsa T, Lee HM, Ciancio SSD, Ramamurthy NS, Gruber B, Salo T, Konttinen YT. Doxycycline inhibits neutrophil (PMN)-type matrix metalloproteinases in human adult periodontitis gingiva. J Clin Periodontol 1995; 22: 100–109.

Goodson JM. Antimicrobial strategies for treatment of periodontal diseases. Periodontol 2000 1994; 5: 142–168.

Gordon JM,Walker CB, Goodson JM, Socransky SS. Sensitive assay for measuring tetracycline levels in gingival crevice fluid. Antimicrob Agents Chemother 1980; 17: 193–198.

Gordon J, Walker C, Holiaras C, Socransky S. Efficacy of clindamycin hydrochloride in refractory periodontitis: 24-month results. J Periodontol 1990; 61: 686–691.

Gordon J, Walker C, Lamster I, West T, Socransky S, Seiger M, Fasciano R. Efficacy of clindamycin hydrochloride in refractory periodontitis: 12-months results. J Periodontol 1985; 56: 75–80.

Gordon JM, Walker CB, Murphy JC, Goodson JM, Socransky SS. Tetracycline levels achievable in gingival crevice fluid and in vitro effect on subgingival organisms. Part I. Concentrations in crevicular fluid after repeated doses. J Periodontol 1980; 52: 609–612.

Greenstein G, Polson A. The role of local drug delivery in the management of periodontal diseases: a comprehensive review. J Periodontol 1998; 69: 507–520.

Greenstein G, Tonetti M. The role of controlled drug delivery for periodontitis. The Research, Science and Therapy Committee of the American Academy of Periodontology. J Periodontol 2000; 71: 125–140.

Griffen AL, Becker MR, Lyons SR, Moeschberger ML, Leys EJ. Prevalence of Porphyromonas gingivalis and periodontal health status. J Clin Microbiol. 1998; 36: 3239-42.

Griffiths GS, Smart GJ, Bulman JS, Weiss G, Shrowder J, Newman HN. Comparison of clinical outcomes following treatment of chronic adult periodontitis with subgingival scaling or subgingival scaling plus metronidazole gel. J Clin Periodontol 2000; 27: 910–917.

Grossi SG, Genco RJ, Machtei EE, Ho AW, Koch G, Dunford R, Zambon JJ, Hausmann E. Assessment of risk for periodontal disease. II. Risk indicators for alveolar bone loss. J Periodontol. 1995; 66: 23-9.

Renvert S, Wikström M, Helmersson M, Dahlén G, Claffey N. Comparative study of subgingival microbiological sampling techniques. J Periodontol 1992 ; 63: 797–801.

Grossi SG, Zambon JJ, Ho AW, Koch G, Dunford RG, Machtei EE, Norderyd OM, Genco RJ. Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. J Periodontol. 1994; 65: 260-7.

Gusberti FA, Syed SA, Lang NP. Combined antibiotic (metronidazole) and mechanical treatment effects on the subgingival bacterial flora of sites with recurrent periodontal disease. J Clin Periodontol 1988; 15: 353–359.

Haffajee AD, Cugini MA, Dibart S, Smith C, Kent RL Jr, Socransky SS. The effect of SRP on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases. J Clin Periodontol 1997; 24: 324–334.

Haffajee A.D., Cugini M.A., Tanner A., Pollack R.P., Smith C., Kent R.L., et al. Subgingival microbiota in healthy, well-maintained elder and periodontitis subjects. J. Clin. Periodontol. 1998; 25: 346-353.

Haffajee AD, Dibart S, Kent RJ, Socransky SS. Clinical and microbiological changes associated with the use of 4 adjunctive systemically administered agents in the treatment of periodontal infections. J Clin Periodontol 1995; 22: 618–627.

Haffajee AD, Dzink JL, Socransky SS. Effect of modified Widman flap surgery and systemic tetracycline on the subgingival microbiota of periodontal lesions. J Clin Periodontol 1988; 15: 255–262.

Haffajee AD, Teles RP, Socransky SS. The effect of periodontal therapy on the composition of the subgingival microbiota. Periodontol 2000 2006; 42: 219-258.

Hellde'n LB, Listgarten MA, Lindhe J. The effect of tetracycline and /or scaling on human periodontal disease. J Clin Periodontol 1979; 6: 222–230.

Helovuo H, Hakkarainen K, Paunio K. Changes in the prevalence of subgingival enteric rods, staphylococci and yeasts after treatment with penicillin and erythromycin. Oral Microbiol Immunol 1993 ; 8: 75–79.

Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM). Maladies parodontales. Thérapeutiques et prévention. 1999. Disponible sur http://ist.inserm.fr/basisrapports/parodon.html

Jenkins WMM, MacFarlane TW, Gilmour WH, Ramsay I, MacKenzie D. Systemic metronidazole in the treatment of periodontitis. J Clin Periodontal 1989; 16: 443-450.

Kilian M, Frandsen EV, Haubek D, Poulsen K. The etiology of periodontal disease revisited by population genetic analysis. Periodontol 2000 2006; 42:158-79.

Kinane DF. Causation and pathogenesis of periodontal disease. Periodontol 2000 2001; 25: 8-20.

Kinane DF, Radvar M. A six-month comparison of three periodontal local antimicrobial therapies in persistent periodontal pockets. J Periodontol 1999; 70: 1–7.

Kleinfelder JW, Muller RF. Lange DE. Antibiotic susceptibility of putative periodontal pathogens in advanced periodontitis patients. J Clin Periodontol 1999; 26: 347–351.

Kornman KS, Robertson PB. Clinical and microbiological evaluation of therapy for juvenile periodontitis.] Periodontol 1985; 56: 443-446.

Kulkarni GV, Lee WK, Aitken S, Birek P, McCulloch CA. A randomized, placebo-controlled trial of doxycycline: effect on the microflora of recurrent periodontitis lesions in high risk patients. J Periodontol 1991; 62: 197–202.

Lacroix J-M, Walker CB. Characterization of a b-lactamase found in Eikenella corrodens. Antimicrob Agents Chemother 1991; 35: 886–891.

Lamont RJ, Jenkinson HF. Subgingival colonization by Porphyromonas gingivalis. Oral Microbiol Immunol 2000; 15: 341–349.

Laughon B.E., Syed S.A., Loesche W.J. API ZYM system for identification of Bacteroides spp., Capnocytophaga spp., and spirochetes of oral origin. J Clin Microbiol 1982; 15: 97-102.

Lechat P. Pharmacologie DCEM1 2006-2007 (mise à jour du 18 octobre 2006), disponible sur : http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/Pharmaco.pdf

Lindhe J, Liljenberg B, Adielsson B. Effect of long-term tetracycline therapy on human periodontal disease. J Clin Periodontol 1983; 10: 590–601.

Lindhe J. Treatment of localized juvenile periodontitis. Dans: Host–parasite Interactions in Periodontal Disease. Edité par Genco RJ, Mergenhagen SE; Washington, DC: Am Soc Microbiol, 1981: 382–394.

Listgarten MA, Schifter CC, Sullivan P, George C, Rosenberg ES. Failure of a microbial assay to reliably predict disease recurrence in a treated periodontitis population receiving regularly scheduled prophylaxes. J Clin Periodontol 1986; 13: 768–773.

Listgarten MA, Lindhe J, Hellde'n L. Effect of tetracycline and /or scaling on human periodontal disease. J Clin Periodontol 1978; 5: 246–271.

Listgarten MA, Wong MY, Lai CH. Detection of Actinobacillus actinomycetemcomitans, Porphyromonas gingivalis, and Bacteroides forsythus in an A. actinomycetemcomitans-positive patient population. J Periodontol. 1995 Feb; 66:158-64.

Löe H, Theilade E, Jensen SB. Experimental gingivitis in man. J Periodontol 1965; 36: 177–187

Loesche W.J. DNA probe and enzyme analysis in periodontal diagnostics. J Periodontol 1992; 63: 1102-9.

Loesche WJ, Giodano JR, Hujoel P, Schwarcz J, Smith BA. Metronidazole in periodontitis. III. Reduced need for surgery. J Clin Periodontol 1992; 19: 103–112.

Loesche WJ, Giordano JR, Soehren S, Kaciroti N. The nonsurgical treatment of patients with periodontal disease: results after five years. J Am Dent Assoc 2002; 133: 311–320.

Loesche WJ, Grossman N, Giordano J. Metronidazole in periodontitis. IV The effect of patient compliance on treatment parameters. J Clin Periodontol 1993; 20: 96-104.

Loesche WJ, Lopatin DE, Giordano J, Alcoforado G, Hujoel P. Comparison of the benzoyl-DL-arginine-naphthylamide (BANA) test, DNA probes, and immunological reagents for ability to detect anaerobic periodontal infections due to Porphyromonas gingivalis, Treponema denticola, and Bacteroides forsythus. J Clin Microbiol. 1992; 30: 427-33.

Loesche WJ, Schmidt E, Smith BA, Morrison EC, Caffesse R, Hujoel P. Metronidazole in periodontitis. II. Effect upon treatment needs. J Periodontol 1991; 62: 247–257.

Loesche W, Syed SA, Morrison EC, Laughon B, Grossman MS. Treatment of periodontal infections due to anaerobic bacteria with short-term treatment with metronidazole. J Clin Periodontol 1981; 8: 29-44.

Loomer PM. Microbiological diagnostic testing in the treatment of periodontal diseases. Periodontology 2000 2004; 34, 49-56.

Lopez NJ, Gamonal JA, Martinez B. Repeated metronidazole and amoxicillin treatment of periodontitis: a follow-up study. J Periodontal 2000; 71: 79–89.

Lüllmann H, Mohr K. Atlas de poche de pharmacologie. Médecine-Sciences Flammarion 2003.

Machtei EE, Hausmann E, Dunford R, Grossi SG, Ho A, Davis G, Chandler J, Zambon JJ, Genco RJ. Longitudinal study of predictive factors for periodontal disease and tooth loss. J Clin Periodontol 1999; 26: 374–380.

Magnusson I. The use of locally-delivered metronidazole in the treatment of periodontitis. Clinical results. J Clin Periodontol 1998; 25: 959–963.

Magnusson I, Clark WB, Low SB, Maruniak J, Marks RG, Walker CB. Effect of non-surgical periodontal therapy combined with adjunctive antibiotics in subjects with "refractory" periodontal disease. J Clin Periodontol 1989; 16: 647–653.

Magnusson I, Clark WB, McArthur WP, Marks RG, Low SB, Walker CB, Maruniak J, Taylor M. Treatment of subjects with refractory periodontal disease. J Clin Periodontol 1994; 21: 628–637.

Mandell RL, Socransky SS. Microbiological and clinical effects of surgery plus doxycycline on juvenile periodontitis. J Periodontol 1988; 59: 373-379.

McCulloch CAG, Birek P, Overall CM, Aitken S, Lee W, Kulkarni G. Randomized controlled trial of doxycycline in the prevention of recurrent periodontitis in high risk patients: antimicrobial activity and collagenase inhibition. J Clin Periodontol 1990; 17: 616–622.

Mellado JR, Freedman AL, Salkin LM, Stein MD, Schneider DB, Cutler RH. The clinical relevance of microbiologic testing: A comparative analysis of microbiologic samples secured from the same sites and cultured in two independent laboratories. Int J Periodontics Restorative Dent 2001; 21: 233–239.

Micoud M, Bosseray A. Choix d'un antibiotique. Encycl. Med. Chir., Infectiologie. 1993 [8-006-D-10]

Miller N, Bouteliez C, Penaud J, Ambrosini P. Mécanismes immunopathologiques dans la maladie parodontale. Encycl. Med. Chir., Odontologie, 2002 [23-435-B-10]

Mombelli A. Microbiology and antimicrobial therapy of peri-implantitis. Periodontol 2000 2002; 28: 177-89.

Mombelli A. Periodontitis as an infectious disease: specific features and their implications. Oral Dis. 2003; 9: 6-10.

Mombelli A, Gmur R, Gobbi C, Lang NP. Actinobacillus actinomycetemcomitans in adult periodontitis. I. Topographic distribution before and after treatment. J Periodontol 1994; 65: 820–826.

Mombelli A, McNabb H, Lang NP. Black-pigmenting gram-negative bacteria in periodontal disease. II. Screening strategies for detection of P. gingivalis. J Periodontal Res 1991; 26: 308–313.

Mombelli A, Schmid B, Rutar A, Lang NP. Persistence patterns of Porphyromonas gingivalis, Prevotella intermedia/nigrescens, and Actinobacillus actinomycetemcomitans after mechanical therapy of periodontal disease. J Periodontol 2000; 71: 14–21.

Moncla B.J., Motley S.T., Braham P., Ewing L., Adams T.H., Vermeulen N.M. Use of synthetic oligonucleotide DNA probes for identification and direct detection of Bacteroides forsythus in plaque samples. J Clin Microbiol 1991; 29: 2158-62.

Mouton C. Le diagnostic bactériologique au quotidien : quoi de neuf ? J. Parodontol 1994; 3: 169-177.

Müller HP, Eickholz P, Heinecke A, Pohl S, Muller RF, Lange DE. Simultaneous isolation of Actinobacillus actinomycetemcomitans from subgingival and extracrevicular locations of the mouth. J Clin Periodontol 1995; 22: 413–419.

Müller HP, Heinecke A, Borneff M, Kiencke C, Knopf A, Pohl S. Eradication of Actinobacillus actinomycetemcomitans from the oral cavity in adult periodontitis. J Periodontal Res 1998: 33: 49–58.

Müller HP, Heinecke A, Borneff M, Knopf A, Kiencke C, Pohl S. Microbial ecology of Actinobacillus actinomycetemcomitans, Eikenella corrodens and Capnocytophaga spp. in adult periodontitis. J Periodontal Res 1997; 32: 530–542.

Müller HP, Holderrieth S, Burkhardt U, Hoffler U. In vitro antimicrobial susceptibility of oral strains of Actinobacillus actinomycetemcomitans to seven antibiotics. J Clin Periodontol 2002; 29: 736–742.

Müller HP, Lange DE, Müller RF. Actinobacillus actinomycetemcomitans recovery from extracrevicular locations of the mouth. Oral Microbiol Immunol 1993; 8: 344–348.

Müller HP, Lange DE, Muller RF. Failure of adjunctive minocycline-HCl to eliminate oral A. actinomycetemcomitans. J Clin Periodontol 1993; 20: 498–504.

Naito Y, Gibbons RJ. Attachment of Bacteroides gingivalis to collagenous substrata. J Dent Res 1988 ; 67: 1075–1080.

Nishihara T, Koseki T. Microbial etiology of periodontitis. Periodontol 2000. 2004; 36: 14-26.

Novak MJ, Polson AM, Adair SM. Tetracycline therapy in patients with early juvenile periodontitis. J Periodontol 1988; 59: 366–372.

Nunn ME. Understanding the etiology of periodontitis: an overview of periodontal risk factors. Periodontol 2000. 2003; 32: 11-23.

Offenbacher S, Zambon JJ. Consensus report. Periodontal diseases: pathogenesis and microbial factors. Ann Periodontol. 1996; 1: 926-32.

Ohta Y, Okuda K, Takazoe I. Microbiological and clinical effects of systemic antibiotic administration in advanced periodontitis. Bull Tokyo Dent Coll 1986; 27: 139–148.

Orti V, Jame O, Calas I, Gibert P. Antibiothérapie et maladies parodontales. Encycl. Med. Chir., Odontologie, 2002 [23-445-E-10].

Pajukanta R. In vitro susceptibility of Porphyramonas gingivalis to azithromycin, a novel macrolide. Oral Microbiol Immunol 1993; 8: 325-326.

Pajukanta R, Asikainen S, Saarela M, Alaluusua S, Jousimies-Somer H. In vitro activity of azithromycin compared with that of erythromycin against Actinobacillus actinomycetemcomitans. Antimicrob Agents Chemother 1992; 36: 1241-1243.

Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. Periodontol 2000. 1997; 14: 9-11.

Pascale D, Gordon J, Lamster I, Mann P, Seiger M, Arndt W. Concentrations of doxycycline in human gingival fluid. J Clin Periodontol 1986; 13: 841–844.

Pavicic MJ, van Winkelhoff AJ, de Graaff J. In vitro susceptibilities of Actinobacillus actinomycetemcomitans to a number of antimicrobial combinations. Antimicrob Agents Chemother 1992; 36: 2634–2638.

Pavicic MJ, van Winkelhoff AJ, Douque NH, Steures RW, de Graaff J. Microbiological and clinical effects of metronidazole and amoxicillin in Actinobacillus actinomycetemcomitans-associated periodontitis. A 2-year evaluation. J Clin Periodontol 1994; 21: 107–112.

Pertuiset JH, Saglie FR, Lofthus J, Rezende M, Sanz M. Recurrent periodontal disease and bacterial presence in the gingiva. J Periodontol 1987; 58: 553–558.

Petersilka GJ, Ehmke B, Flemmig TF. Antimicrobial effects of mechanical debridement. Periodontol 2000 2002; 28: 56–71.

Philippon A (consultée le 12 septembre 2008). Cours de bactériologie, antibiotiques III : la résistance bactérienne. 2004 Disponible sur http://www.microbe-edu.org/etudiant/antibio3.html

Pihlstrom BL. Periodontal risk assessment, diagnosis and treatment planning. Periodontology 2000 2001 ; 25 : 37–58.

Piercy EA, Barbaro D, Luby JP, Mackowiak PA. Ciprofloxacin for methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections. Antimicrob Agents Chemother 1989; 33: 128-130.

Plassart-Genest C. Les prescriptions d'antibiotiques en Odontologie. Thèse d'exercice en Odontologie, Université de Nantes 6 mars 2008.

Poulet PP, Duffaut D, Lodter JP. Metronidazole susceptibility testing of anaerobic bacteria associated with periodontal disease. J Clin Periodontol 1999; 26: 161–263.

Preus H.R., Haraszthy V.I., Zambon J.J., Genco R.J., Differentiation of strains of Actinobacillus actinomycetemcomitans by arbitrarily primed polymerase chain reaction. J Clin Microbiol 1993; 31: 2773-6.

Preus H.R., Zambon J.J., Dunford R.G., Genco R.J. The distribution and transmission of Actinobacillus actinomycetemcomitans in families with established adult periodontitis. J Periodontol 1994; 65: 2-7.

Quirynen M, De Soete M, Dierickx K, van Steenberghe D. The intra-oral translocation of periodontopathogens jeopardises the outcome of periodontal therapy. A review of the literature. J Clin Periodontol 2001; 28: 499–507.

Quirynen M, Teughels W, De Soete M, van Steenberghe D. Topical antiseptics and antibiotics in the initial therapy of chronic adult periodontitis: microbiological aspects. Periodontol 2000. 2002; 28: 72-90.

Rams TE, Babalola OO, Slots J. Subgingival occurrence of enteric rods, yeasts and staphylococci after systemic doxycycline therapy. Oral Microbiol Immunol 1990; 5: 166–168.

Rams TE, Feik D, Listgarten MA, Slots J. Peptostreptococcus micros in human periodontitis. Oral Microbiol Immunol 1992; 7: 1-6.

Rams TE, Keyes PH. A rational for the management of periodontal diseases: effects of tetracycline on subgingival bacteria. J Am Dent Assoc 1983; 107: 37–41.

Rams TE, Slots J. Local delivery of antimicrobial agents in the periodontal pocket. Periodontol 2000 1996; 10: 139–159.

Renvert S, Wikström M, Dahlén G, Slots J, Egelberg J. On the inability of root debridement and periodontal surgery to eliminate Actinobacillus actinomycetemcomitans from periodontal pockets. J Clin Periodontol 1990; 17: 351–355.

Retsema J, Girard A, Schelkly W, Manousos M, Anderson M, Bright G, Borovoy R, Brennan L, Mason R. Spectrum and mode of action of azithromycin (CP-62,993), a new 15- membered-ring macrolide with improved potency against gram-negative organisms. Antimicrob Agents Chemother 1987; 31: 1939-1947.

Rhissassi M, Benzarti N (consultée le 2 octobre 2008). Diagnostic en parodontie. Troisième partie : Diagnostic biologique. Disponibles sur : http://www.fmdrabat.ac.ma/wjd/n3wjd/diagnostic_biologique_3.htm

Rifkin GD, Fekety FR, Silva J. Antibiotic-induced colitis: implication of a toxin neutralized by Clostridiurn sordellii antitoxin. Lancet 1977; 2: 1103-1106.

Roe FJC. Metronidazole: review of uses and toxicity. J Antimicrob Chernother 1977; 3: 205-212.

Rooney J, Wade WG, Sprague SV, Newcombe RG, Addy M. Adjunctive effects to non-surgical periodontal therapy of systemic metronidazole and amoxicillin alone and combined. A placebo controlled study. J Clin Periodontol 2002; 29: 342–350.

Rudney JD, Chen R, Sedgewick GJ. Intracellular Actinobacillus actinomycetemcomitans and Porphyromonas gingivalis in buccal epithelial cells collected from human subjects. Infect Immun 2001; 69: 2700–2707.

Sande MA, Mandell GL. Antimicrobial agents: tetracyclines, chloramphenicol, erythromycin, and miscellaneous antibacterial agents. In: Gilman AG, Rall rW, Nies AS, Taylor P, ed. The pharmacological basis of therapeutics. New York Pergamon Press, 1990; 1117-1145.

Sanders CC. Ciprofloxacin: in uitro activity, mechanism of action, and resistance. Rev Infect Dis 1988; 10: 516-527.

Saxe´n L, Asikainen S, Kanervo A, Karl K, Jousimies-Somer H. The long-term efficacy of systemic doxycycline medication in the treatment of localized juvenille periodonititis. Arch Oral Biol 1990; 35: 227–229.

Saxe´n L, Asikainen S. Metronidazole in the treatment of localized juvenile periodontitis. J Clin Periodontol 1993; 20: 166–171.

Saxon A, Beall GN, Rohr AS, Adelman DC. Immediate hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. Ann Intern Med 1987; 107: 204-215.

Scopp IW, Froum SJ, Sullivan M, Kazandjian G, Wank D, Fine A. Tetracycline: a clinical study to determine its effectiveness in patients with chronic periodontal disease. J Periodontol 1980; 51: 328–390.

Serino G, Rosling B, Ramberg P, Hellström MK, Socransky SS, Lindhe J. The effect of systemic antibiotics in the treatment of patients with recurrent periodontitis. J Clin Periodontol 2001; 28: 411–418.

Sefton AM, Maskell JP, Beighton D, Whiley A, Shain H, Foyle D, Smith SR, Smales FC, Williams JD. Azithromycin in the treatment of periodontal disease. Effect on the microbial flora. J Clin Periodontol 1996; 23: 998–1003.

Shiloah J, Patters MR, Dean JW 3rd, Bland P, Toledo G. The prevalence of Actinobacillus actinomycetemcomitans, Porphyromonas gingivalis, and Bacteroides forsythus in humans 1 year after 4 randomized treatment modalities. J Periodontol 1998; 69: 1364–1372.

Shinn DLS. Metronidazole in acute ulcerative gingivitis. Lancet 1962; 1: 1191.

Skidmore R, Kovach R, Walker C, Thomas J, Bradshaw M, Leyden J, Powala C, Ashley R. Effects of subantimicrobialdose doxycycline in the treatment of moderate acne. Arch Dermatol 2003; 139: 459–464.

Sixou M. Compte-rendu séance du 27 janvier 2005 (consultée le 23 septembre 2008). Disponible sur http://sfpiose.oldiblog.com/?page=lastarticle&id=442850

Slots J, Feik D, Rams TE. In vitro antimicrobial sensitivity of enteric rods and pseudomonads from advanced adult periodontitis. Oral Microbiol Immunol 1990 ; 5: 298–301.

Slots J, Feik D, Rams TE. Prevalence and antimicrobial susceptibility of Enterobacteriaceae, Pseudomonadaceae and Acinetobacter in human periodontitis. Oral Microbiol Immunol 1990; 5: 149–154.

Slots J, Mashimo P, Levine MJ, Genco RJ. Periodontal therapy in humans. I. Microbiological and clinical effects of a single course of periodontal scaling and root planing and of adjunctive tetracycline therapy. J Periodontol 1979; 50: 495–509.

Slots J, Rams TE. Antibiotics in periodontal therapy: advantages and disadvantages. J Clin Periodontol 1990; 17: 479-493.

Slots J, Rosling BJ. Suppression of the periodontopathic microflora in localized juvenile periodontitis by systemic tetracycline. J Clin Periodontol 1983; 10: 465–486.

Slots J, Ting M. Systemic antibiotic in the treatment of periodontal diseases. Periodontol 2000 2002; 28: 106–176.

Smith SR, Foyle DM, Daniels J, Joyston-Bechal S, Smales FC, Sefton A, Williams J. A double-blind, placebo-controlled trial of azithromycin as an adjunct to non-surgical treatment of periodontitis in adults: clinical results. J Clin Periodontol 2002; 29: 54–61.

Socransky SS, Haffajee AD. Periodontal microbial ecology. Periodontol 2000 2005; 38: 135-187.

Socransky SS, Haffajee AD. Dental biofilms: difficult therapeutic targets. Periodontol 2000 2002; 28: 12–55.

Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL. Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. J Clin Periodontol 1998; 25: 134–144.

Socransky SS, Haffajee AD, Ximenez-Fyvie LA, Feres M, Mager D. Ecological considerations in the treatment of Actinobacillus actinomycetemcomitans and Porphyromonas gingivalis periodontal infections. Periodontol 2000 1999; 20: 341–362.

Somayaji BV, Jariwala U, Jayachandran P, Vidyalakshmi K, Dudhani RV. Evaluation of antimicrobial efficacy and release pattern of tetracycline and metronidazole using a local delivery system. J Periodontol 1998; 69: 409–413.

Stelzel M, Flore`s-de-Jacoby L. Topical metronidazole application as an adjunct to scaling and root planing. J Clin Periodontol 2000; 27: 447–452.

Stelzel M, Flore`s-de-Jacoby L. Topical metronidazole application compared with subgingival scaling. J Clin Periodontol 1996; 23: 24–29.

Stelzel M, Flore`s-de-Jacoby L. Topical metronidazole application in recall patients. Long-term results. J Clin Periodontol 1997; 24: 914–919.

Stolze K, Stellfeld M. Systemic absorption of metronidazole after application of a 25% metronidazole dental gel. J Clin Periodontol 1992; 19: 693–697.

Suchett-Kaye G, Morrier JJ, Barsotti O. Clinical usefulness of microbiological diagnostic tools in the management of periodontal disease. Res Microbiol 2001; 152: 631–639.

Suda R, Kobayashi M, Nanba R, Iwamaru M, Hayashi Y, Lai CH, Hasegawa K. Possible periodontal pathogens associated with clinical symptoms of periodontal disease in Japanese high school students. J Periodontol. 2004; 75: 1084-9.

Takamatsu N, Yano K, He T, Umeda M, Ishikawa I. Effect of initial periodontal therapy on the frequency of detecting Bacteroides forsythus, Porphyromonas gingivalis, and Actinobacillus actinomycetemcomitans. J Periodontol 1999; 70: 574–580.

Tedesco FJ. Clindamycin and colitis: a review. J Infect Dis 1977; 135: 95-98.

Teles RP, Haffajee AD, Socransky SS. Microbiological goals of periodontal therapy. Periodontology 2000 2006; 42 : 180–218.

Tenenbaum H, Jehl F, Gallion C, Dahan M. Amoxicillin and clavulanic acid concentrations in gingival crevicular fluid. J Clin Periodontol 1997; 24: 804–807.

Theilade E. The non-specific theory in microbial etiology of inflammatory periodontal diseases. J Clin Periodontol 1986; 13: 905–911.

Thomas JG, Metheny RJ, Karakiozis JM, Wetzel JM, Crout RJ. Long-term sub-antimicrobial doxycycline (Periostat) as adjunctive management in adult periodontitis: effects on subgingival bacterial population dynamics. Adv Dent Res 1998; 12: 32–39.

Thomas J, Walker C. Long-term use of subantimicrobial dose doxycycline does not lead to changes in antimicrobial susceptibility. J Periodontol 2000; 71: 1472–1483.

Thomas J, Walker C, Bradshaw M. Long-term use of subantimicrobial dose doxycycline does not lead to changes in antimicrobial susceptibility. J Periodontol 2000; 71: 1472–1483.

Timmerman MF, Van der Weijden GA, Abbas F, Arief EM, Armand S, Winkel EG, Van Winkelhoff AJ, Van der Velden U. Untreated periodontal disease in Indonesian adolescents. Longitudinal clinical data and prospective clinical and microbiological risk assessment. J Clin Periodontol. 2000; 27: 932-42.

Umeda M, Takeuchi Y, Noguchi K, Huang Y, Koshy G, Ishikawa I. Effects of nonsurgical periodontal therapy on the microbiota. Periodontol 2000 2004; 36: 98–120.

Van Oosten MA, Notten FJ, Mikx FH. Metronidazole concentrations in human plasma, saliva, and gingival crevice fluid after a single dose. J Dent Res 1986 ; 65: 1420–1423.

Van Winkelhoff A.J. Diagnostic microbiologique en parodontologie. Réalités Cliniques 2003; 14: 267-277.

Van Winkelhoff AJ, Rodenburg JP, Goene RJ, Abbas F, Winkel EG, de Graaff J. Metronidazole plus amoxycillin in the treatment of Actinobacillus actinomycetemcomitans associated periodontitis. J Clin Periodontol 1989; 16: 128–131.

Van Winkelhoff AJ, Tijhof CJ, de Graaff J. Microbiological and clinical results of metronidazole plus amoxicillin therapy in Actinobacillus nctinomycetemcomitans associated periodontitis. J Periodontol 1992; 63: 52-57.

Van Winkelhoff AJ, Vangsted T, Winkel EG. Metronidazole in the treatment of refractory periodontitis. Ned Tijdschr Tandheelkd 2000; 107: 327–331.

Van Winkelhoff AJ, Winkel EG. Microbiological diagnostics in periodontics: biological significance and clinical validity. Periodontol 2000 2005; 39: 40–52.

Walker CB. Selected antimicrobial agents: mechanisms of action, side effects and drug interactions. Periodontol 2000 1996;10:12-28.

Walker CB. The acquisition of antibiotic resistance in the periodontal microflora. Periodontol 2000 1996; 10: 79–88.

Walker CB, Gordon J. The effect of clindamycin on the microbiota associated with refractory periodontitis. J Periodontol 1990; 61: 692–698.

Walker CB, Gordon JM, Corwall HA, Murphy JC, Socransky SS. Gingival crevicular fluid levels of clindamycin compared with its minimal inhibitory concentration for periodontal bacteria. Antimicrob Agents Chemother 1981; 19: 867–871.

Walker CB, Gordon JM, Magnusson I, Clark WB. A role for antibiotics in the treatment of refractory periodontitis. J Periodontol 1993; 64: 772–781.

Walker CB, Gordon JM, McQuilkin SJ, Niebloom TA, Socransky SS. Tetracycline: Levels achievable in gingival crevice fluid and in vitro effect on subgingival organisms. Part II. Susceptibilities of periodontal bacteria. J Periodontol 1981; 52: 613–616.

Walker CB, Karpinia K, Baehni P. Chemotherapeutics: antibiotics and other antimicrobials. Periodontol 2000 2004; 36: 146–165.

Walker CB, Nango′ S, Lennon J, Yu C, Preshaw P, Hefti A, Novak J, Powala C. Effect of sub-antimicrobial dose doxycycline (SDD) on intestinal and vaginal flora. J Dent Res 2000; 79: 608.

Walker CB, Niebloom TA, Gordon JM, Socransky SS. In vitro susceptibilities of bacteria from human periodontal pockets to 13 antimicrobial agents. In: Nelson JD, Grassi C. Current Chemotherapy and Infectious Disease, Vol. 1. Washington, D.C.: American Society for Microbiology, 1980: 508–511.

Walker CB, Pappas JD, Tyler KZ, Cohen S, Gordon JM. Antibiotic susceptibilities of periodontal bacteria. In vitro susceptibilities to eight antimicrobial agents. J Periodontol 1985; 56: 67–74.

Walker CB, Thomas J, Nango′ S, Lennon J, Wetzel J, Powala C. Long-term treatment with sub-antimicrobial dose doxycycline exerts no antibacterial effect on the subgingival microflora associated with adult periodontitis. J Periodontol 2000; 71: 1465–1471.

Walker CB, Sedlacek M, Nango′ S, Gollwitzer J. An in vitro biofilm model of subgingival plaque. J Dent Res 2002; 81: 90.

Walker CB, Sedlacek M, Nango S, Gollwitzer J, Michalski S. An oral biofilm model for the study of antibiotic susceptibilities. J Dent Res 2000 ; 80: 696.

Walker CB, Tyler KT, Low SB, King CJ. Penicillin-degrading enzyme in sites associated with adult periodontitis. Oral Microbiol Immunol 1987; 2: 129–131.

Wennström JL, Dahlén G, Svensson J, Nyman S. Actinobacillus actinomycetemcomitans, Bacteroides gingivalis and Bacteroides intermedius: predictors of attachment loss? Oral Microbiol Immunol 1987; 2: 158–162.

Wikström M, Renvert S, Dahlén G, Johnsson T. Variance in recovery of periodontitis-associated bacteria caused by sampling technique and laboratory processing. Oral Microbiol Immunol 1991; 6: 102–106.

Williams RC, Paquette DW, Offenbacher S, Adams DF, Armitage GC, Bray K, Caton J, Cochran DL, Drisko CH, Fiorellini JP, Giannobile WV, Grossi S, Guerrero DM, John GK, Lamster IB, Magnusson I, Oringer RJ, Persson GR, Van Dyke TE, Wolff LF, Santucci EA, Rodda BE, Lessem J. Treatment of periodontitis by local administration of minocycline microspheres: a controlled trial. J Periodontol 2001; 72: 1535–1544.

Winkel EG, van Winkelhoff AJ, Timmerman MF, van der Velden U, van der Weijden GA. Amoxicillin plus metronidazole in the treatment of adult periodontitis patients. A double-blind placebo-controlled study. J Clin Periodontol 2001; 28: 296–305.

Winkel EG, van Winkelhoff AJ, Timmerman MF, Vangsted T, van der Velden U. Effects of metronidazole in patients with "refractory" periodontitis associated with Bacteroides forsythus. J Clin Periodontol 1997; 24: 573–579.

Winkel EG, van Winkelhoff AJ, van der Velden U. Additional clinical and microbiological effects of amoxicillin and metronidazole after initial periodontal therapy. J Clin Periodontol 1998; 25: 857–864.

Yoshie H, Ohtake T, Hasegawa K, Hara K. Detection of peptidase activity from Treponema denticola, Porphyromonas forsythus, and Bacteroides forsythus as a means of periodontal therapy evaluation. Periodontal Clin Investig. 1995;17: 23-8.

Zambon JJ, Bochacki V, Genco RJ. Immunological assays for putative periodontal pathogens. Oral Microbiol Immunol. 1986; 1: 39-47.

BIBLIOTHEQUE NANCY

Table des matières

BIBLIOTHEQUE NANCY

Introduction **3**

1ère partie **4**

Le facteur bactérien dans les maladies parodontales **4**

I. Les maladies parodontales. 4
A. Définitions. 4
1. Les gingivites. 4
2. Les parodontites. 4
B. Classification des maladies parodontales. 5
1. Les gingivites. 7
2. La parodontite chronique. 8
3. Les parodontites agressives. 9
4. Les parodontites associées à des maladies systémiques. 9
5. Les maladies parodontales ulcéro-nécrotiques. 10
6. L'abcès parodontal. 11
C. Etiologies des maladies parodontales. 12
1. Origine multifactorielle. 12
2. Etiologie bactérienne. 13
3. Les autres facteurs étiologiques. 25

II. Bactériologie des maladies parodontales. 27
A. La flore du sillon ginvivo-dentaire sain. 27
B. Les flores pathogènes. 28
1. Gingivite. 28
2. Parodontite chronique. 29
3. Parodontites agressives localisées (PAL). 29
4. Parodontite agressive généralisée (PAG). 30
5. Gingivite et parodontite ulcéro-nécrotique. 30
6. L'abcès parodontal. 30

III. Identification des pathogènes parodontaux en pratique courante. 32
A. Diagnostic clinique. 32
B. Diagnostic microbiologique. 32
1. Les tests. 32
2. Les modalités du prélèvement microbiologique. 41
3. Utilisation en pratique courante. 43

2ème partie **49**

Les antibiotiques en parodontologie **49**

I. Généralités sur les antibiotiques. 49
A. Définitions. 49
1. Définition d'antibiotique. 49
2. Classifications des antibiotiques. 49
3. Caractéristiques d'un antibiotique. 51
4. Critères de sélection d'un antibiotique. 56
B. Antibiotiques recommandés par l'AFSSAPS. 60

II. Les molécules utilisées en parodontologie. 61
A. Les pénicillines. 61
B. Les tétracyclines. 64
C. Les macrolides. 66
D. Les lincosanides. 68
E. Les nitro-imidazolés. 70

III. Les enjeux de la prescription antibiotique. 72
A. Indications pour les antibiothérapies. 72
B. Les recommandations de l'AFSSAPS. 72
1. Antibiothérapie des maladies parodontales. 72
2. Antibiothérapie prophylactique. 74
C. Les résistances. 74
1. Mécanismes biochimiques de résistance. 75
2. Mécanismes génétiques de la résistance acquise et conséquences sur la diffusion de la résistance. 75
3. Rôle des antibiotiques dans les résistances acquises. 77
D. Les résistances liées à l'organisation en biofilm. 78
1. Mécanismes de résistance au sein du biofilm. 78
2. Conséquences sur le traitement antibiotique des maladies parodontales. 79

3ème partie 80

Intérêt de l'antibiothérapie en parodontie 80

I. Antibiothérapies systémiques. 80
A. Indications. 80
1. Intérêt de l'antibiothérapie systémique dans le traitement des parodontites. 80
2. Arguments pour l'emploi d'une association. 81
3. Avantages de l'antibiothérapie systémique. 82
B. Effet clinique et microbiologique. 82
1. Les tétracyclines. 82
2. Le métronidazole. 85
3. La clindamycine. 87
4. L'amoxicilline. 88
5. L' azithromycine. 89
6. L'amoxicilline et l'acide clavulanique. 89
7. L'amoxicilline et le métronidazole. 90
8. Le métronidazole et la ciprofloxacine. 92
9. L'amoxicilline, l'acide clavulanique et le métronidazole. 93
C. Recommandations. 94

II. Antibiothérapies locales. 96
A. Indications. 96
B. Efficacité clinique et microbiologique. 98
1. La doxycycline et la tétracycline. 98
2. Le métronidazole. 99
C. Recommandations. 100

Conclusion 102

Bibliographie 104

Table des matières 121

TAILLE Stéphanie – **Antibiothérapies des maladies parodontales**
Nancy 2009: 120 f.: 24 ill.

Th.: Chir.-Dent. : Nancy-I : 2009

MOTS CLES : - Parodontologie
- Antibiotique
- Thérapeutique
- Biofilm
- Résistance
- Odontologie

BIBLIOTHEQUE

TAILLE Stéphanie – Antibiothérapies des maladies parodontales

Th. : Chir.-Dent. : NANCY I : 2009

Les parodontites sont des maladies inflammatoires d'origine infectieuse. Leur traitement passe par l'élimination des bactéries pathogènes responsables. A cette fin, il est quelques fois nécessaire d'avoir recours aux antibiotiques en complément du traitement mécanique conventionnel. L'objectif est de déterminer la place de cette stratégie antimicrobienne dans le plan de traitement parodontal.
Un rappel de quelques éléments de bactériologie permet de comprendre l'importance de ce facteur dans l'étiologie de ces maladies et l'apport des tests microbiologiques dans l'évaluation de la flore. Les éléments indispensables pour mener à bien une antibiothérapie seront abordés : notions de pharmacologie, principes de prescription, molécules utilisées et leurs propriétés. Il s'agit aussi de considérer les résistances bactériennes et de prendre les précautions nécessaires pour limiter leur développement. Enfin l'efficacité observée dans les études cliniques permettra de poser les indications et les recommandations pour l'utilisation des antibiotiques locaux ou systémiques dans le traitement des maladies parodontales.

JURY :

Monsieur P. AMBROSINI	Professeur des Universités	Président
Monsieur N. MILLER	Maître de Conférences	Juge
Madame C. BISSON-BOUTELLIER	Maître de Conférences	Juge
Madame M. BACHERT	Assistant Hospitalier Universitaire	Juge

Adresse de l'auteur : Stéphanie TAILLE
14c allée de la Libération
57100 THIONVILLE

Nancy-Université

Faculté d'Odontologie

Jury : Président : P. AMBROSINI – Professeur des Universités
Juges : N. MILLER – Maître de Conférence des Universités
C. BISSON-BOUTELLIEZ – Maître de Conférence des Universités
M. BACHERT – Assistant Hospitalier Universitaire

Thèse pour obtenir le diplôme D'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire

Présentée par: **Mademoiselle TAILLE Stéphanie, Anne, Elodie**

né(e) à: **THIONVILLE (Moselle)** le **15 octobre 1982**

et ayant pour titre : **«Antibiothérapies des maladies parodontales.»**

Le Président du jury,

P. AMBROSINI

Le Doyen,
de la Faculté d'Odontologie

Le Doyen
Dr P. BRAVETTI

P. BRAVETTI

Autorise à soutenir et imprimer la thèse 3200

NANCY, le 15 JAN. 2011

Le Président de l'Université Henri Poincaré, Nancy-1

Pour le Président
et par délégation,
le Vice-Président du
Conseil des Études et de
la Vie Universitaire,

J-P. FINANCE

BIB

TAILLE Stéphanie – **Antibiothérapies des maladies parodontales**
Nancy 2009: 120 f.: 24 ill.

Th.: Chir.-Dent. : Nancy-I : 2009

MOTS CLES : - Parodontologie
- Antibiotique
- Thérapeutique
- Biofilm
- Résistance
- Odontologie

TAILLE Stéphanie – Antibiothérapies des maladies parodontales

Th. : Chir.-Dent. : NANCY I : 2009

Les parodontites sont des maladies inflammatoires d'origine infectieuse. Leur traitement passe par l'élimination des bactéries pathogènes responsables. A cette fin, il est quelques fois nécessaire d'avoir recours aux antibiotiques en complément du traitement mécanique conventionnel. L'objectif est de déterminer la place de cette stratégie antimicrobienne dans le plan de traitement parodontal.
Un rappel de quelques éléments de bactériologie permet de comprendre l'importance de ce facteur dans l'étiologie de ces maladies et l'apport des tests microbiologiques dans l'évaluation de la flore. Les éléments indispensables pour mener à bien une antibiothérapie seront abordés : notions de pharmacologie, principes de prescription, molécules utilisées et leurs propriétés. Il s'agit aussi de considérer les résistances bactériennes et de prendre les précautions nécessaires pour limiter leur développement. Enfin l'efficacité observée dans les études cliniques permettra de poser les indications et les recommandations pour l'utilisation des antibiotiques locaux ou systémiques dans le traitement des maladies parodontales.

JURY :

Monsieur P. AMBROSINI	Professeur des Universités	Président
Monsieur N. MILLER	Maître de Conférences	Juge
Madame C. BISSON-BOUTELLIER	Maître de Conférences	Juge
Madame M. BACHERT	Assistant Hospitalier Universitaire	Juge

Adresse de l'auteur : Stéphanie TAILLE
14c allée de la Libération
57100 THIONVILLE