

UNIVERSITE DE STRASBOURG

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2016

N° 18

THESE

Présentée pour le Diplôme d'État de Docteur en Chirurgie Dentaire
le 02 Juin 2016

par

FOESSEL Simon

né le 22 / 04 / 1991 à Mulhouse

L'INTÉRÊT DE L'ASSOCIATION MÉTRONIDAZOLE / SPIRAMYCINE POUR LE
TRAITEMENT DES PARODONTITES CHRONIQUES GÉNÉRALISÉES : ÉTUDE
CLINIQUE PROSPECTIVE NON RANDOMISÉE OUVERTE

Président : Professeur DAVIDEAU Jean-Luc
Assesseurs : Docteur FIORETTI Florence
Docteur HUCK Olivier
Docteur MATHIEU Anne
Membre invité : Docteur SIMONIS Pierre

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE DE STRASBOURG

Doyen : Professeur C. TADDEI

Doyens honoraires : Professeur R. FRANK
Professeur M. LEIZE
Professeur Y. HAIKEL

Professeurs émérites : Professeur M. LEIZE
Professeur A. FEKI
Professeur H. TENENBAUM

Responsable des Services Administratifs : Mme F. DITZ-MOUGEL

Professeurs des Universités

W. BACON	Orthopédie Dento-Faciale
V. BALL	Ingénierie Chimique, Energétique - Génie des Procédés
A. BLOCH-ZUPAN	Sciences Biologiques
F. CLAUSS	Odontologie Pédiatrique
J-L. DAVIDEAU	Parodontologie
Y. HAIKEL	Odontologie Conservatrice - Endodontie
M-C. MANIERE	Odontologie Pédiatrique
F. MEYER	Sciences Biologiques
M. MINOUX	Odontologie Conservatrice - Endodontie
A-M. MUSSET	Prévention - Epidémiologie - Economie de la Santé - Odontologie Légale
C. TADDEI	Prothèses
B. WALTER	Prothèses

Maîtres de Conférences

S. BAHİ-GROSS	Chirurgie Buccale - Pathologie et Thérapeutique - Anesthésiologie et Réanimation
L. BIGEARD	Prévention - Epidémiologie - Economie de la Santé - Odontologie Légale
Y. BOLENDER	Orthopédie Dento-Faciale
F. BORNERT	Chirurgie Buccale - Pathologie et Thérapeutique - Anesthésiologie et Réanimation
A. BOUKARI	Chirurgie Buccale - Pathologie et Thérapeutique - Anesthésiologie et Réanimation
O. ETIENNE	Prothèses
F. FIORETTI	Odontologie Conservatrice - Endodontie
M. FREYMANN	Odontologie Conservatrice - Endodontie
C-I. GROS	Sciences Anatomiques et Physiologiques, Occlusodontiques - Biomatériaux - Biophysique - Radiologie
O. HUCK	Parodontologie
R. JOERGER	Sciences Anatomiques et Physiologiques, Occlusodontiques - Biomatériaux - Biophysique - Radiologie
S. JUNG	Sciences Biologiques
N. LADHARI	Sciences Anatomiques et Physiologiques, Occlusodontiques - Biomatériaux - Biophysique - Radiologie
F. OBRY	Odontologie Pédiatrique
R. SERFATY	Odontologie Conservatrice - Endodontie
M. SOELL	Parodontologie
E. WALTMANN	Prothèses

Equipes de Recherche

N. JESSEL	INSERM / Directeur de Recherche
Ph. LAVALLE	INSERM / Directeur de Recherche
H. LESOT	CNRS / Directeur de Recherche
M-H. METZ-BOUTIGUE	INSERM / Directeur de Recherche
P. SCHAAF	UdS / Professeur des Universités / Directeur d'Unité
B. SENGHER	INSERM / Directeur de Recherche

Remerciements

à Monsieur le Professeur Jean-Luc Davideau, mon Président de thèse,

Pour l'honneur que vous me faites en présidant cette thèse, pour votre implication et votre patience tout au long de ce travail. Veuillez trouver l'expression de ma très sincère considération et de ma profonde gratitude. Je vous suis très reconnaissant de m'avoir transmis une partie de votre savoir durant ce parcours universitaire, que ce soit pendant mes années cliniques, vos cours magistraux ou plus récemment lors de nos discussions au service de parodontologie.

à Madame le Docteur Anne MATHIEU, ma Directrice de thèse,

Pour avoir accepté de diriger ce travail. Pour le temps que vous m'avez consacré, pour la gentillesse et la disponibilité dont vous avez fait preuve à mon égard. Je vous remercie très sincèrement. Je garderai un excellent souvenir de votre enseignement clinique qui a grandement contribué à développer à ma passion pour cette discipline.

à Monsieur le Docteur Pierre SIMONIS, mon Co-encadrant de thèse,

Pour la confiance que vous m'avez accordée en me proposant ce sujet captivant, pour l'inspiration que vous suscitez en moi, veuillez trouver ici l'expression de ma plus sincère reconnaissance. Un grand merci pour tout ce que vous m'avez apporté, notamment lors du stage actif ou des journées de formation passées ensemble. Je garderai le souvenir de l'attention que vous m'avez portée.

à Monsieur le Docteur Olivier HUCK,

Pour l'honneur que vous me faites en siégeant parmi les membres du jury. Veuillez trouver ici l'expression de ma très respectueuse reconnaissance pour la passion qui vous anime et l'enseignement que vous m'avez délivré.

à Madame le Docteur Florence FIORETTI,

Pour l'estime que vous m'accordez en acceptant de juger cette thèse. Pour la qualité de votre enseignement qui, avant d'heureux événements, nous a réunis et m'a permis de débuter sereinement. Veuillez trouver en ce travail l'expression de ma sincère gratitude.

Mes remerciements s'adressent également

Au corps enseignant du service d'Odontologie de l'hôpital de Mercy et particulièrement à Monsieur le Docteur Pierre GANGLOFF pour l'exemple que vous étiez.

Aux enseignants et à mes amis de l'université de Khon Kaen pour tout ce que vous m'avez apporté.

A Monsieur le Docteur Raphaël BOUDAS et A Madame le Docteur Antje RÖTGER pour votre collaboration.

A Monsieur le Docteur Christian AMANN, Madame le Docteur Martine SCHISSELÉ-OHLMANN, à Simone, Karine et Bénédicte pour la confiance que vous m'avez accordée.

A mes amis de promotion, grâce à vous ces six années resteront dans mon cœur.

Je dédie cette thèse

A mes parents pour les valeurs que vous m'avez transmises, le foyer que vous avez su construire et tout l'amour que vous m'apportez. A votre soutien inconditionnel dans les moments difficiles comme dans la réalisation de mes divers projets.

A mes deux sœurs pour les liens que nous avons tissés ensemble. A Capucine pour l'exemple que tu as toujours été. Pour ta tendresse. A Marjolaine pour ta gentillesse et ta joie de vivre.

A Ludmilla pour ton soutien et l'inspiration que tu suscites en moi. Pour tout l'amour que je te porte.

A ma famille.

A mes amis, à Clément, Gautier, Charles-Henri, Pierre, Frédéric et à tous les autres.

UNIVERSITE DE STRASBOURG

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2016

N° 18

THESE

Présentée pour le Diplôme d'État de Docteur en Chirurgie Dentaire
le 02 Juin 2016

par

FOESSEL Simon

né le 22 / 04 / 1991 à Mulhouse

L'INTÉRÊT DE L'ASSOCIATION MÉTRONIDAZOLE / SPIRAMYCINE POUR LE
TRAITEMENT DES PARODONTITES CHRONIQUES GÉNÉRALISÉES : ÉTUDE
CLINIQUE PROSPECTIVE NON RANDOMISÉE OUVERTE

Président : Professeur DAVIDEAU Jean-Luc
Assesseurs : Docteur FIORETTI Florence
Docteur HUCK Olivier
Docteur MATHIEU Anne
Membre invité : Docteur SIMONIS Pierre

Table des matières

INTRODUCTION	6
CHAPITRE I : GÉNÉRALITÉS SUR LES MALADIES PARODONTALES	7
1 Rappels anatomiques et histologiques	8
2 Définitions	9
2.1 Gingivite, Parodontite	9
2.2 Classification des parodontites	10
2.3 Microbiologie et complexes bactériens	11
3 Diagnostic positif	12
3.1 Anamnèse	12
3.2 Examen clinique	13
3.2.1 Examen clinique classique	13
3.2.2 Charting parodontal	13
3.3 Examen paraclinique	13
3.3.1 Radiographie	13
4 Diagnostic étiologique	13
4.1 Microbiologique	13
4.1.1 Gold Standard	13
4.1.2 Nouveaux tests diagnostiques	14
4.2 Génétique / Maladies systémiques	17
4.2.1 Polymorphisme du gène IL-1	17
4.2.2 Pathologies systémiques	17
4.3 Facteurs de risque individuels	18
4.3.1 Âge	18
4.3.2 Sexe	18
4.3.3 Facteurs comportementaux	18
4.3.4 Locaux	19
5 Protocole de traitement des parodontites chroniques	19
5.1 L'hygiène buccale pratiquée par le patient	19
5.2 Traitement mécanique	20
5.2.1 Détartrage	20
5.2.2 Surfaçage	20
5.3 Traitement chimique	21
5.3.1 Traitements systémiques : Les antibiotiques en parodontologie	21
5.3.1.1 Antibiothérapie : modalités, tendances actuelles	21
5.3.1.2 Dangers d'une antibiothérapie	24
5.3.1.3 Traitements par antibiothérapie seule	25
5.3.2 Traitements chimiques locaux	25
CHAPITRE II : OBJECTIFS	26
CHAPITRE III : MATÉRIEL ET MÉTHODES	28
1 Sélection des patients	29

2 Principes actifs et produits	32
3 Protocole clinique	33
4 Monitoring clinique	34
5 Protocole microbiologique à l'aide du Kit Carpegen® Perio Diagnostics	34
6 Critères de l'étude	35
7 Analyses statistiques	35
CHAPITRE IV : RÉSULTATS	37
1 Description de la population initiale	38
2 Effet du traitement	38
2.1 Sur les données cliniques	38
2.2 Sur les données microbiologiques	40
3 Effet des antibiotiques	41
3.1 Sur les données cliniques	42
3.2 Sur les données microbiologiques	43
4 Liens entre état initial et évolution des paramètres	46
4.1 Influence des données démographiques	46
4.2 Influence des données cliniques	46
4.3 Influence des données microbiologiques	47
4.4 Influence des données thérapeutiques	47
5 Facteurs influençant chez les patients prenant des antibiotiques	48
5.1 Influence des données démographiques	48
5.2 Influence des données cliniques	48
5.3 Influence des données microbiologiques	48
CHAPITRE V : DISCUSSION	50
1 Limitations de l'étude	51
1.1 Niveau de preuve scientifique	51
1.2 Les biais	51
1.3 Durée de suivi	52
1.4 Paramètres cliniques relevés	52
2 Comparaison avec d'autres études	52
2.1 Résultats cliniques	53
2.2 Résultats microbiologiques	53
3 Importance de la prescription sur la base de résultats microbiologiques	55
4 Place de l'antibiotique dans l'arsenal thérapeutique du parodontologue	56
5 Résistances bactériennes	57
6 Perspectives d'avenir	57
CONCLUSIONS	59
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	62
LISTE DES ANNEXES	68

Liste des figures

Figure 1 : Schéma de la section du parodonte

Figure 2 : Section histologique schématique de la zone de contact entre la gencive et l'émail

Figure 3 : Développement de complexes

Figure 4 : Amplification de l'ADN par PCR

Figure 5 : Technique d'hybridation de l'ADN

Figure 6 : Antibiothérapie curative dans le traitement des maladies parodontales

Figure 7 : Schémas d'administration préconisés chez l'adulte

Figure 8 : Répartition des spécialités antibiotiques délivrées selon la classe thérapeutique

Figure 9 : Schéma de sélection des patients

Figure 10 : Liste des catégories socioprofessionnelles

Figure 11 : Représentation graphique des résultats en pourcentage

Figure 12 : Représentation graphique des aux bactériens en pourcentage

Figure 13 : Représentation graphique des pourcentages de réduction entre T0 et T1

Tableau 1 : Description de la population étudiée à T0

Tableau 2 : Valeurs des tests de Wilcoxon

Tableau 3 : Pourcentages de diminution des paramètres entre T0 et T1

Tableau 4 : Moyennes des paramètres à T0, T1 et variations des paramètres entre T0 et T1

Tableau 5 : Résultats des ANOVA univariées dans la population générale

Tableau 6 : Résultats des MANOVA (ANOVA Multivariées) dans la population générale

Tableau 7 : Résultats des ANOVA univariées dans la population prenant des antibiotiques

Tableau 8 : Résultats des MANOVA (ANOVA Multivariées) dans la population prenant des antibiotiques

Annexe 1 : Bon de demande d'analyses Carpegen® Perio Diagnostics

Annexe 2 : Résultats d'analyses Carpegen® Perio Diagnostics

Liste des abréviations

Aa : *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*

AB : AntiBiotique

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AMX : Amoxicilline

ANOVA : « ANalysis Of VAriance » : Analyses de la variance

ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et de produits de santé

EHBD : Enseignement à l'Hygiène Bucco-Dentaire

Fn : *Fusobacterium Nucleatum*

MANOVA : « Multi-ANalysis Of VAriance » : Multi-analyses de la variance

MTZ : Métronidazole

PCS : Professions et Catégories Socioprofessionnelles

PD : « Pocket Depth » : profondeur de poche

Pg : *Porphyromonas Gingivalis*

Pi : *Prevotella Intermedia*

SPI : Spiramycine

SRP : « Scaling and Root Planing » : détartrage et le surfaçage radiculaire

Td : *Treponema Denticola*

Tf : *Tannerella Forsythia*

Total P : Total de bactéries Pathogènes

INTRODUCTION

Objectif :

Évaluer l'impact clinique et microbiologique d'un protocole associant du Métronidazole et de la Spiramycine en adjonction du débridement mécanique dans le traitement de parodontites chroniques généralisées chez des patients touchés modérément d'une part et sévèrement d'autre part.

Méthodes :

94 patients traités entre 2012 et 2014 ont bénéficié d'un détartrage et surfaçage radiculaire complet en moins de 48h avec adjonction ou non de MTZ + SPI (250mg/1,5M UI deux fois par jour) pendant 14 jours. Les patients ont été suivis à 4 mois.

Résultats :

On observe une amélioration des mesures cliniques et microbiologiques chez tous les patients. Les analyses statistiques ne nous permettent pas de démontrer l'avantage des antibiotiques sur les critères cliniques. En revanche, l'effet des antibiotiques sur la diminution de Porphyromonas Gingivalis (Pg), Treponema Denticola (Td) et Tannerella Forsythia (Tf) a été statistiquement démontré. On note cependant la faible susceptibilité du pathogène Prevotella Intermedia (Pi) au traitement à 4 mois.

Conclusion :

Le protocole présenté dans cette étude semble donner des résultats microbiologiques encourageants et comparables à ceux d'autres études. Le bénéfice des antibiotiques sur l'état clinique n'a pas pu être démontré statistiquement malgré l'efficacité clinique apparente des traitements. De plus amples investigations seraient cependant nécessaires afin de montrer l'intérêt spécifique de l'association MTZ + SPI dans le succès thérapeutique.

CHAPITRE I : GÉNÉRALITÉS SUR LES MALADIES PARODONTALES

1 Rappels anatomiques et histologiques

Le parodonte est constitué de la gencive (G), du desmodonte (Periodontal ligament PL), du cément (Root Cementum RC) et de l'os alvéolaire (Alveolar Process AP et Alveolar Bone Proper ABP) (Fig 1).

La gencive libre est la partie la plus coronaire du parodonte. Elle entoure la dent parallèlement à la jonction amélo-cémentaire. Elle détermine avec la dent un espace appelé le sillon gingivo-dentaire ou sulcus (0,5 à 3 mm dans des conditions saines). Le fond du sulcus est constitué de l'épithélium de jonction. C'est dans cette zone que les bactéries vont s'organiser précocement et démarrer la maladie parodontale (Fig 2).

La gencive attachée est située plus apicalement. Fixée sur la dent et l'os par des fibres de collagène, on va y voir apparaître des dépressions d'où un aspect dit en « peau d'orange ».

La muqueuse alvéolaire est apicale par rapport à la gencive attachée. Non fixée à l'os alvéolaire, elle est fine et très vascularisée. La limite entre la gencive attachée et la muqueuse alvéolaire est appelée ligne muco-gingivale.

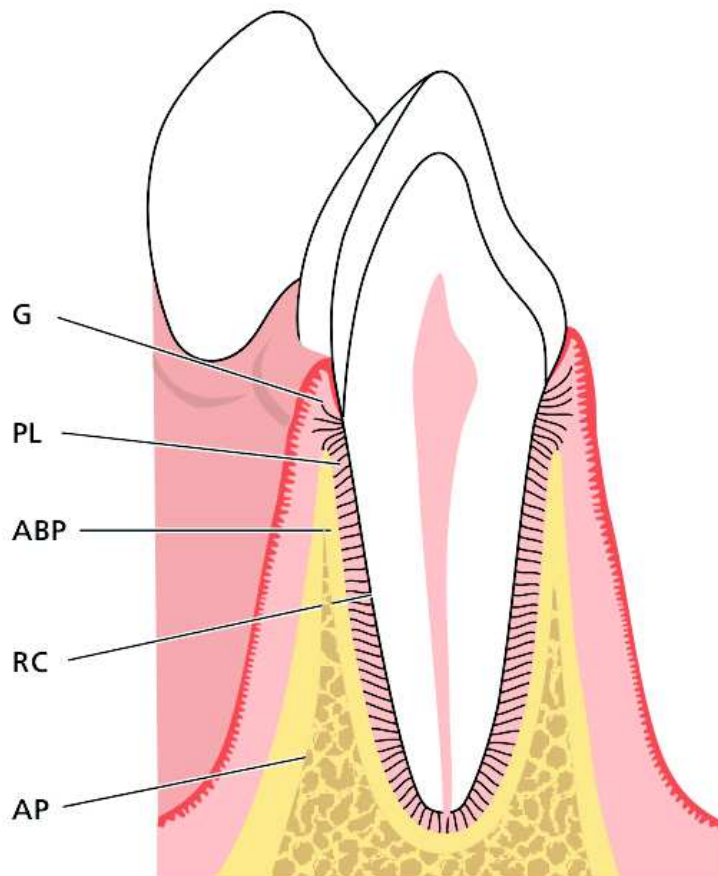


Fig 1 : Schéma de la section du parodonte (1)

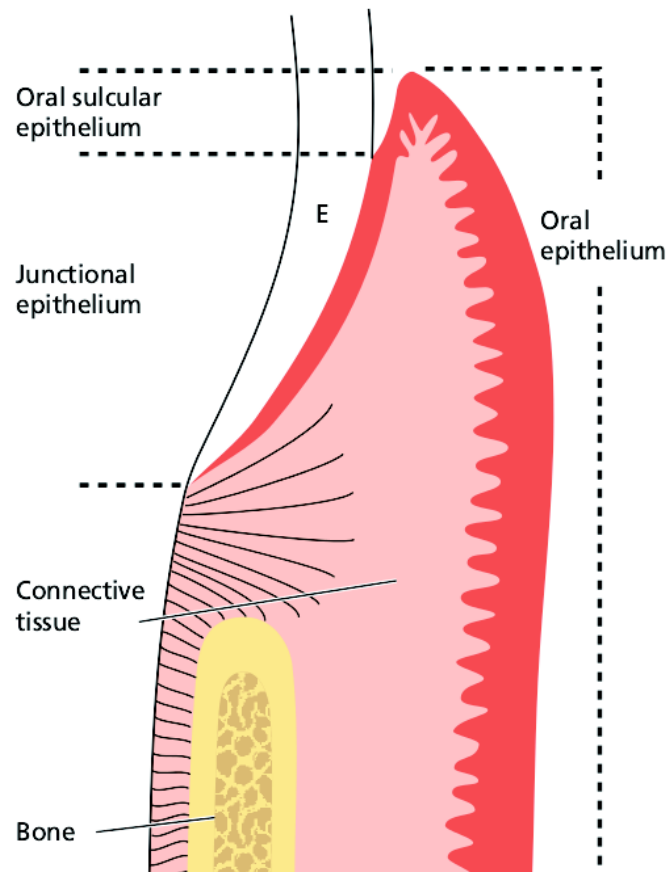


Fig 2 : Section histologique schématique de la zone de contact entre la gencive et l'émail
(E) (1)

2 Définitions

2.1 Gingivite, Parodontite

Une gingivite est une inflammation des tissus mous marginaux supra-crestaux sans perte d'attache.

Elle peut évoluer en parodontite lorsque les défenses immunitaires de l'individu sont réduites, en présence de facteurs de risque ou lorsque les bactéries parodontopathogènes se multiplient. L'inflammation touche alors les structures plus profondes du parodonte et on observe la destruction du collagène et une lyse osseuse. Ces phénomènes engendrent une perte d'attache et la formation d'une poche parodontale par migration de l'épithélium jonctionnel apicalement et latéralement. Ces poches constituent de véritables réservoirs de bactéries opportunistes qui entretiennent et aggravent la parodontite (1).

La maladie parodontale est, dès lors, qualifiée de maladie infectieuse et on envisage naturellement la mise en place d'un traitement par antibiotique.

2.2 Classification des parodontites

On distingue les parodontites chroniques - qui nous intéressent ici - et les parodontites agressives. Elles peuvent être localisées (moins de 30 % des sites touchés) ou généralisées (plus de 30 % des sites touchés) (3) . On détermine la sévérité d'une parodontite en fonction de la perte d'attache : qualifiée de légère de 1 à 2 mm , modérée de 3 à 4 mm , sévère ≥ 5 mm (2).

Une parodontite chronique présente une perte d'attache et une alvéolyse à prédominance horizontale. Ces dernières sont progressives et font généralement suite à une longue période de gingivite.

La sévérité de l'atteinte est relative à l'importance des dépôts bactériens. Elle peut être aggravée par des facteurs de risque locaux ou généraux. On retrouve des poches parodontales (sondage > 3 mm) et des signes d'inflammation (saignements au sondage). On observe une alternance de phases de destruction, et de phases de stabilité. Elles peuvent apparaître dès l'adolescence même si elles débutent en général à l'âge adulte. On peut observer le niveau osseux à la radiographie à l'aide d'un status rétro-alvéolaire.

Une parodontite agressive débute généralement à l'adolescence ou chez le jeune adulte mais peut toucher des personnes de tout âge. Le sujet présente souvent une prédisposition familiale et/ou une susceptibilité individuelle. La perte d'attache et l'alvéolyse évoluent rapidement.

Il y a une absence de corrélation entre la quantité de plaque et l'importance de l'atteinte. L'alvéolyse est accentuée dans les secteurs incisifs et au niveau des premières molaires le plus souvent et se présente à la radiographie sous forme de lésion de l'os alvéolaire de forme angulaire.

(3)

2.3 Microbiologie et complexes bactériens

On dénombre jusqu'à présent plus de 500 micro-organismes différents dans la cavité buccale. Ils peuvent être bénéfiques, indifférents ou délétères pour la santé buccale et plus généralement pour l'organisme (2). La plaque supra-gingivale est dite non spécifique et provoque une gingivite en une semaine environ. Celle-ci est réversible après l'élimination de ladite plaque (2). La plaque sous-gingivale quant à elle est dite spécifique. La flore bactérienne qui s'y développe est organisée sous forme de complexes (2). Socransky et al. définissent cinq complexes majeurs en 1998 (4). Ils distinguent des groupes bactériens du moins spécifique (qui intervient précocement) au plus virulent (qui intervient tardivement) (Fig 3) :

- Le complexe « violet » constitué de *Veillonella Parvula* et *Actinomyces Odontolyticus*
- Le complexe « vert » constitué de *Eikenella Corrodens*, *Capnocytophaga gingivalis*, *Capnocytophaga Sputigena*, *Capnocytophaga Ochracea*, *Campylobacter Concisus* et *Actinobacillus actinomycetemcomitans* sérotype a
- Le complexe « jaune » constitué de *Streptococcus Sanguis*, *Streptococcus Oralis*, *Streptococcus Mitis*, *Streptococcus Gordonii* et *Streptococcus Intermedius*.
- Le complexe « orange » qui regroupe des *Fusobacterium Nucleatum* (Fn), *Fusobacterium Periodontium*, *Prevotella Intermedia* (Pi), *Prevotella nigrescens* and *Peptostreptococcus micros*. D'autres espèces sont associées à ce groupe : *Eubacterium Nodatum*, *Campylobacter Rectus*, *Campylobacter Showae*, *Streptococcus Constellatus* et *Campylobacter Gracilis*.
- Le complexe « rouge » constitué de *Porphyromonas Gingivalis* (Pg), *Tannerella Forsythia* (Tf) et *Treponema Denticola* (Td).

(4), (2)

Les bactéries des complexes vert et violet se retrouvent en plus grande proportion dans la plaque supra-gingivale alors que celles des complexes rouge et orange sont principalement dans la plaque sous-gingivale (5).

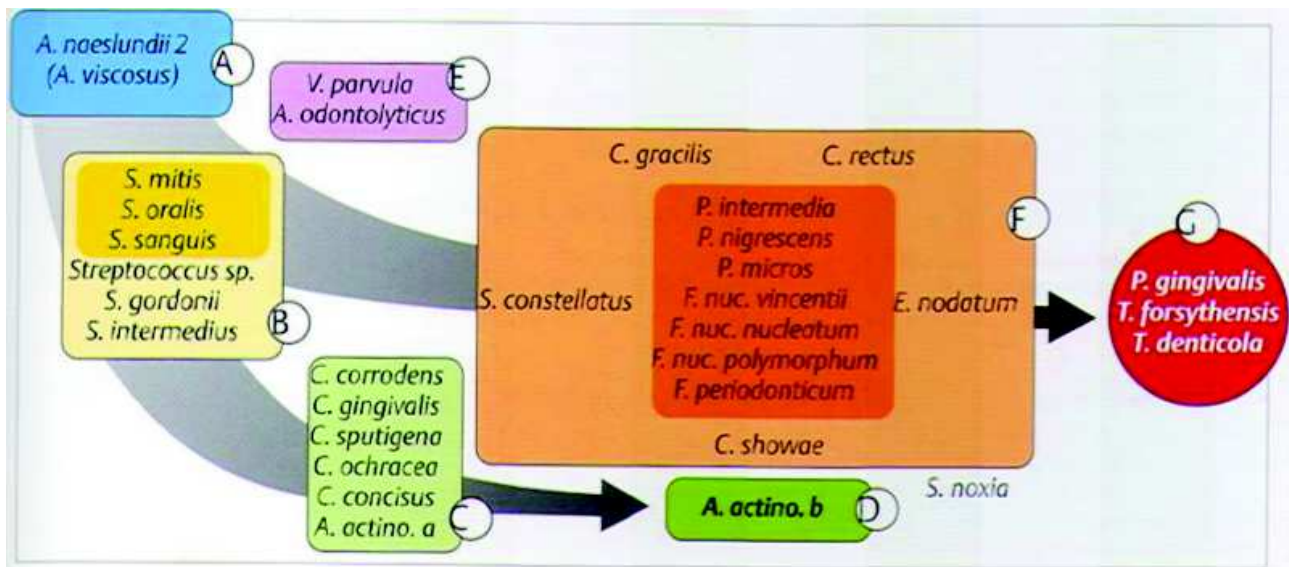


Fig 3 : Développement de complexes (2)

Pg, Tf, Td, Pi et Fn sont les cinq bactéries qui nous intéressent le plus dans cette étude. Ce sont les bactéries les plus virulentes. Elles sont gram-négatives et anaérobies. Tf et surtout Td sont des bactéries mobiles. Nous ne parlerons pas ici de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (anciennement *Actinobacillus actinomycetemcomitans*) (Aa) qui est surtout associée aux formes agressives de parodontites (6).

3 Diagnostic positif

3.1 Anamnèse

Elle est la première étape de toute prise en charge d'un patient. Elle comporte l'anamnèse médicale générale réalisée à l'aide du questionnaire médical qui va nous renseigner sur les facteurs de risque acquis ou génétiques. L'anamnèse spécifique va nous donner un aperçu du motif de consultation, des doléances du patient, des problèmes qu'il rencontre, de ses habitudes, de son hygiène (2).

3.2 Examen clinique

3.2.1 Examen clinique classique

L'examen clinique de l'ensemble de la cavité buccale va nous donner un aperçu de l'état

parodontal du patient : présence de plaque dentaire, gingivite, récessions. Un diagnostic visuel peut cependant mener à des conclusions erronées. C'est pourquoi le diagnostic précoce d'une parodontite est effectué à l'aide d'une sonde parodontale (2).

3.2.2 Charting parodontal

Réalisé à l'aide d'une sonde parodontale graduée (UNC 15, Hu-Friedy), il va référencer en un seul tableau la présence de plaque, la présence de saignement au sondage, le degré de mobilité de chaque dent, la hauteur de récession, la profondeur de sondage - dont on déduira la perte d'attache, étant la somme de la récession et de la profondeur de poche - et l'atteinte des furcations des molaires. Six mesures (disto-vestibulaire, centro-vestibulaire, mésio-vestibulaire, mésio-lingual, centro-lingual, disto-lingual) par dent vont être recensées pour ces critères. On visualise alors facilement et synthétiquement l'état parodontal clinique (2).

3.3 Examen paraclinique

3.3.1 Radiographie

Elle est utilisée afin de compléter les résultats obtenus lors de l'examen clinique. L'orthopantomogramme (OPT) permet d'avoir une bonne vue d'ensemble sur la situation. Il pourra être complété par un status d'images rétroalvéolaires dans les cas complexes. Un diagnostic parodontologique ne doit jamais être établi uniquement à l'aide de cet outil mais doit être le résultat d'une conclusion synthétique de l'anamnèse, de l'examen clinique et paraclinique (2).

4 Diagnostic étiologique

4.1 Microbiologique

4.1.1 Gold Standard

Techniques microscopiques - Fond noir, contraste de phases

Cette technique est facile à mettre en œuvre et rapide mais imprécise et coûteuse pour le praticien (achat d'un microscope). Il s'agit d'analyser un échantillon directement au fauteuil à l'aide d'un microscope. Elle ne permet que la détermination d'un morphotype permettant

de dire si les bactéries sont plutôt actives (mobiles) ou non et donc d'en déduire la phase d'activité de la maladie parodontale. Elle est principalement utilisée aujourd'hui pour la communication avec le patient afin de lui montrer les bactéries présentes dans sa cavité buccale (2).

Cultures de bactéries sur milieu spécifique / non spécifique

Elle fait partie des méthodes de diagnostic les plus anciennes.

L'inconvénient de cette technique est le fait que les bactéries prélevées, anaérobies pour la plupart, doivent rester en vie durant le transport. De plus, la culture à proprement parler nécessite beaucoup de temps (3 semaines pour un résultat définitif) et de moyens techniques et intellectuels, d'où un coût élevé.

L'avantage majeur réside en la possibilité d'établir un antibiogramme qui permettra de déterminer quel antibiotique agit sur quel germe ou au contraire, quel germe est résistant à quel antibiotique (2).

4.1.2 Nouveaux tests diagnostiques

Contrairement aux tests plus « classiques », les nouveaux tests vont nous donner la possibilité d'établir un pronostic sûr et de mettre en œuvre une thérapie personnalisée à chaque patient. Ils permettent d'identifier les patients à risque. Plus rapide, plus facile et plus précis que le Gold Standard, ce sont des aides au diagnostic qui, dans certains cas complexes (parodontite agressive ou réfractaire notamment), sont même indispensables (2). Ils vont permettre de qualifier mais également de quantifier la présence de parodontopathogènes dans un échantillon (7) .

Ces nouvelles méthodes ont une meilleure sensibilité et spécificité. La sensibilité est la probabilité (en %) qu'une maladie existante soit évaluée comme telle (= positive) lors du test. Une sensibilité élevée signifie que seul un petit nombre d'individus malades est ignoré par le test (= faux négatifs). La spécificité est la probabilité (en %) qu'un individu sain soit identifié comme tel. Une spécificité élevée signifie qu'aucun individu en bonne santé n'est classé de manière erronée comme malade (= faux positif) (2).

Amplification de l'ADN par la Réaction en Chaîne de la Polymérase (Real-Time PCR)

Pour ce test, il n'est pas nécessaire que les bactéries soient vivantes en arrivant au

laboratoire ce qui facilite le transport, contrairement aux cultures de bactéries. En effet, seul l'ADN de ces dernières va être exploité.

Dans chaque bactérie, il n'existe qu'un seul exemplaire d'ADN qui peut se révéler complexe à détecter. En réchauffant l'ADN à 95°C puis en utilisant des amorces, des nucléotides en excès (ATGC) et la *polymérase Taq* à 55°C, il est possible de doubler la séquence cible d'ADN à chaque traitement (Fig 4). On peut donc obtenir plusieurs millions d'exemplaires de l'ADN d'une seule bactérie récoltée dans un échantillon au bout de 20 à 30 cycles de copiage. Grâce à cette PCR quantitative (ou Real-Time PCR), on peut mesurer le nombre d'amplicon et ainsi déterminer la quantité initiale d'ADN.

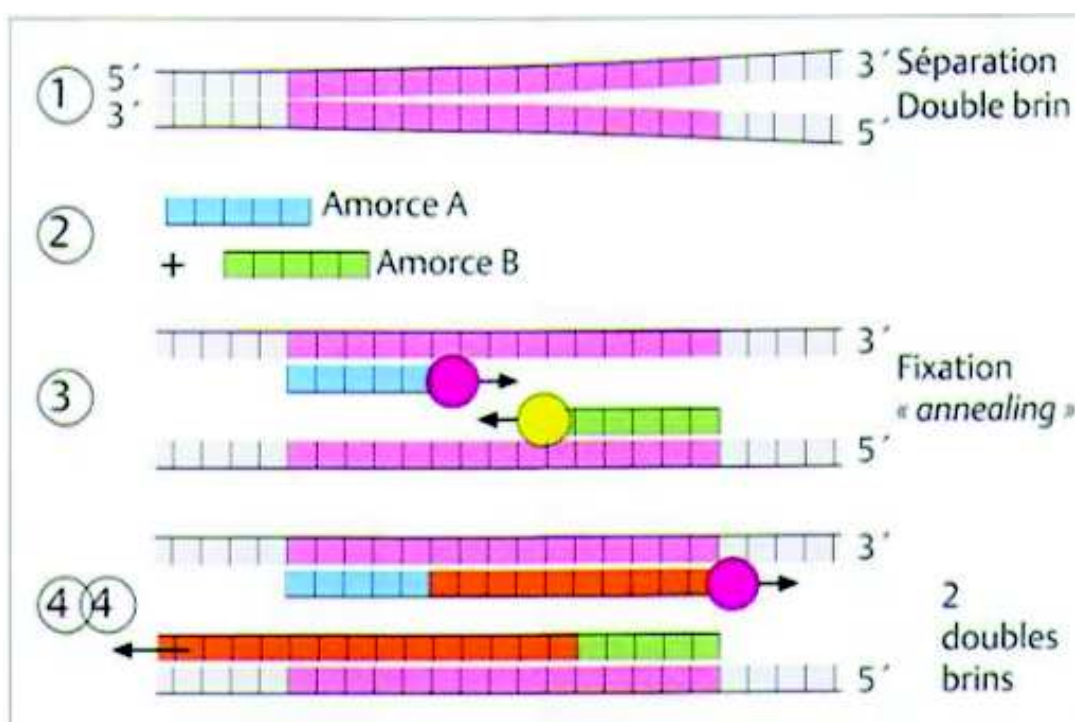


Fig 4 : Amplification de l'ADN par PCR (2)

Remarque : Nombre de séquences-cibles = $2n$ avec n = nombre de traitement

Utilisation de sondes ADN ou ARN

Une fois la séquence cible d'ADN amplifiée, les brins vont être séparés, fragmentés puis fixés à une membrane. Ils vont ensuite être mis en contact avec des sondes d'ADN/ARN marquées radioactivement ou par fluorescence, qui sont des séquences complémentaires spécifiques aux bactéries recherchées. Ces séquences vont permettre de détecter la présence de l'ADN desdites bactéries (Fig 5).

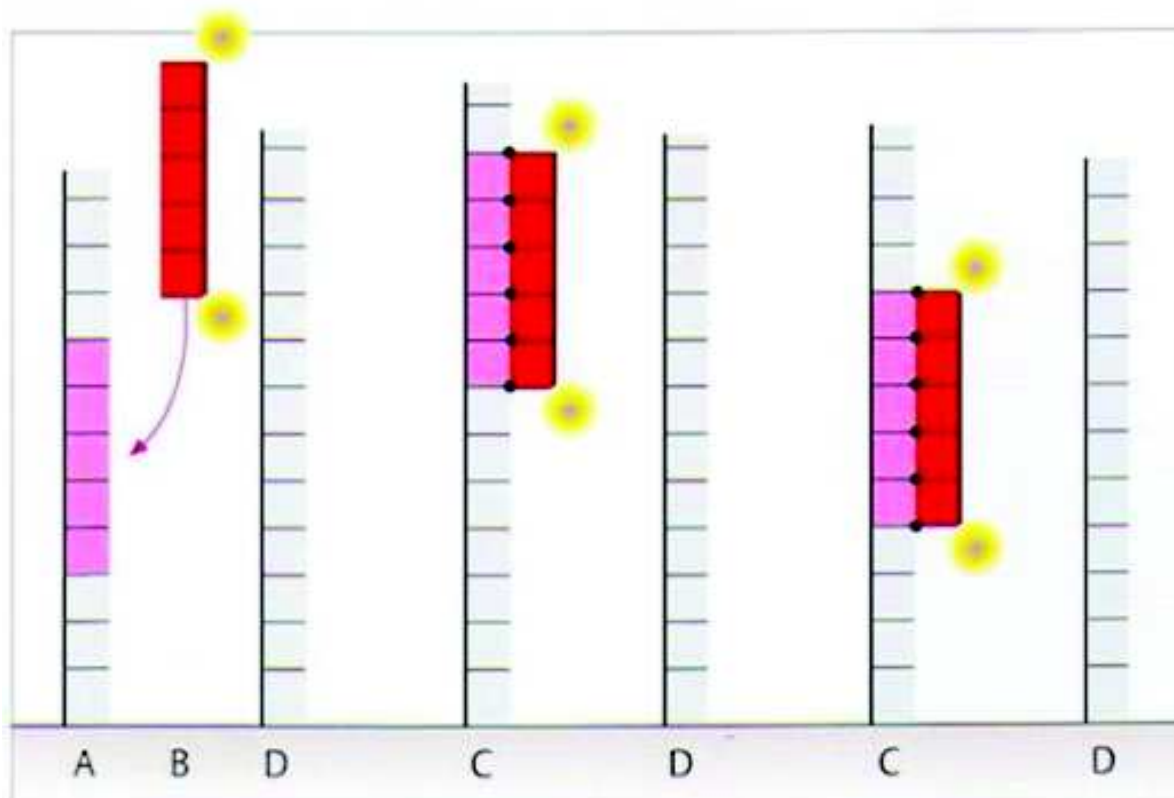


Fig 5 : Technique d'hybridation de l'ADN (2)

Plusieurs sociétés commercialisent des kits à envoyer au laboratoire utilisant les deux techniques précédentes comme par exemple les kits Meridol Perio Diagnostics® (GABA, Suisse), Perio-analyse® (Pierre Fabre, Oral Care, France) , microDent® (HainLifeScience, Allemagne) ou encore Carpegen® Perio Diagnostics (Carpegen, Allemagne) (2).

Méthodes immunologiques - Microscopie en fluorescence

Les bactéries possèdent sur leur membrane des antigènes auxquels sont associés des anticorps monoclonaux spécifiques marqués par fluorescence (2).

Tests bactériens enzymatiques (BANA)

Les bactéries du complexe rouge synthétisent au cours de leur métabolisme une peptidase capable de dégrader un substrat synthétique, la N-alpha-benzoyl-DL-arginine-2-naphthylamide (BANA). Un des produit de dégradation, la Bêta-naphthylamide, peut être

colorée puis visualisée ce qui permet d'en déduire la présence de ces pathogènes. Cependant ce test est limité car il ne permet pas de mettre en évidence les Aa et peut être positif à certains germes peu pathogènes.

4.2 Génétique / Maladies systémiques

L'apparition de la maladie parodontale est multifactorielle. Si cette maladie infectieuse est due à la présence de bactéries parodontopathogènes, certaines personnes chez qui on dénombre peu de ces bactéries présentent des manifestations cliniques spectaculaires. A l'inverse, il arrive de trouver beaucoup de bactéries chez certains individus ayant peu de symptômes (6). Il existe donc des facteurs de risque qui vont conditionner la susceptibilité de l'hôte à la maladie parodontale.

4.2.1 Polymorphisme du gène IL-1

L'interleukine 1 (IL-1) est une cytokine qui commande la réaction inflammatoire de l'hôte. La production de cette IL-1 est commandée par deux gènes IL-1A et IL-1B. La séquence de base normale des gènes est appelée allèle 1 et la séquence plus rare modifiée, allèle 2. Ces allèles peuvent être amenés à muter et, dans le cas où un individu est homozygote pour l'allèle 2 sur un gène ou au moins hétérozygote sur les deux gènes codant pour l'IL, cet individu est dit « génotype IL-1 positif ». L'individu aura alors une propension accrue à l'inflammation (2). En présence d'autres facteurs de risque, le polymorphisme IL-1 positif renforce et accélère la parodontite (8).

4.2.2 Pathologies systémiques

Diabète

Les effets d'une hyperglycémie prolongée sont divers. Les leucocytes polynucléaires et anticorps sont déficients, les macrophages présentent des mécanismes cataboliques renforcés et la matrice extracellulaire est modifiée (2).

Autres

D'autres pathologies systémiques telles que l'infection par le Virus d'Immunodéficience

Humaine (VIH) influencent également le diagnostic étiologique et le pronostic mais ne seront pas développées ici.

4.3 Facteurs de risque individuels

4.3.1 Âge

La moindre résistance d'une personne âgée par rapport à une personne jeune est couramment admise (9) .

4.3.2 Sexe

On observe une différence de prévalence de l'apparition de parodontites entre les hommes et les femmes. Les femmes sont plus à risque de développer ce genre de pathologie et avec une plus grande sévérité (10) . Cependant, les facteurs de risque (hygiène et tabac notamment) sont plus importants chez les hommes, c'est pourquoi certains auteurs estiment que les hommes ont une moins bonne santé parodontale (11,12). En étudiant le modèle animal, et donc en évinçant les facteurs de risque relatifs au sexe, ce sont les individus femelles qui semblent les plus susceptibles à la maladie parodontale (13).

4.3.3 Facteurs comportementaux

Tabac

Le tabac agit à plusieurs niveaux de la pathogenèse de la maladie parodontale : il entrave l'activité des leucocytes polynucléaires, réduit la formation d'immunoglobuline, entraîne une prolifération des anaérobies sous-gingivales (active les antigènes pathogènes et les facteurs de virulence), et impacte sur le métabolisme du tissu conjonctif et de l'os notamment en réduisant la néoangiogenèse (2).

Stress

Le stress émotionnel influence les réactions immunitaires. De plus un patient dépressif aura tendance à négliger les soins corporels dont l'hygiène dentaire et aura un moins bon contrôle de plaque (9).

4.3.4 Locaux

Occlusion

Une occlusion traumatisante induit une souffrance parodontale et peut mener à une parodontite sur la dent traumatisée (1).

Facteurs iatrogènes

Les obturations débordantes, appareils orthodontiques, prothèses, points de contact défaillants favorisent la rétention de plaque (9).

Particularités anatomiques

Les malpositions, espaces interdentaires étroits, furcations sont également des facteurs de risque de la maladie parodontale (9).

5 Protocole de traitement des parodontites chroniques

5.1 L'hygiène buccale pratiquée par le patient

Il est de la responsabilité du chirurgien dentiste de faire l'enseignement à l'hygiène bucco-dentaire (EHBD) du patient. Pour cela, diverses techniques de communication sont utilisées telles que les révélateurs de plaque, la démonstration d'une technique de brossage adaptée à chaque patient sur modèle et directement face à un miroir, ou encore l'explication des moyens d'hygiène inter-dentaire (2,6). Il est indispensable que le patient comprenne qu'il est l'acteur principal de son traitement.

La motivation du patient est primordiale car la santé parodontale est soutenue par des habitudes appropriées telles qu'un contrôle de plaque efficace, l'élimination du tabac et un régime alimentaire sain (chez les patients atteints de diabète de type 2) (1). Cette motivation va également déterminer la fréquence des suivis lors des phases de maintenance du traitement parodontal.

L'hygiène buccale pratiquée par le patient est la condition *sine qua non* au succès d'un traitement parodontal. Elle constitue la première étape qui est aussi la plus importante dans le maintien du résultat du traitement. Elle va permettre essentiellement la réduction de la quantité de plaque et des micro-organismes buccaux.

Le patient va assurer son hygiène buccale par le brossage dentaire avec une brosse à

dent manuelle ou électrique et du dentifrice, l'hygiène interdentaire avec du fil de soie et/ou des brossettes interdentaires et parfois le contrôle chimique de la plaque par des bains de bouches (Chlorhexidine) (2,9).

5.2 Traitement mécanique

Le débridement mécanique est depuis toujours et encore aujourd'hui la thérapie standard du traitement parodontal. Son efficacité a depuis longtemps été prouvée et est indéniable (14). Il consiste en la perturbation des biofilms bactériens par l'action physique d'un instrument manuel ou mécanique et l'élimination du tartre supra et sous-gingival. Il sera précédé de l'élimination des facteurs de rétention de la plaque dentaire (6) et par l'établissement du charting parodontal afin de cibler les zones à traiter. Son but est la diminution de la charge bactérienne totale et le changement des conditions environnementales des niches bactériennes que sont les poches parodontales. Il permet également de rétablir une aptitude à l'hygiène et un accès au nettoyage pour le patient. Il reste cependant très peu spécifique et une certaine proportion de patients ne répond pas de manière adéquate à cette thérapie (15).

5.2.1 Détartrage

C'est le procédé par lequel le tartre est détaché des surfaces dentaires coronaires et radiculaires. Cette étape peut être réalisée à l'aide d'instruments manuels (détartreurs type CK6 ou 204SD) ou assistée par des instruments mécaniques type ultrasoniques.

5.2.2 Surfaçage

C'est le procédé par lequel les résidus tartriques et une partie colonisée du ciment et/ou de la dentine sont éliminés afin d'obtenir une surface radiculaire « lisse, dure et propre » (9).

Cette étape est réalisée à l'aide d'instruments manuels (curettes sous-gingivales type curettes de Gracey) ou assistée par des instruments mécaniques type ultrasoniques.

Le détartrage et le surfaçage radiculaire (SRP) ne sont pas des opérations séparées.

Plusieurs modalités de planification thérapeutique existent mais la plus pratiquée à ce jour

reste la *full mouth therapy* (16–18) qui consiste en une élimination du tartre supra et sous-gingival dans toute la cavité buccale en 24 heures.

5.3 Traitement chimique

5.3.1 Traitements systémiques : Les antibiotiques en parodontologie

5.3.1.1 Antibiothérapie : modalités, tendances actuelles

En plus de l'action mécanique locale, on peut adjoindre au traitement mécanique une action systémique par antibiotiques par voie orale. En effet, malgré l'efficacité du traitement par détartrage et surfaçage, certains patients ne répondent pas de manière adéquate au traitement (15). La cause de cet échec est la persistance de micro-organismes pathogènes (19–21). L'antibiotique va alors agir directement au niveau de l'épithélium sulculaire dans la poche parodontale et permettre une amélioration des résultats cliniques (22,23). Certains auteurs le considèrent même comme l'élément essentiel pour la réussite d'un traitement (24).

Il existe à l'heure actuelle un consensus sur l'utilisation des antibiotiques en pratique bucco-dentaire (25). L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), actuelle Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) réunit en 2011 un collège d'experts pour établir des recommandations de bonne pratique sur la prescription d'antibiotiques (Fig 6, 7). Ces derniers s'appuient sur les études existantes pour donner une ligne de conduite à suivre en tant que chirurgien dentiste. Depuis, aucune nouvelle entente de la sorte n'a été émise.

Pathologies d'origine infectieuse	Patient			Modalités de prescription voir tableaux 12 et 13
	population générale	immunodéprimé	à haut risque d'endocardite infectieuse	
Gingivite induite par la plaque dentaire				
Parodontites (débridement mécanique):				
Chronique	-	-	-	
Agressive localisée	R	R	R	III ou IV
Agressive généralisée	R _A	R	R	IV
« Réfractaire au traitement »	R	R	R	*
Maladies parodontales nécrosantes	R	R	R	II
Parodontites (traitement chirurgical)	-	-	SO	
Abcès parodontal	-	R	R	I
Lésion combinée endo-parodontale	-	-	SO†	
Infection locale relative aux protocoles de régénération parodontale	- ‡	R**	SO	I

-: prescription non recommandée.

R: prescription recommandée.

En indice: grade de la recommandation. Si celui-ci n'est pas indiqué, comprendre « Accord professionnel ».

*: parodontite réfractaire au traitement parodontal correctement conduit (débridement mécanique avec ou sans antibiothérapie curative par voie systémique, puis traitement chirurgical si les résultats du débridement mécanique sont jugés insuffisants lors de la séance de réévaluation). Choix de la molécule antibiotique sur argument bactériologique.

SO: sans objet, car l'acte local adapté est contre-indiqué.

†: chez le patient à haut risque d'endocardite infectieuse, en présence d'une lésion endo-parodontale responsable d'une nécrose pulpaire, le traitement consistera en l'avulsion de la dent.

‡: en l'absence d'argument scientifique, l'utilité de l'antibiothérapie curative n'est pas établie.

** : tenir compte du rapport entre bénéfice de l'intervention et risque infectieux.

Fig 6 : Antibiothérapie curative dans le traitement des maladies parodontales (indications)

Renvoi vers tableaux 8 à 11	Traitement de première intention	Traitement de deuxième intention
I cas général	- amoxicilline: 2 g/j en 2 prises - azithromycine: 500 mg/j en 1 prise* - clarithromycine: 1000 mg/j en 2 prises - spiramycine: 9 MUI/j en 3 prises - clindamycine: 1200 mg/j en 2 prises	- amoxicilline-acide clavulanique (rapport 8/1): 2 g/jour en deux prises à 3 g/jour en trois prises (dose exprimée en amoxicilline) - amoxicilline: 2 g/jour en deux prises - et métronidazole: 1500 mg/jour en deux ou trois prises - et métronidazole: 1500 mg/jour en deux ou trois prises - et azithromycine: 500 mg/jour en une prise* - ou clarithromycine: 1000 mg/jour en deux prises ou spiramycine: 9 MUI/jour en trois prises
II maladies parodontales nécrosantes	métronidazole: 1500 mg/jour en deux ou trois prises	
III parodontite agressive localisée	doxycycline: 200 mg/jour en une prise†	
IV parodontite agressive localisée ou généralisée	- amoxicilline: 1,5 g/jour en trois prises ou 2 g/jour en deux prises - et métronidazole: 1500 mg/jour en deux ou trois prises - en cas d'allergie aux pénicillines: • métronidazole: 1500 mg/jour en deux ou trois prises	
V sinusite maxillaire aiguë d'origine dentaire	amoxicilline-acide clavulanique (rapport 8/1): 2 g/jour en deux prises à 3 g/jour en trois prises (dose exprimée en amoxicilline)	pristinamycine: 2 g/jour en deux prises

Durée des traitements: 7 jours, sauf *, † et ‡.

*: durée du traitement 3 jours.

†: en une prise, le midi ou le soir, pendant le repas, au plus tard une heure avant le coucher; en dessous de 60 kg, 200 g le premier jour puis 100 mg les jours suivants. Durée du traitement: 14 jours.

‡: jusqu'à amendement des signes infectieux locaux.

Fig 7 : Schémas d'administration préconisés chez l'adulte (posologies quotidiennes établies pour un adulte à la fonction rénale normale)

Depuis, plusieurs études ont été publiées et l'on voit apparaître quelques tendances comme l'association Amoxicilline (AMX) et Métronidazole (MTZ). Cette association, initialement proposée par Van Winkelhoff et al. en 1989 (26) pour le traitement des parodontites associées à *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, s'avère être l'une des

plus prometteuse pour le traitement des parodontites agressives (27–31) comme pour celui des parodontites chroniques (32–37). Certaines méta-analyses révèlent que le bénéfice de l'association AMX + MTZ est très proche de celui du MTZ seul (38).

De plus, certaines associations comme Métronidazole (MTZ) et Spiramycine (SPI) ont peu été étudiées récemment (39–43), alors qu'en France cette dernière est largement prescrite et a l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour le traitement des parodontites contrairement au MTZ seul (44,45) (Fig 8).

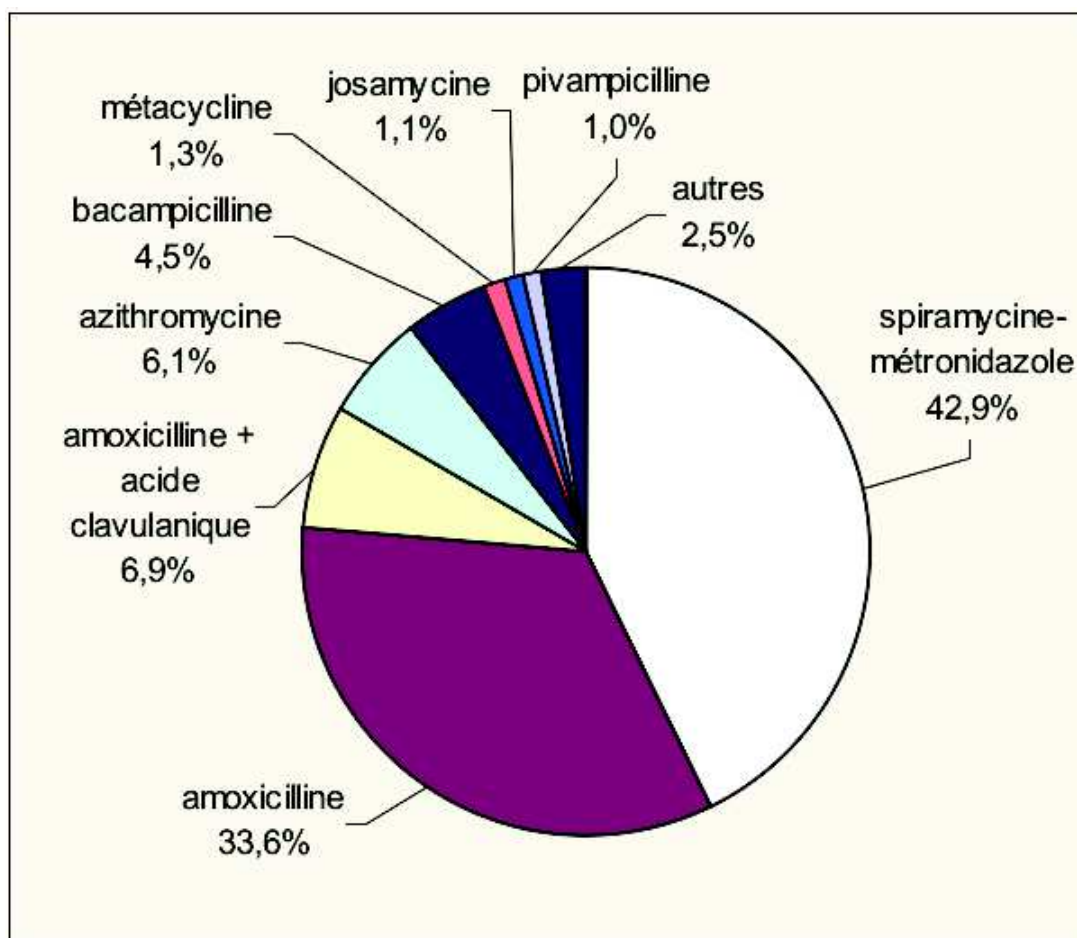


Fig 8 : Répartition des spécialités antibiotiques délivrées selon la classe thérapeutique (n = 10 906) (Évaluée en 2005 par l'Assurance Maladie)

5.3.1.2 Dangers d'une antibiothérapie

Malgré des campagnes de publicité pour sensibiliser la population et les prescripteurs à la diminution de l'utilisation d'antibiotiques, celle-ci reste encore courante, bien que l'on tende à la limiter aux cas les plus nécessitants (46). Une prescription trop systématique a pour

effet une augmentation des résistances bactériennes à ces-dits antibiotiques.

D'après une étude de Feres et al., il semblerait que la résistance bactérienne augmente après traitement par antibiotiques mais revienne à la normale après 90 jours (47).

D'après une étude de Rams et al., plus de la moitié (52,1%) des personnes exposées à des antibiotiques bêta-lactamines (comme AMX) semblent développer des résistances via la production de bêta-lactamases. Les bactéries Pi et Fn sont en grande partie responsables de ce phénomène. Lorsqu'on expose ces mêmes échantillons au MTZ, seules 1,1 % des bactéries y sont résistantes (48). De même, en associant MTZ + AMX ou encore MTZ + SPI, tous les parodonto-pathogènes semblent inhibés (49). C'est pourquoi la tendance actuelle est de prescrire des associations d'antibiotiques pour élargir leur spectre d'action et même provoquer des effets synergiques.

L'antibiothérapie doit cependant être indissociable d'un traitement mécanique. En effet, lorsqu'un biofilm n'est pas désorganisé mécaniquement, l'antibiotique ne parvient pas à accéder aux bactéries les plus profondes. On peut alors voir apparaître des résistances bactériennes à cet antibiotique (50).

De plus, les antibiotiques peuvent entraîner des effets systémiques indésirables (51).

5.3.1.3 Traitements par antibiothérapie seule

Des traitements par antibiothérapie seule ont déjà été testés dans des régions où les soins dentaires étaient très peu accessibles et où le traitement systémique par antibiotique est plus simple à mettre en œuvre. Il semblerait que même dans ces conditions, les antibiotiques soient favorables (52). Cependant, du fait de l'accessibilité des soins dentaires en France et en tenant compte de la balance bénéfice / risque, de tels traitements ne doivent pas être réalisés.

5.3.2 Traitements chimiques locaux

Des traitements complémentaires existent pour augmenter l'efficacité des traitements mécaniques et chimiques précédemment décrits. Nous pouvons citer entre autres les

traitements par antibiotiques locaux administrés sur support dans la poche parodontale directement (53), le traitement par laser ou encore la photodynamie.

CHAPITRE II : OBJECTIFS

Le bénéfice des antibiotiques dans le traitement des maladies parodontales a depuis longtemps été démontré (22,38,54). Plusieurs molécules sont aujourd'hui recommandées mais c'est l'association Amoxicilline (AMX) / Métronidazole (MTZ) qui récolte le plus d'avis positifs dans la littérature. Cependant, certaines études montrent que l'efficacité du Métronidazole seul est assez similaire à celui de l'association précédente (55). De plus on trouve très peu d'études récentes concernant d'autres antibiotiques notamment l'association Métronidazole (MTZ) / Spiramycine (SPI) alors que son utilisation est, en France et au Canada, très courante en pratique. Cette association semble pourtant présenter plusieurs avantages comme celui d'être accessible aux personnes allergiques aux pénicillines ou encore celui de présenter une synergie entre ses deux composants (56).

Le but de cette étude est donc de démontrer l'efficacité de la stratégie thérapeutique présentée et ainsi de chercher si l'association MTZ + SPI présente un bénéfice lorsqu'elle est adjointe au traitement mécanique classique chez les patients présentant des parodontites modérées à sévères.

Au delà des paramètres cliniques explorés via la mesure des profondeurs de poche, l'intérêt d'adjoindre une analyse par Real-Time PCR est de quantifier microbiologiquement l'effet du protocole utilisé en étudiant cinq pathogènes majeurs : *Porphyromonas Gingivalis* (Pg), *Tannerella Forsythia* (Tf), *Treponema Denticola* (Td), *Fusobacterium Nucleatum* (Fn) et *Prevotella Intermedia* (Pi) . En effet, la durée du suivi est de 4 mois. Or cette durée n'est pas suffisante pour observer la cicatrisation complète du parodonte. A ce stade, les données microbiologiques permettent de donner un aperçu correct de l'évolution de la maladie parodontale.

CHAPITRE III : MATÉRIEL ET MÉTHODES

Afin de répondre à nos objectifs, nous avons réalisé une étude thérapeutique prospective non randomisée ouverte sur 94 patients atteints de parodontites chroniques modérées à sévères traités à Strasbourg par le Docteur Pierre Simonis, spécialiste en parodontologie. Les patients ont été divisés en 2 groupes :

- Le groupe 1 (groupe contrôle) constitué de 40 patients qui ont bénéficié d'un traitement mécanique seul (SRP).
- Le groupe 2 (groupe traité) constitué de 54 patients qui ont bénéficié d'un traitement mécanique associé à une prescription d'antibiotique (SRP + MTZ + SPI).

Un patient traité par le Docteur Pierre Simonis bénéficiait ou non d'un traitement antibiotique selon son appréciation basée sur les critères de gravité suivants :

- Signes cliniques : présence d'abcès parodontaux avec suppuration ou inflammations gingivales très importantes (saignements gingivaux généralisés).
- Signes microbiologiques : pourcentage en pathogènes parodontaux (Fn, Pg, Pi, Td et Tf) d'au moins 15 %.

La répartition des patients dans les groupes ne s'est donc pas faite de façon randomisée.

1 Sélection des patients

Le Docteur Pierre Simonis utilise le logiciel Orthalis® pour référencer tous les patients. Son équipe l'utilise tant pour la partie administrative que pour la partie clinique. Les documents annexes sont référencés dans le logiciel KitView® (photos, radios, ordonnances, résultats d'exams) qui est un programme de recherche de fichier.

La recherche pour la sélection des patients a été effectuée dans KitView® avec comme mot clef l'étiquette « Test bactérien » pour les années 2012 et 2014. Les exclusions sont « Présence de Aa ». KitView® nous renvoie vers une liste des patients sur Orthalis® ayant bénéficié d'un ou plusieurs résultats de l'analyse PCR sans présence d'Aggregatibacter actinomycetemcomitans entre les dates données. 223 patients ont été sélectionnés (Fig 9).

Une vérification manuelle a ensuite été réalisée pour tous ces patients. Ceux présentant du Aa et ayant donc été mal étiquetés ont été exclus. En outre, 195 patients ont été retenus.

Puis il a été vérifié manuellement dans les dossiers patients sur le logiciel Orthalis® que les

patients sélectionnés aient bien respecté le schéma suivant sans autre prescription ou acte entre ces événements ou dans les 6 mois précédents ces événements :

- Première visite (T0) : charting parodontal et prélèvement bactérien Carpegen® Perio Diagnostics.
- Seconde visite (T0 + quelques jours) : Détartrage et surfaçage radiculaire (DSR) complet par ultrasons et déplaquage à l'aide d'Airflow® et prescription ou non de Birodogyl®, prescription d'Eludril Gé®.
- Troisième visite (T1 = T0 + 4 mois) : charting parodontal et prélèvement bactérien Carpegen® Perio Diagnostics.

Cette dernière étape de sélection a également été complétée d'une recherche manuelle dans les dossiers papier de chacun des patients sélectionnés. Ces dossiers papier comportent le questionnaire médical donné à chaque nouveau patient avec le nom, le prénom, l'âge, le sexe, la profession, les antécédents médicaux et chirurgicaux, les médications en cours.

Les critères d'exclusion sont :

- Traitement parodontal sous-gingival dans les 6 mois précédents
- Traitement antibiotique dans les 6 mois précédents
- Médication par anti-inflammatoires à long terme
- Tabac
- Diabète
- Maladie systémique affectant la progression de la maladie parodontale (ex : VIH)
- Allergie au MTZ ou à la SPI
- Grossesse
- Présence de Aa

(57)

Après cette troisième étape, seulement 94 patients ont pu être conservés dans l'étude.

Les 94 patients ont ensuite été divisés en deux groupes en fonction de la présence ou de l'absence de prise d'antibiotique et donc en fonction de la gravité des atteintes :

- Groupe 1 : ceux ayant bénéficié uniquement du traitement mécanique, soit 40 patients. C'est le groupe contrôle.

- Groupe 2 : ceux ayant bénéficié d'un traitement par l'association MTZ + SPI en plus du traitement mécanique, soit 54 patients. C'est le groupe traité.

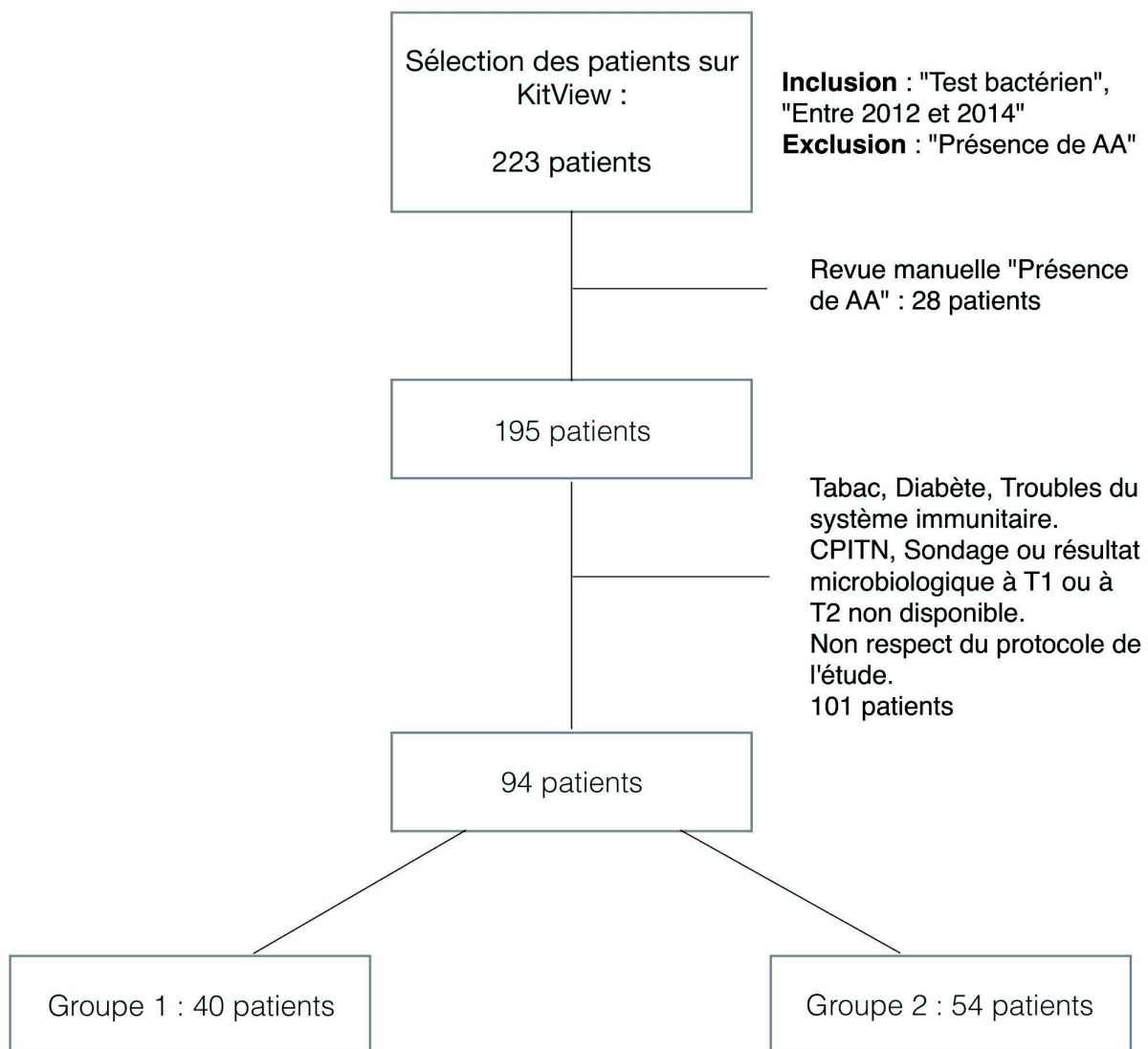


Fig 9 : Schéma de sélection des patients

Pour chaque patient, il a été relevé manuellement l'âge, le sexe et la catégorie socioprofessionnelle.

Les catégories socioprofessionnelles (PCS) ont été définies à partir des nomenclatures des professions et catégories socioprofessionnelles de l'Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE). Les patients ont été divisés en huit catégories selon le niveau 1 de cette nomenclature (Fig 10) (58)

PCS 2003 Niveau 1 - Liste des catégories socioprofessionnelles

Code	Libellé
1	Agriculteurs exploitants
2	Artisans, commerçants et chefs d'entreprise
3	Cadres et professions intellectuelles supérieures
4	Professions Intermédiaires
5	Employés
6	Ouvriers
7	Retraités
8	Autres personnes sans activité professionnelle

Fig 10 : Liste des catégories socioprofessionnelles (PCS 2003, INSEE)

L'étude étant non randomisée, les deux groupes - Contrôle et Traité - sont différents dès le départ. Nous avons donc réalisé une sélection restreinte de 25 patients dans chaque groupe afin d'homogénéiser les valeurs initiales de sondage pour les poches entre 4 et 6 mm.

Afin de sélectionner ces 50 patients, il a été calculé la moyenne du pourcentage initial de poche entre 4 et 6 mm inclus des deux groupes. La médiane (19,19%) a ensuite été prise comme référence. Nous avons alors sélectionné les 25 patients autour de cette médiane dans chaque groupe. Nous nous sommes assurés que chacun des patients sélectionnés dans le groupe contrôle restreint (nommé Groupe 3) ait moins de 15 % de pathogènes à T0 et que chacun des patients du groupe traité restreint (nommé Groupe 4) ait plus de 15 % de pathogènes à T0 car il s'agissait de notre critère de prescription.

Les analyses ont été faites pour les groupes complets (groupes 1 et 2) et pour les groupes restreints (groupes 3 et 4) en parallèle.

2 Principes actifs et produits

À l'issue de la seconde visite, il a été remis à chaque patient une ordonnance. Il a été prescrit au groupe 1 un bain de bouche à base de Chlorhexidine, l'Eludril Gé® (Digluconate de chlorhexidine 0,500 mL, Chlorobutanol hémihydraté 0,500 g pour 100

mL). Il a été demandé aux patients de diluer 10 mL dans le gobelet doseur et de l'utiliser pendant 30 secondes après le brossage des dents puis de le recracher. L'opération est à répéter trois fois par jour pendant deux semaines.

Il a été prescrit au groupe 2 un bain de bouche à base de Chlorhexidine (Eludril Gé®) selon les mêmes modalités que le groupe 1, ainsi qu'une association d'antibiotiques, le Birodogyl® qui contient 1,5 M UI de SPI et 250 mg de MTZ. Les doses de Birodogyl® varient en fonction du poids de l'individu.

Pour les patients de moins de 80 kg, il a été prescrit un comprimé le matin et un comprimé le soir pendant 15 jours. Pour les patients pesant entre 80 kg et 100 kg, il a été prescrit un comprimé le matin, un comprimé le midi et un comprimé le soir pendant 12 jours. Pour les patients de plus de 100 kg, il a été prescrit deux comprimés le matin et deux comprimés le soir pendant 12 jours. Les doses ont été adaptées arbitrairement afin d'équilibrer les concentrations plasmatiques (42). Les durées du traitement par Birodogyl® varient car cet antibiotique peut entraîner des gastralgies, des nausées voire des vomissements ou des diarrhées. Ainsi, chez des patients exposés à de fortes doses, la durée a été réduite de 3 jours.

3 Protocole clinique

Groupe 1 :

- Première visite (T0) : Dépistage de la maladie parodontale, discussion, consentement éclairé, charting parodontal, status radiographique rétro-alvéolaire si nécessaire et prélèvement microbiologique à l'aide du kit Carpegen® Perio Diagnostics et envoi au laboratoire pour analyse par Real-Time PCR.
- Seconde visite (T0 + quelques jours) : Détartrage et surfaçage radiculaire (DSR) complet par ultrasons, déplaquage à l'aide d'Airflow® et prescription d'Eludril Gé® selon les modalités vues en 4.2.
- Troisième visite (T1 = T0 + 4 mois) : charting parodontal et prélèvement microbiologique à l'aide du kit Carpegen® Perio Diagnostics et envoi au laboratoire pour analyse par Real-Time PCR.

Groupe 2 :

- Première visite (T0) : Dépistage de la maladie parodontale, discussion, consentement

éclairé, charting parodontal, status radiographique rétro-alvéolaire si nécessaire et prélèvement microbiologique à l'aide du kit Carpegen® Perio Diagnostics et envoi au laboratoire pour analyse par Real-Time PCR.

- Seconde visite (T0 + quelques jours) : Détartrage et surfaçage radiculaire (DSR) complet par ultrasons, déplaquage à l'aide d'Airflow® et prescription de Birodogyl® et d'Eludril Gé® selon les modalités vues en 4.2.

- Troisième visite (T1 = T0 + 4 mois) : charting parodontal et prélèvement microbiologique à l'aide du kit Carpegen® Perio Diagnostics et envoi au laboratoire pour analyse par Real-Time PCR.

Le Groupe 3 est une sélection restreinte du Groupe 1 et le Groupe 4 est une sélection restreinte du Groupe 2.

4 Monitoring clinique

Toutes les mesures cliniques (sondage, prélèvements bactériens) ont été réalisées par le même opérateur. Les analyses microbiologiques ont toutes été réalisées par la même technique dans le même laboratoire. Aucune calibration n'a été nécessaire.

Du fait de la sélection tardive des patients, la compliance a été assurée à 100 %.

5 Protocole microbiologique à l'aide du Kit Carpegen® Perio Diagnostics

Suite au charting parodontal, les trois sites - les plus profonds sur trois dents différentes et ne présentant pas de suppuration - sont sélectionnés et indiqués sur le bon de demande d'analyses Carpegen® Perio Diagnostics (Annexe 1).

Les surfaces dentaires supragingivales de ces trois sites sont assainies (élimination de la plaque et du tartre) à l'aide d'une curette mini CK6 puis nettoyées avec du coton tenu par une précelle stérile induite de sérum physiologique. Les sites sont ensuite séchés et une pointe de papier stérile livrée avec le Kit Carpegen® Perio Diagnostics est introduite jusqu'au fond de la poche parodontale. On la laisse quelques secondes puis elle est retirée sans toucher d'autres surface (salive, muqueuses, lèvres, gants de l'opérateur...) et est placée dans un emballage stérile spécialement prévu à cet effet (59). On répète

l'opération pour chacun des sites sélectionnés. Une fois les trois pointes de papier emballées stérilement et hermétiquement, elles sont envoyées au laboratoire Carpegen® (Adresse : Carpegen GmbH, Mendelstraße 11, 48149 Münster, Allemagne) où elles sont analysées par la technique de la Real Time PCR. Les résultats sont ensuite envoyés individuellement par mail sous la forme d'une fiche de résultat d'analyse (Annexe 2).

6 Critères de l'étude

Le critère principal est la variation (Δ) du pourcentage de poches comprises entre 4 et 6 mm inclus ($4 \leq \% \leq 6$ mm).

Les critères secondaires sont la variation (Δ) :

- de la moyenne des profondeurs de sondage en mm (PD = Pocket Depth)
- du pourcentage de poches supérieures ou égales à 4 mm ($\% \geq 4$ mm)
- du pourcentage de poches strictement supérieures à 6 mm ($\% > 6$ mm)
- du pourcentage de la charge bactérienne pour Fn (% Fn), Pg (% Pg), Pi (% Pi), Td (% Td), Tf (% Tf) et de la charge bactérienne totale (% Total P)

Les variations reflètent l'évolution des paramètres cliniques et ont été calculés selon la formule suivante : « Variation (Δ) = valeur à T0 - valeur à T1 ».

7 Analyses statistiques

Les analyses statistiques sont réalisées à l'aide du logiciel Microsoft Excel 2010® avec le module XLSTAT 2015® disponible depuis le bureau à distance de l'Université de Strasbourg (serveur RDP : applis.unistra.fr) avec l'aide du Professeur Jean-Luc Davideau. Les données sont relevées pour chaque individu. La moyenne par individu puis par groupe est déterminée. Les données concernant les troisièmes molaires, les implants et les sites présentant des suppurations n'ont pas été relevées.

Les comparaisons des groupes initiaux (à T0) sont réalisées à l'aide du test de Mann Whitney (test non paramétrique) du fait de la présomption de répartition non normalisée des variables. Le niveau de signification est établi à 5 %. Si la p-value est inférieure à 0.05, les groupes sont différents. Si elle est supérieure à 0.05, les groupes sont

considérés comme statistiquement comparables (Tableau 1).

La comparaison des groupes à T1 est réalisée à l'aide du test de Mann Whitney avec un niveau de signification de 5 % (Tableau 4). La comparaison de chaque groupe entre T0 et T1 est réalisée à l'aide du test de Wilcoxon avec un niveau de signification de 5 % (Tableau 2). Contrairement au test de Mann Whitney qui compare deux populations à un temps donné, le test de Wilcoxon compare les paramètres d'un individu à deux temps différents. Lorsque le test de Wilcoxon donne une valeur significative, un astérisque (*) est en bout de ligne pour le groupe concerné. Dans ce cas, cela signifie que le groupe est différent entre T0 et T1 et qu'on observe en moyenne des changements au sein des individus du groupe. Deux astérisques (**) signifient que le résultat du test de Wilcoxon est fortement significatif.

Des ANOVA et régressions linéaires uni-variées sont réalisées pour chercher les facteurs influençant l'évolution entre T0 et T1. Nous avons alors sélectionné les résultats statistiquement influençant (« Pr » < 0,05) et les avons associés dans des MANOVA et des régressions linéaires multivariées afin de déterminer lesquels influençaient indépendamment le critère étudié. Si la valeur dite « Pr » entre une variable dépendante et une variable explicative est inférieure à 0,05, la variable explicative en T0 est considérée comme significativement influençant du critère étudié (variable dépendante).

Lors de cette deuxième étape (MANOVA), nous avons éliminé un certain nombre de variables explicatives qui sont en réalité liées. Nous avons ainsi décidé de garder les valeurs de chaque bactérie indépendamment et d'éliminer le % Total P. Nous avons également éliminé PD, $4 \leq \% \leq 6$ mm et $\% > 6$ mm, qui peuvent être représentées par le seul paramètre $\% \geq 4$ mm. Ce dernier a été sélectionné car il représente la limite clinique entre une parodontite et une gingivite. Les critères éliminés lors des MANOVA l'ont été car ils s'influençaient fortement entre eux et auraient écrasé le poids des autres paramètres étudiés dans une analyse multivariée. Ces tests sont réalisés en considérant l'ensemble de la population (groupes contrôle et traité) à la manière d'une cohorte.

Les mêmes tests ont été réalisés en ne considérant que le groupe 2, c'est à dire sur l'ensemble des patients ayant reçu des antibiotiques, afin d'étudier les facteurs influençant les résultats thérapeutiques chez les patients prenant des antibiotiques de manière spécifique.

CHAPITRE IV : RÉSULTATS

1 Description de la population initiale

Le tableau 1 présente la description démographique de la population étudiée et les moyennes des paramètres cliniques et microbiologiques de chaque groupe au point de départ T0.

Les groupes 1 et 2 sont comparables en terme de sexe, d'âge, de PCS et de % Pi ($p > 0,05$). Les groupes sont différents en terme de PD, $\% \geq 4$ mm, $4 \leq \% \leq 6$ mm, $\% > 6$ mm, % Fn, % Pg, % Td, % Tf et % Total P ($p < 0,05$). Les gravités d'atteinte parodontales sont très hétérogènes entre les groupes et au sein des groupes comme le montre les écarts types.

La population du groupe restreint est plus homogène que celle du groupe complet. Les groupes 3 et 4 sont statistiquement comparables en terme de sexe, d'âge, de PCS, de $4 \leq \% \leq 6$ mm, de % Fn et % Pi ($p > 0,05$). Ils sont différents en terme de PD, $\% \geq 4$ mm, $\% > 6$ mm, % Pg, % Td, % Tf et % Total P ($p < 0,05$). Le pourcentage total de pathogène (% Total P) est nécessairement différent car la limite de prescription entre les groupes contrôle et traité est 15 % de pathogènes.

2 Effet du traitement

Le tableau 2 présente les résultats des tests de Wilcoxon qui compare un groupe en T1 à lui même en T0.

Le tableau 3 présente les pourcentages de diminution des paramètres entre T0 et T1.

2.1 Sur les données cliniques

Pour les paramètres PD, $\% \geq 4$ mm, $4 \leq \% \leq 6$ mm et $\% > 6$ mm les tests de Wilcoxon nous donnent des résultats significatifs pour les quatre groupes ainsi que pour la population totale ($p < 0,05$) (Tableau 2). Après le traitement, chaque patient est en moyenne statistiquement différent de son état initial en ce qui concerne ces critères.

Tableau 1 : Description de la population étudiée à T0

Variable	Population totale n = 94	Groupes complets			Groupes restreints		
		Groupe 1 (SRP) n = 40	Groupe 2 (SRP + MTZ + SPI) n = 54	Mann Whitney P-value	Groupe 3 (SRP) n = 25	Groupe 4 (SRP + MTZ + SPI) n = 25	Mann Whitney P-value
Sexe (H/F)	29 / 65	8 / 32	21 / 33	0,052	5 / 20	6 / 19	0,746
Age (année)	54,46 (±10,88)	53,90 (±13,24)	54,89 (±8,86)	0,654	53,44 (±12,79)	55,00 (±9,69)	0,669
PCS	94	40	54	0,193	25	25	0,184
AB	54	0	54	<0,0001	0	25	<0,0001
Ø AB	40	40	0		25	0	
PD (mm)	2,79 (±0,69)	2,49 (±0,41)	3,02 (±0,77)	0,000	2,57 (±0,34)	3,03 (±0,80)	0,011
% ≥ 4 mm	23,07 (±16,25)	15,95 (±11,51)	28,34 (±17,29)	0,000	17,92 (±9,48)	27,75 (±16,49)	0,029
4 ≤ % ≤ 6 mm	19,80 (±13,02)	15,17 (±10,91)	23,23 (±13,48)	0,005	16,89 (±8,26)	21,66 (±10,93)	0,146
% > 6 mm	3,27 (±5,95)	0,78 (±1,52)	5,11 (±7,23)	<0,0001	1,03 (±1,80)	6,09 (±9,21)	0,002
% Fn	1,00 (±2,53)	0,52 (±1,20)	1,35 (±3,14)	0,009	0,67 (±1,43)	2,13 (±4,41)	0,168
% Pg	5,76 (±6,74)	3,44 (±4,32)	7,48 (±7,67)	0,012	1,86 (±2,79)	10,69 (±8,34)	<0,0001
% Pi	0,95 (±1,86)	0,69 (±1,67)	1,14 (±1,98)	0,188	0,83 (±1,96)	1,31 (±2,29)	0,252
% Td	3,75 (±3,56)	2,25 (±2,86)	4,87 (±3,65)	<0,0001	1,37 (±1,67)	5,69 (±2,98)	<0,0001
% Tf	4,17 (±3,99)	2,76 (±3,34)	5,21 (±4,14)	<0,0001	2,08 (±2,00)	7,36 (±4,89)	<0,0001
% Total P	15,63 (±11,01)	9,66 (±8,27)	20,05 (±10,75)	<0,0001	6,81 (±5,24)	27,19 (±8,20)	<0,0001

Remarque : Si la P-value est inférieure à 0,05, les deux groupes comparés sont considérés comme statistiquement différents. Si elle est supérieure à 0,05, les deux groupes sont considérés comme statistiquement comparables. Les résultats sont donnés sous la forme : MOYENNE (ECART-TYPE)

Concernant les poches profondes, les groupes 1 et 3 présentent des résultats moins spectaculaires (respectivement $p = 0,035$ et $p = 0,021$) que les autres groupes ($p < 0,0001$) bien que toujours significatifs.

Le traitement semble donc fonctionner sur les critères cliniques. On observe partout un pourcentage de diminution positif (Tableau 3).

2.2 Sur les données microbiologiques

Concernant Fn, Pg et Td, le traitement n'est pas efficace dans les groupes 1 et 3 ($p > 0,05$) contrairement aux autres groupes dans lesquels il est en général très efficace ($p < 0,0001$) (Tableau 2). En effet, on observe une diminution de 89,33 % des pathogènes dans le groupe 2 et de 95,95 % dans le groupe 4 contre seulement 36,34 % dans le groupe 1 et 25,40 % dans le groupe 3 (Tableau 3).

Les résultats pour Pi ne sont statistiquement significatifs que pour les groupes traités par MTZ + SPI mais sont moins prononcés ($p = 0,045$ pour le groupe 2 et $p = 0,009$ pour le groupe 4) que pour les autres bactéries décrites précédemment. Il semblerait donc que le traitement mécanique conventionnel n'apporte pas d'avantage en ce qui concerne la réduction de Pi à 4 mois. L'adjonction de MTZ + SPI apporte un bénéfice relativement faible.

Pour Tf, le traitement est efficace dans tous les groupes ($p < 0,05$) mais son bénéfice est plus marqué dans les groupes traités par antibiotiques ($p < 0,0001$) que dans les autres.

En regardant les résultats des tests de Wilcoxon avec le pourcentage total de pathogènes, le traitement est plus efficace dans les groupes traités par antibiotique que dans les autres (Tableau 2).

L'efficacité du traitement est facilement appréhendable sur les Figures 11 et 12 qui transcrivent les résultats sous forme graphique. La Figure 13 donne les résultats des pourcentages de réduction entre T0 et T1. On y voit bien que les différences entre les patients traités par antibiotiques et ceux sans sont plus marquées pour les critères microbiologiques que pour les critères cliniques.

Tableau 2 : Valeurs des tests de Wilcoxon

Variable	Population totale	Groupe complet		Groupe Restreint	
		Groupe 1 (SRP)	Groupe 2 (SRP + MTZ + AMX)	Groupe 3 (SRP)	Groupe 4 (SRP + MTZ + AMX)
PD	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
% $\geq$ 4 mm	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
4 $\leq$ % $\leq$ 6 mm	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
% > 6 mm	< 0,0001	0,035	< 0,0001	0,021	0,000
% Fn	0,000	0,856	< 0,0001	0,484	0,004
% Pg	< 0,0001	0,111	< 0,0001	0,375	< 0,0001
% Pi	0,353	0,867	0,045	0,747	0,009
% Td	< 0,0001	0,069	< 0,0001	0,375	< 0,0001
% Tf	< 0,0001	0,006	< 0,0001	0,034	< 0,0001
% Total P	< 0,0001	0,010	< 0,0001	0,063	< 0,0001

Remarque : Si la valeur est inférieure à 0,05, le groupe étudié est considéré comme statistiquement différent entre T0 et T1. Si elle est supérieure à 0,05, il est considéré comme statistiquement comparable entre T0 et T1.

Tableau 3 : Pourcentages de diminution des paramètres entre T0 et T1

Variable	Population totale n = 94	Groupes complets		Groupes restreints	
		Groupe 1 (SRP) n = 40	Groupe 2 (SRP + MTZ + SPI) n = 54	Groupe 3 (SRP) n = 25	Groupe 4 (SRP + MTZ + SPI) n = 25
PD	22,58	16,47	26,49	18,68	28,05
% $\geq$ 4 mm	60,38	56,99	61,79	60,77	62,23
4 $\leq$ % $\leq$ 6 mm	56,62	56,43	56,69	59,56	56,60
% > 6 mm	83,18	67,95	84,74	80,58	82,27
% Fn	76,00	21,15	91,85	38,81	96,24
% Pg	73,44	26,16	89,57	-15,05	97,10
% Pi	53,68	53,62	53,51	42,17	92,37
% Td	78,67	33,33	93,84	23,36	93,85
% Tf	79,86	50,00	91,75	51,44	96,60
% Total P	75,37	36,34	89,33	25,40	95,95

3 Effet des antibiotiques

Le tableau 4 présente les variations des paramètres cliniques et microbiologiques étudiés entre T0 et T1.

3.1 Sur les données cliniques

En considérant le critère principal $\Delta 4 \leq \% \leq 6$ mm, la différence entre le groupe 1 et 2 n'est pas significative ($p > 0,05$) (Tableau 4), les groupes sont donc comparables alors qu'il étaient différents en T0. La différence entre les groupes 3 et 4 n'est pas significative ($p > 0,05$) bien que les groupes soient comparables en T0. Le bénéfice des antibiotiques semble être nul pour ce critère.

Les groupes 3 et 4 étaient comptables en T0 (de par la sélection des groupes restreints) et le restent en T1. On peut expliquer cela entre autres par le fait que ces deux groupes ne sont pas comparables en terme de pourcentage de poches supérieures à 6 mm. On peut estimer que beaucoup de poches supérieures à 6 mm se sont retrouvées entre 4 et 6 mm après traitement ce qui aurait eu tendance à équilibrer les résultats entre les deux groupes.

La variation de la moyenne de profondeurs de sondage (ΔPD) est significativement différente entre les groupes 1 et 2 ainsi qu'entre les groupes 3 et 4 ($p < 0,05$). Les antibiotiques semblent donc apporter un bénéfice. Cependant les groupes 1 et 2 étaient différents avant le traitement. Même s'ils deviennent comparables après traitement, il est risqué d'attribuer le bénéfice aux antibiotiques seuls dans ce cas de figure. Ces derniers ont peut-être un effet positif mais il est impossible de le quantifier. En effet, on sait que les poches profondes répondent mieux aux traitements mécaniques que les poches modérées (6). Il en est de même pour les groupes restreints 3 et 4.

En considérant le critère $\Delta \% \geq 4$ mm, la variation entre le groupe 1 et 2 est significative ainsi que celle entre le groupe 3 et 4 ($p < 0,05$). Les groupes 1 et 2 étaient différents sur ce critère et ils restent différents à T1 donc nous n'observons pas d'effet des antibiotiques sur ce critère. Les groupes 3 et 4 étaient différents à T1. Ils deviennent comparables à T1 mais, comme vu précédemment pour le critère ΔPD , le bénéfice des antibiotiques est incertain dans ce cas de figure.

En considérant le critère $\Delta \% > 6$ mm, la variation entre le groupe 1 et 2 est significative ainsi que celle entre le groupe 3 et 4 ($p < 0,05$). Les groupes 1 et 2 étaient différents sur ce critère et ils deviennent comparables à T1. Il en est de même pour les groupes 3 et 4. Le bénéfice des antibiotiques est incertain dans ce cas de figure, bien qu'on observe des

variations importantes des pourcentages de diminution entre les groupes contrôles et les groupes traités (Tableau 3).

3.2 Sur les données microbiologiques

Les différences de variation du pourcentage de Fn (Δ % Fn) sont significatives entre les groupes 1 et 2 ainsi qu'entre les groupes 3 et 4 ($p < 0,05$). Les groupes 1 et 2 étaient différents à T0 et deviennent comparables à T1. Les groupes 3 et 4 étaient comparables à T0 et le restent à T1. Il est donc incertain d'attribuer le bénéfice du traitement aux antibiotiques seuls concernant Fn.

Concernant Pg, les différences entre Δ % Pg sont significatives entre les groupes 1 et 2 ainsi qu'entre les groupes 3 et 4. Les groupes contrôles sont différents des groupes traités à T0 ; on dénombre plus de Pg chez les patients des groupes 2 et 4 que chez ceux des groupes 1 et 3 respectivement. Ils sont toujours différents à T1 mais les tendances s'inversent c'est à dire qu'on dénombre cette fois moins de Pg chez les patients des groupes traités que chez ceux des groupes contrôles à T1. Dans ce cas de figure, on peut affirmer l'efficacité des antibiotiques pour la réduction de Pg.

On note également dans le Tableau 4 la hausse du pourcentage de Pg dans le groupe 3. C'est le seul paramètre de l'étude à s'être aggravé après traitement. La différence est encore plus flagrante lorsqu'on regarde le pourcentage de diminution de Pg après le traitement : il est de -15,05 % dans le groupe 3 et de 97,10 % dans le groupe 4 (Tableau 3). Le traitement mécanique seul semble donc ne pas être suffisant pour traiter les parodontites associées à Pg. Le traitement systémique par MTZ + SPI a un impact majeur sur le Pg comme il a déjà été démontré dans d'autres études (60).

On obtient le même cas de figure - différent puis différent à tendance inversée - pour % Td, % Tf et % Total P que pour % Pg (Tableau 4). Les antibiotiques semblent donc prouver leur efficacité face au traitement mécanique seul pour ces paramètres.

La différence de Δ % Pi n'est pas significative entre les groupes 1 et 2 ainsi qu'entre les groupes 3 et 4 ($p > 0,05$). Les groupes contrôles et traités sont respectivement comparables avant et après le traitement. Les antibiotiques ne semblent donc apporter

aucun bénéfice pour la diminution de Pi à 4 mois.

On note les valeurs assez importantes des écarts-types dans le Tableau 4 ce qui suggère une forte hétérogénéité des groupes mais peut-être aussi des réponses entre les patients.

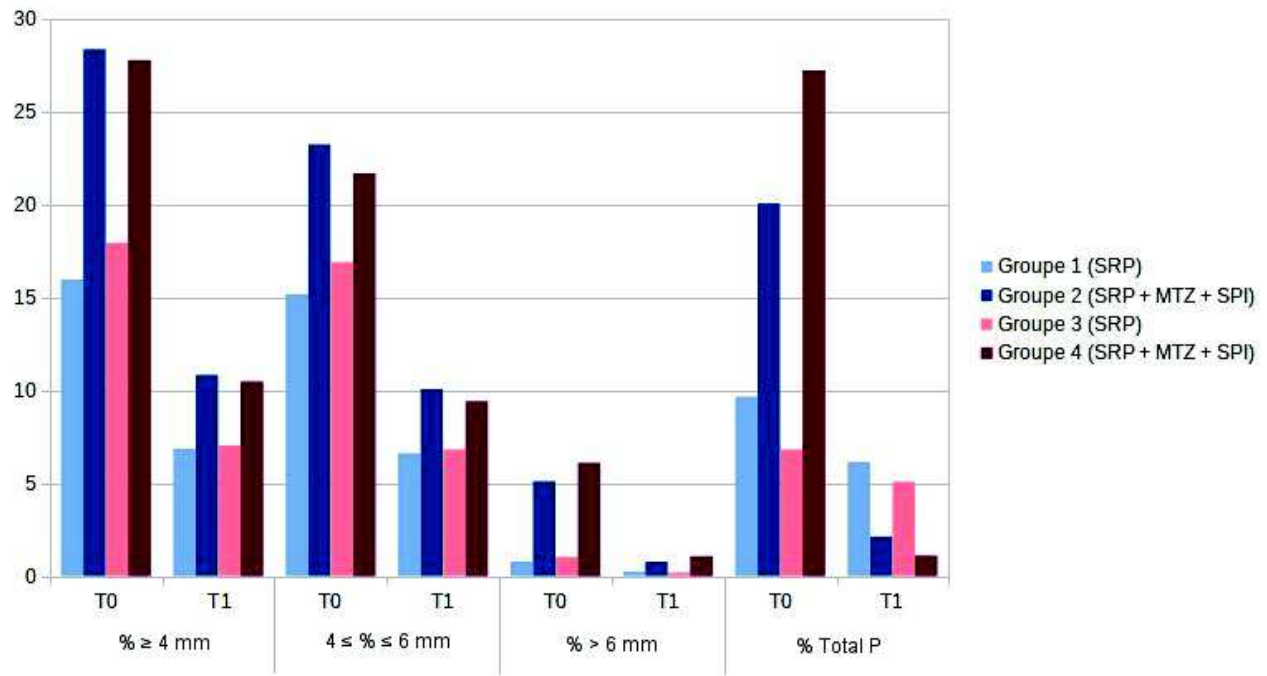


Fig 11 : Représentation graphique des résultats en pourcentage

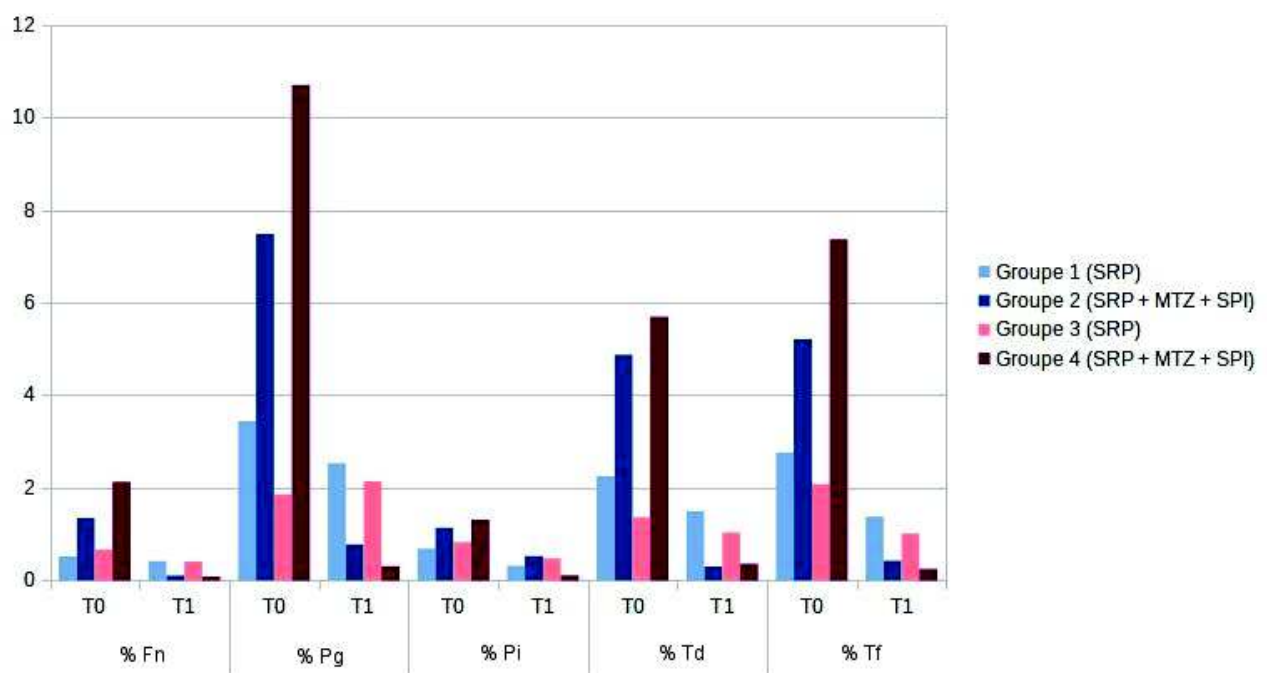


Fig 12 : Représentation graphique des taux bactériens en pourcentage

Tableau 4 : Moyennes des paramètres à T0, T1 et variations des paramètres entre T0 et T1

Variable		Population totale n = 94	Groupes complets				Mann Whitney P-value	Groupes restreints				Mann Whitney P-value
			Groupe 1 (SRP) n = 40		Groupe 2 (SRP + MTZ + SPI) n = 54			Groupe 3 (SRP) n = 25		Groupe 4 (SRP + MTZ + SPI) n = 25		
PD (mm)	T0	2,79 (±0,69)			2,49 (±0,41)		0,000	2,57 (±0,34)		3,03 (±0,80)		0,011
	T1	2,16 (±0,32)	**		2,08 (±0,22)	**	0,085	2,08 (±0,20)	**	2,19 (±0,41)	**	0,491
Δ PD (mm)	T0-T1	0,63 (±0,49)			0,41 (±0,29)		0,000	0,48 (±0,21)		0,85 (±0,54)		0,004
% ≥ 4 mm	T0	23,07 (±16,25)			15,95 (±11,51)		0,000	17,92 (±9,48)		27,75 (±16,49)		0,029
	T1	9,14 (±7,44)	**		6,85 (±4,75)	**	0,024	7,02 (±4,34)	**	10,47 (±9,72)	**	0,322
Δ % ≥ 4 mm	T0-T1	13,93 (±11,67)			9,09 (±8,58)		0,001	10,89 (±6,08)		17,27 (±11,02)		0,036
4 ≤ % ≤ 6 mm	T0	19,80 (±13,02)			15,17 (±10,91)		0,005	16,89 (±8,26)		21,66 (±10,93)		0,146
	T1	8,59 (±6,59)	**		6,61 (±4,69)	**	0,024	6,82 (±4,34)	**	9,40 (±7,81)	**	0,342
Δ 4 ≤ % ≤ 6 mm	T0-T1	11,21 (±10,27)			8,56 (±8,18)		0,055	10,06 (±5,11)		12,26 (±10,71)		0,985
% > 6 mm	T0	3,27 (±5,95)			0,78 (±1,52)		< 0,0001	1,03 (±1,80)		6,09 (±9,21)		0,002
	T1	0,55 (±1,39)	**		0,25 (±0,44)	*	0,228	0,20 (±0,38)	*	1,07 (±2,32)	**	0,103
Δ % > 6 mm	T0-T1	2,72 (±5,02)			0,53 (±1,47)		< 0,0001	0,83 (±1,76)		5,01 (±7,42)		0,003
% Fn	T0	1,00 (±2,53)			0,52 (±1,20)		0,009	0,67 (±1,43)		2,13 (±4,41)		0,168
	T1	0,24 (±0,60)	**		0,42 (±0,83)	**	0,315	0,41 (±0,80)		0,08 (±0,20)	**	0,734
Δ % Fn	T0-T1	0,76 (±2,53)			0,11 (±1,08)		0,003	0,26 (±1,17)		2,05 (±4,36)		0,038
% Pg	T0	5,76 (±6,74)			3,44 (±4,32)		0,012	1,86 (±2,79)		10,69 (±8,34)		< 0,0001
	T1	1,53 (±3,91)	**		2,53 (±4,59)	**	0,000	2,14 (±4,84)		0,31 (±1,42)	**	0,043
Δ % Pg	T0-T1	4,23 (±7,28)			0,90 (±4,71)		< 0,0001	-0,28 (±3,66)		10,38 (±8,58)		< 0,0001
% Pi	T0	0,95 (±1,86)			0,69 (±1,67)		0,188	0,83 (±1,96)		1,31 (±2,29)		0,252
	T1	0,44 (±1,48)			0,32 (±0,95)		0,244	0,48 (±1,18)		0,11 (±0,41)	**	0,138
Δ % Pi	T0-T1	0,51 (±2,13)			0,37 (±1,27)		0,269	0,35 (±1,42)		1,21 (±2,33)		0,187
% Td	T0	3,75 (±3,56)			2,25 (±2,86)		< 0,0001	1,37 (±1,67)		5,69 (±2,98)		< 0,0001
	T1	0,81 (±1,85)	**		1,50 (±2,51)	**	< 0,0001	1,04 (±1,48)		0,36 (±1,10)	**	0,007
Δ % Td	T0-T1	2,95 (±3,81)			0,75 (±2,62)		< 0,0001	0,32 (±1,84)		5,34 (±3,25)		< 0,0001
% Tf	T0	4,17 (±3,99)			2,76 (±3,34)		< 0,0001	2,08 (±2,00)		7,36 (±4,89)		< 0,0001
	T1	0,83 (±1,81)	**		1,38 (±2,25)	*	< 0,0001	1,02 (±1,50)	*	0,25 (±0,50)	**	0,005
Δ % Tf	T0-T1	3,33 (±4,39)			1,38 (±3,69)		< 0,0001	1,07 (±2,15)		7,11 (±5,02)		< 0,0001
% Total P	T0	15,63 (±11,01)			9,66 (±8,27)		< 0,0001	6,81 (±5,24)		27,19 (±8,20)		< 0,0001
	T1	3,85 (±6,59)	**		6,15 (±7,86)	*	0,000	5,09 (±6,85)		1,10 (±2,83)	**	0,001
Δ % Total P	T0-T1	11,78 (±13,02)			3,51 (±9,21)		< 0,0001	1,73 (±6,18)		26,09 (±9,25)		< 0,0001

Remarque : Si la p -value est inférieure à 0,05, les deux groupes comparés sont considérés comme statistiquement différents. Si elle est supérieure à 0,05, les deux groupes sont considérés comme statistiquement comparables. Les résultats sont donnés sous la forme : MOYENNE (ECART-TYPE).

* : Résultat du test de Wilcoxon significatif

** : Résultat du test de Wilcoxon très significatif

Les valeurs en caractère **gras** sont celles confirmant l'efficacité du traitement antibiotique pour les paramètres en question.

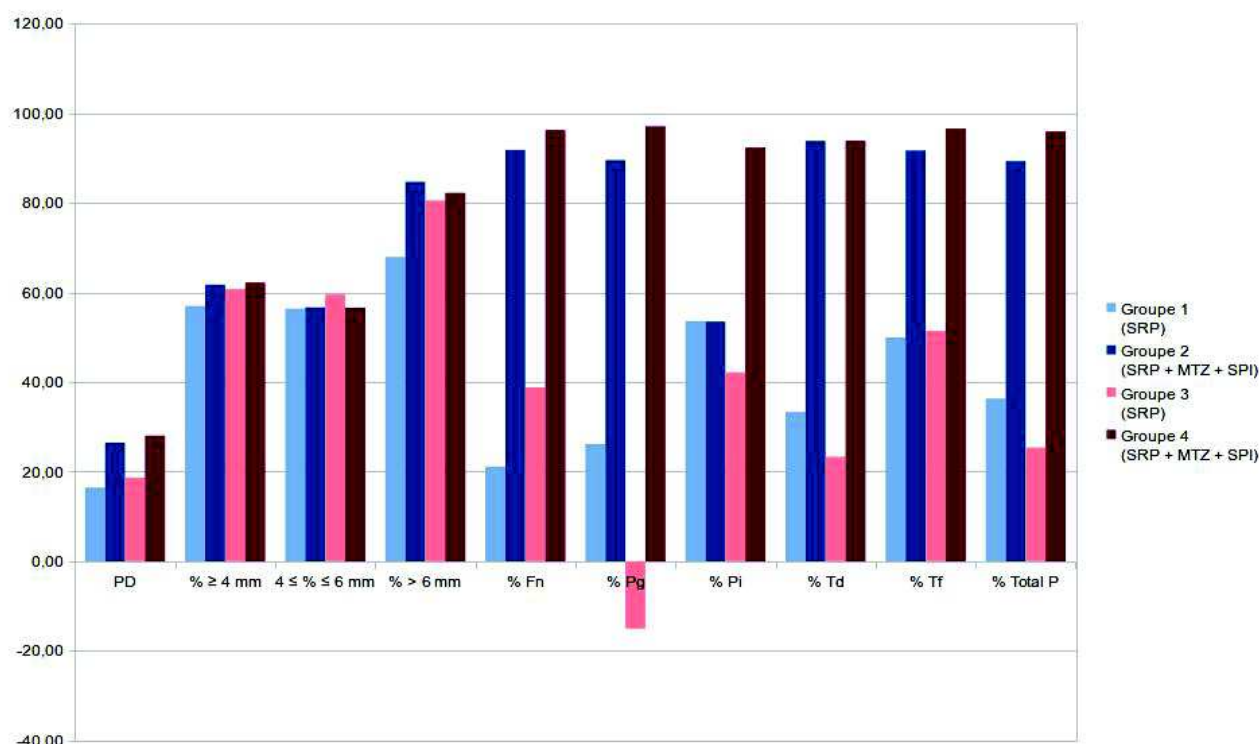


Fig 13 : Représentation graphique des pourcentages de réduction entre T0 et T1.

4 Liens entre état initial et évolution des paramètres

4.1 Influence des données démographiques

Le sexe influence uniquement Δ PD et Δ % ≥ 4 mm ($p < 0,05$) lors des ANOVA univariés (Tableau 5). Lorsqu'on l'associe aux autres facteurs influençant, on se rend compte que ce paramètre n'est plus significatif (Tableau 6). Les données démographiques n'ont donc aucun impact sur l'évolution des paramètres cliniques et microbiologiques.

4.2 Influence des données cliniques

D'après le Tableau 6, on voit que les données cliniques - regroupées sous la forme du $\% \geq 4$ mm - influencent $\Delta \% Pg$, $\Delta \% Tf$, $\Delta \% Total P$ ainsi que la variation des autres critères cliniques. L'état clinique initial va donc influencer positivement la variation de Pg et de Tf à 4 mois.

4.3 Influence des données microbiologiques

Comme le veut la logique, chaque taux bactérien initial va influencer la variation de son propre taux ainsi que $\Delta \% Total P$ (Tableau 6). On note également que Tf est la seule bactérie dont le taux initial influence positivement l'évolution d'un paramètre clinique (ΔPD).

4.4 Influence des données thérapeutiques

Toujours d'après le Tableau 6, on remarque que la prise d'antibiotique va influencer positivement la variation de Fn et de Td, donc forcément celle du $\Delta \% Total P$.

Tableau 5 : Résultats des ANOVA univariées dans la population générale

Variables	$\Delta \% Fn$	$\Delta \% Pg$	$\Delta \% Pi$	$\Delta \% Td$	$\Delta \% Tf$	$\Delta \% Total P$	ΔPD	$\Delta \% \geq 4$ mm	$\Delta 4 \leq \% \leq 6$	$\Delta \% > 6$ mm
SEXE	0,672	0,255	0,211	0,335	0,382	0,133	0,048	0,044	0,138	0,106
AGE	0,084	0,861	0,128	0,736	0,633	0,805	0,478	0,958	0,524	0,236
CSP	0,185	0,445	0,060	0,641	0,220	0,263	0,488	0,166	0,264	0,345
AB	0,030	< 0,0001	0,598	< 0,0001	0,000	< 0,0001	< 0,0001	0,000	0,030	0,000
% Fn	< 0,0001	0,348	0,986	0,733	0,066	0,002	0,380	0,846	0,965	0,588
% Pg	0,700	< 0,0001	0,592	0,042	0,043	< 0,0001	0,524	0,354	0,451	0,543
% Pi	0,480	0,618	< 0,0001	0,697	0,820	0,185	0,111	0,088	0,007	0,854
% Td	0,893	0,004	0,674	< 0,0001	0,001	< 0,0001	0,000	0,004	0,110	0,001
% Tf	0,039	0,010	0,766	0,001	< 0,0001	< 0,0001	0,005	0,202	0,817	0,012
% Total P	0,002	< 0,0001	0,203	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,002	0,015	0,133	0,011
PD	0,476	0,016	0,051	< 0,0001	0,002	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
$\% \geq 4$ mm	0,698	0,015	0,017	< 0,0001	0,008	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
$4 \leq \% \leq 6$	0,866	0,019	0,003	0,002	0,049	0,001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,000
$\% > 6$ mm	0,489	0,137	0,998	< 0,0001	0,003	0,002	< 0,0001	< 0,0001	0,692	< 0,0001

Colonnes : Variables dépendantes

Lignes : Variables explicatives (Facteurs)

En couleur : valeurs significatives

Tableau 6 : Résultats des MANOVA (ANOVA Multivariées) dans la population générale

Variables	Δ % Fn	Δ % Pg	Δ % Pi	Δ % Td	Δ % Tf	Δ % Total P	Δ PD	Δ % $\geq$ 4 mm	Δ 4 $\leq$ % $\leq$ 6	Δ % > 6 mm
SEXE							0,767	0,872		
AB	0,013	0,131		0,002	0,101	0,023	0,779	0,805	0,447	0,355
% Fn	< 0,0001			0,861		< 0,0001				
% Pg		< 0,0001			0,171	< 0,0001				
% Pi			< 0,0001						0,061	
% Td		0,437		< 0,0001	0,348	< 0,0001	0,194	0,839		0,260
% Tf	0,670	0,983		0,486	< 0,0001	< 0,0001	0,007	0,945		0,139
% $\geq$ 4 mm		0,037	0,334	0,126	0,014	0,001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001

5 Facteurs influençant chez les patients prenant des antibiotiques

5.1 Influence des données démographiques

Les données démographiques (âge, sexe, PCS) n'influencent pas les critères de l'étude dans le groupe 2 (Tableau 7).

5.2 Influence des données cliniques

D'après le Tableau 8, on voit que les données cliniques - regroupées sous la forme du % $\geq$ 4 mm - influencent Δ % Tf ainsi que la variation des autres critères cliniques. L'état clinique initial va donc influencer positivement la variation de Tf à 4 mois.

5.3 Influence des données microbiologiques

Comme le veut la logique, chaque taux bactérien initial va influencer la variation de son propre taux ainsi que Δ % Total P (Tableau 8). On note également que le taux initial de Td va influencer positivement l'évolution des profondeurs moyennes de sondage (Δ PD) et que le taux initial de Tf influence positivement la variation des poches profondes (Δ % > 6 mm).

Tableau 7 : Résultats des ANOVA univariées dans la population prenant des antibiotiques

	Δ % Fn	Δ % Pg	Δ % Pi	Δ % Td	Δ % Tf	Δ % Total P	Δ PD	Δ % ≥ 4 mm	$\Delta 4 \leq \% \leq 6$	Δ % > 6 mm
SEXE	0,689	0,984	0,570	0,841	0,706	0,917	0,229	0,179	0,313	0,384
AGE	0,087	0,268	0,088	0,654	0,113	0,130	0,902	0,462	0,116	0,162
CSP	0,684	0,367	0,111	0,565	0,532	0,387	0,429	0,179	0,347	0,599
% Fn	< 0,0001	0,786	0,882	0,645	0,174	0,016	0,781	0,843	0,830	0,995
% Pg	0,999	< 0,0001	0,835	0,938	0,369	< 0,0001	0,817	0,981	0,863	0,786
% Pi	0,300	0,619	< 0,0001	0,554	0,414	0,957	0,349	0,057	0,022	0,757
% Td	0,571	0,468	0,452	< 0,0001	0,093	0,001	0,005	0,075	0,501	0,002
% Tf	0,137	0,197	0,643	0,208	< 0,0001	< 0,0001	0,288	0,663	0,154	0,078
% Total P	0,020	< 0,0001	0,525	0,006	< 0,0001	< 0,0001	0,152	0,463	0,876	0,221
PD	0,993	0,515	0,178	0,033	0,300	0,079	< 0,0001	< 0,0001	0,000	< 0,0001
% ≥ 4 mm	0,773	0,531	0,072	0,085	0,635	0,154	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
$4 \leq \% \leq 6$	0,711	0,470	0,014	0,365	0,672	0,306	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,017
% > 6 mm	0,999	0,878	0,814	0,014	0,050	0,134	< 0,0001	0,002	0,597	< 0,0001

Colonnes : Variables dépendantes

Lignes : Variables explicatives (Facteurs)

En couleur : valeurs significatives

Tableau 8 : Résultats des MANOVA (ANOVA Multivariées) dans la population générale

Variables	Δ % Fn	Δ % Pg	Δ % Pi	Δ % Td	Δ % Tf	Δ % Total P	Δ PD	Δ % ≥ 4 mm	$\Delta 4 \leq \% \leq 6$	Δ % > 6 mm
% Fn	< 0,0001					< 0,0001				
% Pg		< 0,0001				< 0,0001				
% Pi			< 0,0001					0,070	0,051	
% Td				< 0,0001		< 0,0001	0,008			0,167
% Tf					< 0,0001	< 0,0001				0,017
% ≥ 4 mm			0,177	0,736	0,011		< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001

En comparant les tableaux 5 et 7 et les tableaux 6 et 8, on constate que l'état clinique initial influence plus l'évolution des paramètres dans le groupe complet que dans le groupe prenant des antibiotiques. Donc en basant la prescription sur le critère « plus de 15 % de bactéries », on arrive quasiment à effacer l'influence de l'état clinique initial (à l'exception de Tf). Ce critère permet d'obtenir une importante diminution du taux bactérien quelque soit l'état clinique initial, d'où son intérêt.

CHAPITRE V : DISCUSSION

1 Limitations de l'étude

1.1 Niveau de preuve scientifique

Cette étude thérapeutique prospective non randomisée ouverte correspond au Niveau 2 (NP2) de preuve scientifique et au Grade B (Présomption scientifique) des recommandations de bonne pratique selon la Haute Autorité de Santé (69). Cette étude n'a pas la même valeur scientifique qu'une étude prospective randomisée en double aveugle bien menée. Les résultats ne peuvent donc pas être affirmés comme une certitude mais ils permettent une présomption qui devra être confirmée par d'autres études plus poussées.

1.2 Les biais

Biais de sélection

Il concerne l'attribution du groupe au patient. Dans notre cas, chaque patient a été inclus dans un groupe ou dans l'autre d'après les critères de prescription vu en 4.1. L'étude est non randomisée, les patients sont donc différents dès le départ sur le plan microbiologique et clinique. Les patients ayant reçu l'association d'antibiotique MTZ + SPI ont des atteintes parodontales plus sévères. L'intérêt des groupes restreints est d'avoir deux groupes comparables sur au moins un critère clinique (pourcentage de poche entre 4 et 6 mm). Le but est de suivre l'évolution clinique et surtout microbiologique de patients, touchés modérément d'une part et sévèrement d'autre part, par la maladie parodontale. Nous souhaitons voir si le protocole présenté ici est utile pour le patient dans une pratique quotidienne de cabinet libéral et si son bénéfice pourrait être comparable, après de plus amples investigations, à d'autres protocoles.

Biais d'anamnèse ou de mémorisation

Nous n'avons aucun moyen de prouver la véracité des dires du patient dans le questionnaire médical. Un patient peut ne pas avoir rempli la case fumeur par omission ou volontairement. Il en est de même pour les autres critères d'exclusion.

Protocole

Bien qu'amplement expliqué au patient, nous ne pouvons être certains que le protocole antibiotique ait été respecté à la lettre. Il en est de même pour l'application des conseils

d'hygiène bucco-dentaire, ou encore l'utilisation du bain de bouche, la compliance du patient ayant une influence positive sur le résultat du traitement (70).

1.3 Durée de suivi

L'étude ayant été menée en cabinet libéral, sa durée a dû se limiter à la première réévaluation. Les patient n'ont jamais eu conscience d'être inclus dans une étude, ils ont été vus purement dans le but de traiter leur pathologie de la façon la plus appropriée dans le respect des règles éthiques et non dans le but de réaliser cette étude. Ils ont été inclus de manière totalement anonyme. Il eut été difficile de leur imposer un suivi microbiologique sur 6 mois, 1 an ou plus, les frais étant à leur charge. En effet, le prix unitaire du test bactérien Carpegen® Perio Diagnostics est de 65,00€ auquel il faut ajouter 5,50€ de frais d'envoi ainsi que la rémunération du praticien pour la séance de réévaluation et de maintenance.

De plus, le nombre de patient perdus de vue augmente considérablement après la première réévaluation. Tous les patients ne suivent pas les séances de maintenance aussi assidûment qu'il le faudrait.

1.4 Paramètres cliniques relevés

Le paramètre clinique pris en compte dans cette étude est la profondeur de sondage. Il aurait été intéressant d'inclure le niveau d'attache clinique, le saignement au sondage ou l'indice de plaque. Cependant ces paramètres n'ayant pas été relevés de manière systématique pour l'ensemble des patients, nous avons décidé de privilégier le nombre de patients inclus afin de mieux étudier l'aspect microbiologique.

La profondeur de sondage reflète l'inflammation gingivale mais ne donne pas d'information sur la récession et donc sur la perte d'attache.

2 Comparaison avec d'autres études

Il n'existe aucune étude récente sur l'association MET + SPI bien qu'elle soit beaucoup prescrite en France. Nous allons donc comparer nos résultats avec ceux de publications portant sur d'autres antibiotiques.

2.1 Résultats cliniques

En 2012, Soares et al. ont mené une étude clinique randomisée en double aveugle sur 108 patients touchés par des parodontites chroniques qu'ils ont assigné dans trois groupes : un groupe recevant uniquement un traitement mécanique (SRP) (et bain de bouche à la CHX), un groupe recevant le même traitement avec adjonction de MTZ et un troisième groupe avec adjonction de MTZ + AMX. Ils ont relevé les résultats cliniques et microbiologiques (par Real-Time PCR) sur 3, 6 et 12 mois post traitement (55).

Leurs résultats montrent qu'à 3 mois, on peut déjà observer un bénéfice clinique de l'adjonction d'antibiotiques au traitement mécanique.

Nos résultats ne permettent pas d'affirmer le bénéfice clinique de l'association MET + SPI car les groupes sont trop différents dès le départ. On observe une amélioration mais elle n'est pas imputable statistiquement aux antibiotiques.

2.2 Résultats microbiologiques

L'analyse des résultats microbiologiques de l'étude de Soares et al. précédemment citée a été publiée deux ans après la première (61).

Les résultats sont les suivants. À 3 et 6 mois, ils observent une réduction significative de Tf et Pg dans les deux groupes antibiotiques par rapport au groupe SRP. Ils observent également une diminution de Tf et Td significativement plus importante dans le groupe MTZ + AMX par rapport au groupe MTZ. À 6 mois, ils observent une diminution significative de Td dans le groupe MTZ + AMX et de Pi dans le groupe MTZ comparés au groupe SRP. À 12 mois, Tf, Pg, Td, Pi et Fn ont significativement diminué dans les deux groupes MTZ et MTZ + AMX par rapport au groupe contrôle. Les bactéries du complexe rouge (Pg, Td, Tf) ont statistiquement diminué dans tous les groupes. Les bactéries du complexe orange (Fn, Pi) n'ont statistiquement diminué que dans les deux groupes traités par MTZ et MTZ + AMX. Leurs résultats confirment le fait que Pi ne diminue statistiquement pas à 3 mois bien que la susceptibilité de ce pathogène au MTZ a depuis longtemps été prouvée *in vitro* (60). Sa réduction semble se produire à partir de 6 mois et

de manière statistiquement plus importante chez les patients traités par antibiotiques que chez les autres patients.

Leurs résultats microbiologiques sont en accord avec les nôtres, à savoir qu'on observe dès 4 mois une diminution statistiquement significative de Pg, Td et Tf chez les patients traités par antibiotiques.

De plus, ils concluent un maintien des résultats microbiologiques sur 12 mois avec les antibiotiques alors qu'on a une recolonisation plus rapide des pathogènes chez les patients sans antibiotiques. Il est possible que les antibiotiques aient éliminé des réservoirs à pathogènes comme l'épithélium de la poche parodontale ou des lacunes de résorption dans le ciment. De plus, d'autres zones telles que la langue, la muqueuse orale, le palais dur et la salive qui présentent également des pathogènes parodontaux (62) sont moins affectées par le débridement mécanique alors que leur flore microbienne est plus touchée par les antibiotiques systémiques.

Il a déjà été suggéré qu'une réduction précoce des pathogènes parodontaux conduirait à une meilleure stabilité clinique dans le temps (63,64). En outre, la littérature récente semble supporter l'idée qu'un taux même faible de pathogènes pourrait conduire à la conversion de la flore microbiologique en dysbiose, menant à la maladie (65,66).

Socransky et al. ont montré en 2013 que les thérapeutiques parodontales mènent à une diminution rapide des pathogènes parodontaux, suivie d'une réduction plus lente des autres espèces qui peut être maintenue sur au moins 2 ans (67).

Si, comme le confirme nos résultats, le traitement mécanique donne de meilleurs résultats sur les poches profondes (1), on sait par ailleurs que l'impact des antibiotiques systémiques sur la flore parodontale est comparable pour les poches faibles et les profondes (61) ce qui constitue un avantage supplémentaire.

Mombelli et al. ont voulu étudier si l'analyse microbiologique initiale était une valeur prédictive du bénéfice perçu par un patient lors d'un traitement par antibiotiques (ici l'association MTZ + AMX) pour une parodontite chronique (68). À 6 mois, ils n'ont pas pu corréler la présence de six pathogènes (Aa, Fn, Pg, Pi, Td, Tf) quantifiés avant traitement au résultat du traitement avec ou sans MTZ + AMX. Ils concluent que les excellents résultats cliniques dans le groupe traité par antibiotiques ont été obtenu indépendamment de la présence ou de l'absence des six pathogènes parodontaux « classiques » avant

traitement.

La plupart des études citées utilisent des doses de MTZ comprises entre 400 et 500 mg trois fois par jour pour tous les patients. Le protocole présenté à travers cette étude est basé sur des doses de MTZ plus faibles (de 250 mg deux fois par jour à 500 mg deux fois par jour) mais adaptées au poids du patient. On obtient malgré tout un réel bénéfice des antibiotiques sur la flore pathogène parodontale conformément aux résultats de tests *in vitro* menés par Poulet et al. en 2005 (42) d'après lesquels les concentrations minimales inhibitrices des pathogènes sont largement atteintes avec 250mg de métronidazole.

Les résultats des analyses ANOVA entre critères initiaux (non présentés dans les résultats) nous montrent une association positive du % Total P aux critères cliniques initiaux (PD, % ≥ 4 mm, % > 6 mm). Donc le taux initial de bactéries (en particulier Td et dans une moindre mesure Tf) peut être corrélé à l'état clinique initial c'est à dire à la sévérité de la maladie. Contrairement à nos attentes, Pg n'y était pas lié. Dès lors, le critère de prescription plus de 15 % de pathogènes peut être considéré comme légitime.

3 Importance de la prescription sur la base de résultats microbiologiques

Van Winkelhoff et Herrera ont montré en 2005 qu'il existait des différences au niveau des profils de susceptibilité des parodonto-pathogènes aux antibiotiques entre les populations des Pays-Bas et d'Espagne (71). D'autres études ont montré des résultats similaires entre des populations d'Europe et de Amérique du Sud (Colombie) (72). Au XXI^e siècle où le développement des transports et des communications ont fait de l'Europe une plate-forme multiculturelle, chaque individu doit être considéré comme unique, de par son passé, son équipement génétique et son environnement présent. Il est donc primordial pour l'individu mais aussi pour la société d'adapter nos thérapeutiques parodontales à cette diversité en ciblant de manière très spécifique les germes présents chez un individu et en adaptant les doses d'antibiotiques à chaque patient.

Nous avons vu précédemment qu'il était assez facile de connaître avec précision la composition de la flore buccale par des techniques de Real-Time PCR. Cependant la détermination de la susceptibilité d'un germe à un antibiotique (antibiogramme) reste techniquement complexe et coûteuse (59).

4 Place de l'antibiotique dans l'arsenal thérapeutique du parodontologue

Dans la thérapeutique parodontale « classique », on place le traitement mécanique sur un piédestal tandis que le traitement par antibiotique est considéré comme le dernier recours. Certains auteurs s'interrogent cependant sur ce point et considèrent les avantages d'une approche moins restrictive (52,73). Ils argumentent par exemple sur le grand nombre d'études prouvant l'efficacité clinique des antibiotiques systémiques, sur la diminution de la nécessité de réintervenir mécaniquement après prise d'antibiotique et donc un plus faible coût ou encore sur les effets délétères d'un traitement mécanique excessif.

Les effets escomptés d'un traitement mécanique sur la potentialisation d'un traitement systémique (réduction quantitative de la masse bactérienne, perturbation du biofilm bactérien) relève d'après les mêmes auteurs d'une opinion infondée. Effectivement, hormis l'étude pilote de Lopez et al. (73), les effets d'une l'antibiothérapie sans traitement mécanique n'ont pas encore été étudiés tandis que des antibiotiques sont prescrits des centaines de fois chaque jour à travers le monde sans traitement mécanique chez des patients ayant, peut-être, des maladies parodontales.

Quelle est la place de l'antibiotique dans notre arsenal thérapeutique ? En connaissant précisément quels pathogènes sont présents chez un individu, à quelle famille d'antibiotique et à quelle dose ils sont sensibles, la prescription devrait-elle devenir quasi-systématique ?

Simonis et al. ont étudié en 2010 la survie et le succès implantaire à long terme (10 - 16 ans) . Ils ont entre autres montré que les patients avec des antécédents de parodontite avaient un plus faible taux de survie implantaire et étaient plus à même de développer des complications biologiques telles que des mucosites péri-implantaires ou des péri-implantites (74). A l'heure actuelle où l'implant est devenue la solution prothétique de choix dans bon nombre de situations cliniques, le diagnostic microbiologique et la mesure de la réduction de la flore pathogène avant la pose d'implants dentaires trouve plus que jamais son intérêt clinique.

Un autre point à prendre en compte est la demi-vie des molécules, c'est-à-dire le temps mis par une substance pour perdre la moitié de son activité pharmacologique. Lorsque l'AMX a 61 minutes de demi-vie, le MTZ en a 8 heures et la SPI 7 heures environ. Dans le

cadre d'une pathologie parodontale chronique, il serait intéressant de connaître l'impact de la demi-vie d'une molécule sur la physiopathologie parodontale et sur la concentration sulculaire par exemple.

5 Résistances bactériennes

Rams et al. ont étudié en 2014 les résistances de la flore sous-gingivale à différents antibiotiques *in vitro* chez des patients américains atteints de parodontite chronique. Une ou plusieurs bactéries (le plus souvent *Prevotella intermedia/nigrescens*, *Streptococcus constellatus*, ou *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*) se montraient résistantes à Doxycycline dans 55 % des cas, à AMX dans 43,3 % des cas, à MTZ dans 30,3 % des cas et à Clindamycine dans 26,5 % des cas (75).

Dans une précédente étude de 2013, la même équipe a montré une production de bêta-lactamase chez 52,1 % des sujets de l'étude par Pi, Fn et d'autres espèces de *Prevotella* de la flore sous-gingivale. Parmi ces bactéries résistantes au bêtalactamines, 98.9% étaient susceptibles *in vitro* au MTZ (48).

Veloo et al. ont montré en 2012 que les concentration minimales inhibitrices (MIC) de Pi, Pg, Fn et *Parvimonas micra* sont comparables pour l'AMX, l'AMX associée à l'acide clavulanique et le MTZ. Cependant, le pathogène Aa est très peu sensible au MTZ comparé à l'AMX ou à l'association AMX / Acide Clavulanique. Ils ont observé des résistances à l'AMX dans 2 à 6 % des cas pour Pi, Fn et Aa, à l'association AMX / Acide Clavulanique dans 2,1 % des cas pour Aa. Aucune résistance au MTZ n'a été mise en avant dans cette étude (72).

Feres et al. ont trouvé dans leur étude publiée en 2002 plus de pathogènes résistant à MTZ qu'à AMX au bout de 14 jours. Ils ont décrit un retour à la normale des résistances après 90 jours. (47)

On note donc la grande hétérogénéité des résultats dans la littérature.

6 Perspectives d'avenir

Récemment, Hajishengallis a défini un nouveau modèle de synergie polymicrobienne et dysbiose (76). En synthétisant des études récentes, il suggère que la réponse immunitaire

de l'hôte est manipulée par des pathogènes clés, eux-mêmes assistés par des pathogènes accessoires et suractivés par certains pathogènes commensaux, lorsque l'homéostasie orale est bouleversée par exemple par des facteurs environnementaux ou chez des individus génétiquement prédisposés. Actuellement, Pg est considéré comme la clé de voûte des maladies parodontales ; Tf et S. Gordonii sont parmi les pathogènes accessoires les plus influents. Les pathogènes évoluent dans un environnement inflammatoire via le recrutement excessif de polynucléaires neutrophiles et échappent aux Lymphocytes Natural Killer. Pg, Pi, Tf et Td dégradent certaines molécules de la voie du complément et se protègent ainsi de la réponse immunitaire.

En inhibant localement les voies d'action de ces pathogènes, on parvient chez la souris à l'élimination de Pg et le retour à l'homéostasie. Mieux comprendre les mécanismes microbiologiques parodontaux ouvre des perspectives d'avenir comme des stratégies de modulation de l'hôte. Ces nouvelles thérapeutiques pourraient se révéler plus efficaces que l'actuelle approche antimicrobienne directe, particulièrement lorsque l'on cible des pathogènes clés, actifs même en faible abondance et probablement éradiqués incomplètement avec les solutions actuelles.

CONCLUSIONS

Le protocole présenté à travers cette étude thérapeutique prospective non randomisée ouverte semble fonctionner puisqu'on obtient en moyenne 0,63 mm de réduction de profondeur de sondage. L'amélioration des critères cliniques est observable mais ce sont les résultats microbiologiques qui sont les plus éloquents puisqu'on passe de 15,63 % à 3,85 % de pathogènes en moyenne sur l'ensemble de la population étudiée.

Nous trouvons de meilleurs résultats chez les patients traités par antibiotiques. En effet, la prise d'antibiotiques entraîne des réductions significatives de Pg (97,10 % contre -15,05 % sans antibiotiques), Td (93,85 % contre 23,36 % sans antibiotiques), Tf (96,60 % contre 51,44 % sans antibiotiques) et ainsi du pourcentage total de pathogènes (95,95 % contre 25,40 % sans antibiotiques) ($p < 0,05$). Au terme des 4 mois de suivi, le bénéfice de l'antibiothérapie associée à ce critère de prescription « plus de 15 % de pathogènes » s'observe surtout sur le plan microbiologique. Les améliorations cliniques n'ont pas pu être démontrées statistiquement du fait de l'hétérogénéité des groupes initiaux. Or il a déjà été suggéré qu'une réduction précoce des pathogènes parodontaux conduirait à une meilleure stabilité clinique dans le temps (63,64). Nous n'observons pas de diminution significative de Pi à 4 mois avec les antibiotiques conformément aux résultats d'autres auteurs car elle semble se produire à partir du sixième mois post-traitement (61).

Le critère de prescription « plus de 15 % de pathogènes » semble prouver son intérêt puisqu'on observe statistiquement une plus forte diminution des taux bactériens dans le groupe traité par antibiotiques que dans la population générale. Cette diminution est associée à une influence plus faible de l'état clinique initial chez les patients traités par antibiotiques. Donc quelque soit l'état clinique initial, le traitement antibiotique procure un intérêt sur la réduction de la flore bactérienne, en particulier Pg, Td et Tf.

Ces résultats soulèvent la question de la limite de prescription : à quel stade clinique ou microbiologique la prise d'antibiotiques devient-elle bénéfique pour un individu? Notre critère bactériologique de 15 % est-il le plus optimal ? Il est de la responsabilité du chirurgien dentiste d'évaluer la balance bénéfice / risque pour chaque patient afin de lui prodiguer les soins les plus adaptés. Plus d'études sont nécessaires pour confirmer ou infirmer l'efficacité du mélange Métronidazole / Spiramycine, pour déterminer des seuils cliniques et microbiologiques à partir desquels la prescription est bénéfique. Le

développement des nouvelles techniques de dépistage faciles à mettre en œuvre serait une avancée majeure afin de déterminer la susceptibilité des germes d'un individu et d'adapter la prescription au profil bactérien de manière spécifique. De plus, la concentration plasmatique d'un antibiotique chez un individu pourrait être facilement estimée via le poids de cet individu, comme nous l'avons fait arbitrairement dans notre étude. Malheureusement, la littérature présente toujours des résultats de traitements antibiotiques par doses égales pour tous les patients alors qu'une adaptation au cas par cas permettrait de limiter les sur ou sous-dosages et leurs conséquences néfastes.

Au regard des dangers qu'engendrent la prise d'antibiotique pour l'individu et la société, leur utilisation doit pour l'instant se limiter à des cas particuliers comme par exemple pour les patients les plus sévèrement touchés cliniquement et microbiologiquement ou les patients réfractaires au traitement mécanique classique. Les avancées expérimentales récentes en matière de compréhension des mécanismes qui régissent la maladie parodontale (76) ouvrent la voie sur de nouvelles techniques dont les applications cliniques pourraient se révéler plus ciblées et plus efficaces que nos thérapeutiques actuelles.

SIGNATURE DES CONCLUSIONS

Thèse en vue du Diplôme d'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire

Nom - prénom de l'impétrant : FOESSEL Simon

Titre de la thèse : L'intérêt de l'association Métronidazole / Spiramycine pour le
traitement des parodontites chroniques généralisées : étude clinique
prospective non randomisée ouverte

Directeur de thèse : Docteur Anne MATHIEU

VU

Strasbourg, le :

Le Président du Jury,

Professeur J-L. DAVIDEAU

VU

Strasbourg, le :

04 MAI 2016

Le Doyen de la Faculté
de Chirurgie Dentaire de Strasbourg,

Le Responsable des Services Administratifs

Professeur C. FADDEI

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Lindhe J, Lang NP, Karring T, Berglundh T, editors. Clinical periodontology and implant dentistry. 5. ed. Oxford: Blackwell Munksgaard; 2008.
2. Wolf HF, Rateitschak KH, Rateitschak EM. Parodontologie. Paris: Masson; 2005.
3. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. Northwest Dent. 2000 Dec;79(6):31–5.
4. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL. Microbial complexes in subgingival plaque. J Clin Periodontol. 1998 Feb;25(2):134–44.
5. Ximénez-Fyvie LA, Haffajee AD, Socransky SS. Microbial composition of supra- and subgingival plaque in subjects with adult periodontitis. J Clin Periodontol. 2000 Oct;27(10):722–32.
6. Lindhe J, Karring T, Lang NP, editors. Clinical periodontology and implant dentistry. 4th ed. Oxford, UK ; Malden, MA: Blackwell; 2003. 1044 p.
7. Verner C, Lemaitre P, Daniel A, Giumelli B, Lakhssassi N, Sixou M. Carpegen real-time polymerase chain reaction vs. anaerobic culture for periodontal pathogen identification. Oral Microbiol Immunol. 2006 Dec;21(6):341–6.
8. Kornman KS, Crane A, Wang HY, di Giovine FS, Newman MG, Pirk FW, et al. The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. J Clin Periodontol. 1997 Jan;24(1):72–7.
9. Bercy P, Tenenbaum H. Parodontologie: du diagnostic à la pratique. Paris; Bruxelles: De Boeck Université; 1996.
10. Gleissner C. [How does gender influence oral health?]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2014 Sep;57(9):1099–106.
11. Albandar JM. Global risk factors and risk indicators for periodontal diseases. Periodontol 2000. 2002;29:177–206.
12. Susin C, Kingman A, Albandar JM. Effect of partial recording protocols on estimates of prevalence of periodontal disease. J Periodontol. 2005 Feb;76(2):262–7.
13. Duan X, Gleason RC, Li F, Hosur KB, Duan X, Huang D, et al. Sex dimorphism in periodontitis in animal models. J Periodontal Res. 2016 Apr;51(2):196–202.
14. Kaldahl WB, Kalkwarf KL, Patil KD. A review of longitudinal studies that compared periodontal therapies. J Periodontol. 1993 Apr;64(4):243–53.
15. Walker CB, Gordon JM, Magnusson I, Clark WB. A role for antibiotics in the treatment of refractory periodontitis. J Periodontol. 1993 Aug;64(8 Suppl):772–81.
16. Quirynen M, Bollen CM, Vandekerckhove BN, Dekeyser C, Papaioannou W, Eyssen H.

Full- vs. partial-mouth disinfection in the treatment of periodontal infections: short-term clinical and microbiological observations. *J Dent Res.* 1995 Aug;74(8):1459–67.

17. Eberhard J, Jepsen S, Jervøe-Storm P-M, Needleman I, Worthington HV. Full-mouth treatment modalities (within 24 hours) for chronic periodontitis in adults. In: The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2015 [cited 2016 Feb 14]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004622.pub3>
18. Fang H, Han M, Li Q-L, Cao CY, Xia R, Zhang Z-H. Comparison of full-mouth disinfection and quadrant-wise scaling in the treatment of adult chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontal Res.* 2015 Oct 19;
19. Haffajee AD, Dibart S, Kent RL, 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 Aug;22(8):618–27.
20. Haffajee AD, Socransky SS, Dzink JL, Taubman MA, Ebersole JL. Clinical, microbiological and immunological features of subjects with refractory periodontal diseases. *J Clin Periodontol.* 1988 Jul;15(6):390–8.
21. 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 Jul;17(6):351–5.
22. Herrera D, Sanz M, Jepsen S, Needleman I, Roldán S. A systematic review on the effect of systemic antimicrobials as an adjunct to scaling and root planing in periodontitis patients. *J Clin Periodontol.* 2002;29 Suppl 3:136–59; discussion 160–2.
23. Rotzetter PA, Le Liboux A, Pichard E, Cimasoni G. Kinetics of spiramycin/metronidazole (Rodogyl) in human gingival crevicular fluid, saliva and blood. *J Clin Periodontol.* 1994 Oct;21(9):595–600.
24. van Winkelhoff AJ, Rams TE, Slots J. Systemic antibiotic therapy in periodontics. *Periodontol* 2000. 1996 Feb;10:45–78.
25. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Recommandations Prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire (Septembre 2011) [Internet]. 2011. Available from: http://ansm.sante.fr/content/download/5297/52416/version/12/file/Reco-Prescription-des-antibiotiques-en-pratique-buccodentaire_Septembre2011.pdf
26. van Winkelhoff AJ, Rodenburg JP, Goené RJ, Abbas F, Winkel EG, de Graaff J. Metronidazole plus amoxicillin in the treatment of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* associated periodontitis. *J Clin Periodontol.* 1989 Feb;16(2):128–31.
27. Guerrero A, Griffiths GS, Nibali L, Suvan J, Moles DR, Laurell L, et al. Adjunctive benefits of systemic amoxicillin and metronidazole in non-surgical treatment of generalized aggressive periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2005 Oct;32(10):1096–107.

28. Xajigeorgiou C, Sakellari D, Slini T, Baka A, Konstantinidis A. Clinical and microbiological effects of different antimicrobials on generalized aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2006 Apr;33(4):254–64.
29. Mestnik MJ, Feres M, Figueiredo LC, Duarte PM, Lira EAG, Faveri M. Short-term benefits of the adjunctive use of metronidazole plus amoxicillin in the microbial profile and in the clinical parameters of subjects with generalized aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2010 Apr;37(4):353–65.
30. Yek EC, Cintan S, Topcuoglu N, Kulekci G, Issever H, Kantarci A. Efficacy of amoxicillin and metronidazole combination for the management of generalized aggressive periodontitis. *J Periodontol*. 2010 Jul;81(7):964–74.
31. Aimetti M, Romano F, Guzzi N, Carnevale G. Full-mouth disinfection and systemic antimicrobial therapy in generalized aggressive periodontitis: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Periodontol*. 2012 Mar;39(3):284–94.
32. 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 Apr;28(4):296–305.
33. Ehmke B, Moter A, Beikler T, Milian E, Flemmig TF. Adjunctive antimicrobial therapy of periodontitis: long-term effects on disease progression and oral colonization. *J Periodontol*. 2005 May;76(5):749–59.
34. Matarazzo F, Figueiredo LC, Cruz SEB, Faveri M, Feres M. Clinical and microbiological benefits of systemic metronidazole and amoxicillin in the treatment of smokers with chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled study. *J Clin Periodontol*. 2008 Oct;35(10):885–96.
35. Cionca N, Giannopoulou C, Ugolotti G, Mombelli A. Amoxicillin and metronidazole as an adjunct to full-mouth scaling and root planing of chronic periodontitis. *J Periodontol*. 2009 Mar;80(3):364–71.
36. Silva MP, Feres M, Sirotto TAO, Soares GMS, Mendes JAV, Faveri M, et al. Clinical and microbiological benefits of metronidazole alone or with amoxicillin as adjuncts in the treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2011 Sep;38(9):828–37.
37. Goodson JM, Haffajee AD, Socransky SS, Kent R, Teles R, Hasturk H, et al. Control of periodontal infections: a randomized controlled trial I. The primary outcome attachment gain and pocket depth reduction at treated sites. *J Clin Periodontol*. 2012 Jun;39(6):526–36.
38. Kestra J a. J, Grosjean I, Coucke W, Quirynen M, Teughels W. Non-surgical periodontal therapy with systemic antibiotics in patients with untreated chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontal Res*. 2015 Jun;50(3):294–314.
39. Piccione N. [Clinical studies of the therapeutic effect of the combination of spiramycin and metronidazole in dental and stomatological diseases]. *Minerva Stomatol*. 1978 Sep;27(3):195–201.

40. García Perla A, Gómez de la Mata J. [Clinical experience with the spiramycin-metronidazole combination]. *An Esp Odontoestomatol*. 1973 Jun;32(3):239–42.
41. Quee TC, Chan EC, Clark C, Lautar-Lemay C, Bergeron MJ, Bourgouin J, et al. The role of adjunctive Rodogyl therapy in the treatment of advanced periodontal disease. A longitudinal clinical and microbiologic study. *J Periodontol*. 1987 Sep;58(9):594–601.
42. Poulet P-P, Duffaut D, Barthet P, Brumpt I. Concentrations and in vivo antibacterial activity of spiramycin and metronidazole in patients with periodontitis treated with high-dose metronidazole and the spiramycin/metronidazole combination. *J Antimicrob Chemother*. 2005 Mar;55(3):347–51.
43. Bain CA, Beagrie GS, Bourgoin J, Delorme F, Holthuis A, Landry RG, et al. The effects of spiramycin and/or scaling on advanced periodontitis in humans. *J Can Dent Assoc*. 1994 Mar;60(3):209, 212–7.
44. HAS - Commission de la transparence Avis 17 octobre 2012 [Internet]. [cited 2016 Mar 15]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-11/biroadogyl_rodogyl_17102012_avis_ct11783.pdf
45. Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés / Direction du service médical. Evaluation de la prescription d'antibiotiques par les chirurgiens-dentistes omnipraticiens (Janvier 2005) [Internet]. 2005. Available from: <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/etudes-en-sante-publique/etudes-medico-economiques-1998-2005/medicaments-biologie/prescription-d-antibiotiques-par-les-dentistes.php>
46. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Evolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2013 : nouveau rapport d'analyse de l'ANSM [Internet]. 2014 [cited 2016 Feb 17]. Available from: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Evolution-des-consommations-d-antibiotiques-en-France-entre-2000-et-2013-nouveau-rapport-d-analyse-de-l-ANSM-Point-d-Information>
47. Feres M, Haffajee AD, Allard K, Som S, Goodson JM, Socransky SS. Antibiotic resistance of subgingival species during and after antibiotic therapy. *J Clin Periodontol*. 2002 Aug;29(8):724–35.
48. Rams TE, Degener JE, van Winkelhoff AJ. Prevalence of β -lactamase-producing bacteria in human periodontitis. *J Periodontol Res*. 2013 Aug;48(4):493–9.
49. Rams TE, Dujardin S, Sautter JD, Degener JE, van Winkelhoff AJ. Spiramycin resistance in human periodontitis microbiota. *Anaerobe*. 2011 Aug;17(4):201–5.
50. Herrera D, Alonso B, León R, Roldán S, Sanz M. Antimicrobial therapy in periodontitis: the use of systemic antimicrobials against the subgingival biofilm. *J Clin Periodontol*. 2008 Sep;35(8 Suppl):45–66.
51. van Winkelhoff AJ. Antibiotics in periodontics: are we getting somewhere? *J Clin Periodontol*. 2005 Oct;32(10):1094–5.
52. Mombelli A. Heresy? Treatment of chronic periodontitis with systemic antibiotics only. *J*

Clin Periodontol. 2006 Sep;33(9):661–2.

53. Matesanz-Pérez P, García-Gargallo M, Figuero E, Bascones-Martínez A, Sanz M, Herrera D. A systematic review on the effects of local antimicrobials as adjuncts to subgingival debridement, compared with subgingival debridement alone, in the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2013 Mar;40(3):227–41.
54. Haffajee AD, Socransky SS, Gunsolley JC. Systemic anti-infective periodontal therapy. A systematic review. *Ann Periodontol Am Acad Periodontol*. 2003 Dec;8(1):115–81.
55. Feres M, Soares GMS, Mendes JAV, Silva MP, Faveri M, Teles R, et al. Metronidazole alone or with amoxicillin as adjuncts to non-surgical treatment of chronic periodontitis: a 1-year double-blinded, placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2012 Dec;39(12):1149–58.
56. Laufer J, Mignon H, Videau D. [Metronidazole-spiramycin combination. In situ concentrations and synergism compared with the minimal inhibitory concentration of the buccal flora]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*. 1974 Aug;74(5):387–92.
57. Kinane DF, Peterson M, Stathopoulou PG. Environmental and other modifying factors of the periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 2006;40:107–19.
58. Insee - Définitions et méthodes - Nomenclature des Professions et Catégories Socioprofessionnelles (PCS) [Internet]. [cited 2015 Nov 8]. Available from: <http://www.insee.fr/fr/methodes/default.asp?page=nomenclatures/pcs2003/pcs2003.htm>
59. Jervøe-Storm P-M, Koltzsch M, Falk W, Dörfler A, Jepsen S. Comparison of culture and real-time PCR for detection and quantification of five putative periodontopathogenic bacteria in subgingival plaque samples. *J Clin Periodontol*. 2005 Jul;32(7):778–83.
60. Poulet PP, Duffaut D, Lodter JP. Metronidazole susceptibility testing of anaerobic bacteria associated with periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 1999 Apr;26(4):261–3.
61. Haute Autorité de Santé. Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique [Internet]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf
62. Leininger M, Tenenbaum H, Davideau J-L. Modified periodontal risk assessment score: long-term predictive value of treatment outcomes. A retrospective study. *J Clin Periodontol*. 2010 May;37(5):427–35.
63. Soares GMS, Mendes JAV, Silva MP, Faveri M, Teles R, Socransky SS, et al. Metronidazole alone or with amoxicillin as adjuncts to non-surgical treatment of chronic periodontitis: a secondary analysis of microbiological results from a randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2014 Apr;41(4):366–76.
64. Socransky SS, Haffajee AD. Periodontal microbial ecology. *Periodontol 2000*. 2005;38:135–87.

65. Haffajee AD, Torresyap G, Socransky SS. Clinical changes following four different periodontal therapies for the treatment of chronic periodontitis: 1-year results. *J Clin Periodontol*. 2007 Mar;34(3):243–53.
66. Haffajee AD, Patel M, Socransky SS. Microbiological changes associated with four different periodontal therapies for the treatment of chronic periodontitis. *Oral Microbiol Immunol*. 2008 Apr;23(2):148–57.
67. Hajishengallis G, Darveau RP, Curtis MA. The keystone-pathogen hypothesis. *Nat Rev Microbiol*. 2012 Oct;10(10):717–25.
68. Hajishengallis G, Liang S, Payne MA, Hashim A, Jotwani R, Eskan MA, et al. Low-abundance biofilm species orchestrates inflammatory periodontal disease through the commensal microbiota and complement. *Cell Host Microbe*. 2011 Nov 17;10(5):497–506.
69. Socransky SS, Haffajee AD, Teles R, Wennstrom JL, Lindhe J, Bogren A, et al. Effect of periodontal therapy on the subgingival microbiota over a 2-year monitoring period. I. Overall effect and kinetics of change. *J Clin Periodontol*. 2013 Aug;40(8):771–80.
70. Cionca N, Giannopoulou C, Ugolotti G, Mombelli A. Microbiologic Testing and Outcomes of Full-Mouth Scaling and Root Planing With or Without Amoxicillin/Metronidazole in Chronic Periodontitis. *J Periodontol*. 2009 Sep 7;81(1):15–23.
71. van Winkelhoff AJ, Herrera D, Oteo A, Sanz M. Antimicrobial profiles of periodontal pathogens isolated from periodontitis patients in The Netherlands and Spain. *J Clin Periodontol*. 2005 Aug;32(8):893–8.
72. Veloo ACM, Seme K, Raangs E, Rurenga P, Singadji Z, Wekema-Mulder G, et al. Antibiotic susceptibility profiles of oral pathogens. *Int J Antimicrob Agents*. 2012 Nov;40(5):450–4.
73. López NJ, Socransky SS, Da Silva I, Japlit MR, Haffajee AD. Effects of metronidazole plus amoxicillin as the only therapy on the microbiological and clinical parameters of untreated chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2006 Sep;33(9):648–60.
74. Simonis P, Dufour T, Tenenbaum H. Long-term implant survival and success: a 10-16-year follow-up of non-submerged dental implants. *Clin Oral Implants Res*. 2010 Jul;21(7):772–7.
75. Rams TE, Degener JE, van Winkelhoff AJ. Antibiotic resistance in human chronic periodontitis microbiota. *J Periodontol*. 2014 Jan;85(1):160–9.
76. Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2014 Dec 23;15(1):30–44.

LISTE DES ANNEXES

Bon de demande d'analyses / Analyse-Auftrag Modulo d'ordine / Bestelformulier



Patient (merci d'écrire en majuscules)
Patient/in (Bitte in Blockschrift ausfüllen)
Paziente (per favore scrivere in stampatello)
Patiënt(e) (in hoofdletters a.u.b.)

Cachet du praticien / Praxisstempel
Studio dentistico (timbro) / Praktijk (stempel)

Nom/Name
Cognome/Naam _____

Prénom/Vorname
Nome/Voornaam _____

Date de naissance/
Geb. - Datum
Data di nascita/
Geboortedatum _____

Date du prélèvement
Datum der Probenentnahme
Data del prelievo
Datum van onderzoek _____

Sexe/Geschlecht ☐ masculin/männlich ☐ féminin/weiblich
Sesso/Geslacht ☐ maschile/man ☐ femminile/vrouw

Dent Zahn Dente Gebitselement	Site* Stelle* Sito* Locatie*	profondeur de poche Taschentiefe profondità di tasca pocket diepte	mm	BoP	Saignement au sondage Sondierungsblutung sanguinamento al sondaggio Bleeding on Probing	oui ja si ja	non nein no neen	Pus	oui ja si ja	non nein no neen

* Abréviations pour la description des sites

v = vestibulaire l = lingual p = palatin
dv = disto-vestibulaire dl = disto-lingual dp = disto-palatin
mv = mesio-vestibulaire ml = mesio-lingual mp = mesio-palatin

* Abkürzungen für Stellenbeschreibung

b = bukkal l = lingual p = palatinal
db = distobukkal dl = distolingual dp = distopalatinal
mb = mesiobukkal ml = mesiolingual mp = mesiopalatinal

* Abbreviazioni per la descrizione del sito di prelievo

v = vestibolare l = linguale p = palatale
dv = disto-vestibolare dl = disto-linguale dp = disto-palatale
mv = mesio-vestibolare ml = mesio-linguale mp = mesio-palatale

* Afkortingen voor de locaties

b = bukkal l = lingual p = palatinal
db = distobukkal dl = distolingual dp = distopalatinal
mb = mesiobukkal ml = mesiolingual mp = mesiopalatinal

Résultats préliminaires par fax? Kurzbericht vorab als Fax? Breve rapporto anticipato per fax? Een verkorte versie vooraf per fax?	☐ oui ☐ ja ☐ si ☐ ja	n° de fax Fax-Nr. (++_) _____
Résultats d'analyses par e-mail? Ergebnisbericht per E-Mail? Risultati delle analisi per e-mail? Resultatenoverzicht per e-mail?	☐ oui ☐ ja ☐ si ☐ ja	adresse e-mail E-Mail-Adresse indirizzo e-mail emailadres _____
Résultats d'analyses par la poste? Ergebnisbericht per Post? Risultati delle analisi per posta? Resultatenoverzicht per post?	☐ oui ☐ ja ☐ si ☐ ja	
Langue désirée? F ☐	Gewünschte Sprache? D ☐	Lingua desiderata? I ☐ Gewenste taal? NL ☐

CARPEGEN GmbH, Mendelstraße 11, 48149 Münster, Germany



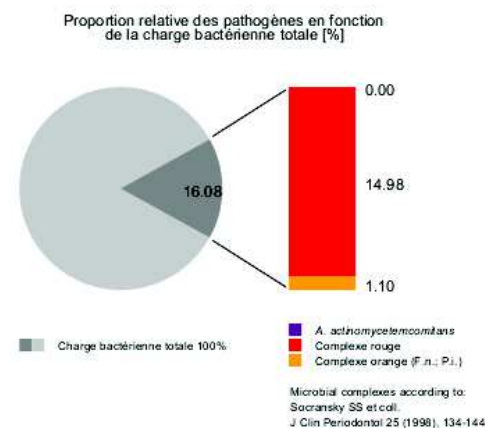
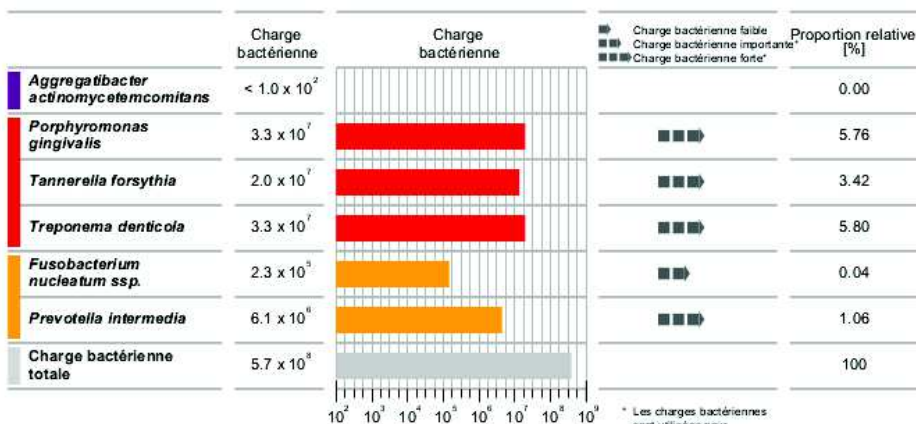
Annexe 1 : Bon de demande d'analyses Carpegen® Perio Diagnostics

Résultats d'analyses

Nom du patient: Marie, Christiane
 Date de naissance: 27.06.1958
 Sexe: masculin
 Date du prélèvement: 16.06.2016
 Coordonnées du praticien: Docteur Pierre SIMONIS
 Numéro de client: 15882

Prélèvement reçu le: 16.07.2016
 Numéro du prélèvement: 15882
 Date de l'analyse: 16.07.2016

Dent	Site	Profondeur de poche	BoP	Pus
16	mb		+	+
16	mp		+	+
26	mp		+	+



Dr. Antje Rötger
 Carpegen GmbH

CARPEGEN®
 Individual diagnostic solutions

Annexe 2 : Résultats d'analyse Carpegen® Perio Diagnostics

FOESSEL (Simon) - L'intérêt de l'association Métronidazole / Spiramycine pour le traitement des parodontites chroniques généralisées : étude clinique prospective non randomisée ouverte.

(Thèse : 3^{ème} cycle Sci. odontol. : Strasbourg : 2016 ; N°18).

N°43.22.16.18

Résumé :

Objectif : Évaluer l'impact clinique et microbiologique d'un protocole associant du Métronidazole et de la Spiramycine en adjonction du débridement mécanique dans le traitement de parodontites chroniques généralisées chez des patients touchés modérément d'une part et sévèrement d'autre part.

Méthodes : 94 patients traités entre 2012 et 2014 ont bénéficié d'un détartrage et surfaçage radiculaire complet en moins de 48h avec adjonction ou non de MTZ + SPI (250mg/1,5M UI deux fois par jour) pendant 14 jours. Les patients ont été suivis à 4 mois.

Résultats : On observe une amélioration des mesures cliniques et microbiologiques chez tous les patients. Les analyses statistiques ne nous permettent pas de démontrer l'avantage des antibiotiques sur les critères cliniques. En revanche, l'effet des antibiotiques sur la diminution de Porphyromonas Gingivalis (Pg), Treponema Denticola (Td) et Tannerella Forsythia (Tf) a été statistiquement démontré. On note cependant la faible susceptibilité du pathogène Prevotella Intermedia (Pi) au traitement à 4 mois.

Conclusion : Le protocole présenté dans cette étude semble donner des résultats microbiologiques encourageants et comparables à ceux d'autres études. Le bénéfice des antibiotiques sur l'état clinique n'a pas pu être démontré statistiquement malgré l'efficacité clinique apparente des traitements. De plus amples investigations seraient cependant nécessaires afin de montrer l'intérêt spécifique de l'association MTZ + SPI dans le succès thérapeutique.

Rubrique de classement : PARODONTOLOGIE

Mots clés : Parodontite chronique , Métronidazole, Spiramycine , Antibiothérapie, Étude prospective non randomisée

Me SH : Chronic periodontitis, Metronidazole, Spiramycin, Systemic antibiotics, Non-randomized prospective study

Jury :

Président : Professeur DAVIDEAU Jean-Luc

Assesseurs : Docteur FIORETTI Florence

Docteur HUCK Olivier

Docteur MATHIEU Anne

Membre invité : Docteur SIMONIS Pierre

Coordonnées de l'auteur :

Adresse postale :

S. FOESSEL

25 rue de la Haute Montée

67000 STRASBOURG

Adresse de messagerie : simonfoessel@gmail.com