

UNIVERSITE DE STRASBOURG

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2023

N° 46

**THESE**

Présentée pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire

le 05/07/2023

par

SAAD Pierre

Né le 9 septembre 1998 à STRASBOURG

**EVALUATION DE LA BALANCE BENEFICE/RISQUE DE LA PRESCRIPTION DES  
ANTIBIOTIQUES EN THERAPEUTIQUE INITIALE PARODONTALE : UNE  
RELECTURE AU VU DE DONNEES RECENTES**

Président : Professeur DAVIDEAU Jean-Luc

Assesseurs : Professeur JUNG Sophie

Docteur FERNANDEZ DE GRADO Gabriel

Docteur JOLIVET Guilhem



# FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE DE STRASBOURG

Doyen : Professeur Florent MEYER

Doyens honoraires : Professeur Maurice LEIZE  
Professeur Youssef HAIKEL  
Professeur Corinne TADDEI-GROSS

Professeurs émérites : Professeur Henri TENENBAUM  
Professeur Anne-Marie MUSSET

Responsable des Services Administratifs : Mme Marie-Renée MASSON

## Professeurs des Universités

Vincent BALL	Ingénierie Chimique, Energétique - Génie des Procédés
Agnès BLOCH-ZUPAN	Sciences Biologiques
François CLAUSS	Odontologie Pédiatrique
Jean-Luc DAVIDEAU	Parodontologie
Youssef HAÏKEL	Odontologie Conservatrice - Endodontie
Olivier HUCK	Parodontologie
Sophie JUNG	Sciences Biologiques
Marie-Cécile MANIERE	Odontologie Pédiatrique
Florent MEYER	Sciences Biologiques
Maryline MINOUX	Odontologie Conservatrice - Endodontie
Damien OFFNER	Prévention - Epidémiologie - Economie de la Santé - Odontologie Légale
Corinne TADDEI-GROSS	Prothèses
Béatrice WALTER	Prothèses
Matthieu SCHMITTBUHL	Sciences Anatomiques et Physiologiques, Occlusodontiques - Biomatériaux - Biophysique - Radiologie

*Délégation (Juin 2024)*

## Maîtres de Conférences

Youri ARNTZ	Biophysique moléculaire
Sophie BAHY-GROSS	Chirurgie Buccale - Pathologie et Thérapeutique - Anesthésiologie et Réanimation
Yves BOLENDER	Orthopédie Dento-Faciale
Fabien BORNERT	Chirurgie Buccale - Pathologie et Thérapeutique - Anesthésiologie et Réanimation

*Disponibilité (Nov. 2023)*

Claire EHLINGER	Odontologie Conservatrice - Endodontie
Olivier ETIENNE	Prothèses
Gabriel FERNANDEZ	Prévention - Epidémiologie - Economie de la Santé - Odontologie Légale
DE GRADO	
Florence FIORETTI	Odontologie Conservatrice - Endodontie
Catherine-Isabelle GROS	Sciences Anatomiques et Physiologiques - Biophysique - Radiologie
Nadia LADHARI	Sciences Anatomiques et Physiologiques, Occlusodontiques - Biomatériaux - Biophysique

*Disponibilité (Déc. 2023)*

Davide MANCINO	Odontologie Conservatrice - Endodontie
Catherine PETIT	Parodontologie
François REITZER	Odontologie Conservatrice - Endodontie
Martine SOELL	Parodontologie
Marion STRUB	Odontologie Pédiatrique
Xavier VAN BELLINGHEN	Prothèses
Delphine WAGNER	Orthopédie Dento-Faciale
Etienne WALTMANN	Prothèses

## **REMERCIEMENTS :**

A mon directeur de thèse et président de thèse,

**Monsieur le Professeur Jean-Luc DAVIDEAU**

*Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger cette thèse,*

*Veillez recevoir ici l'expression de mes plus sincères remerciements pour la confiance que vous avez placée en moi tout au long de ce travail. Ce fut pour moi une grande chance d'avoir pu profiter de votre expérience, de votre sympathie et de votre savoir encyclopédique.*

*Je tiens tout spécialement à vous remercier pour votre disponibilité, votre réactivité et de manière générale votre implication dans ce travail. Sans vos précieuses remarques, vos recommandations de lectures et les problématiques que vous me soumettiez les questions les plus intéressantes abordées dans ce travail seraient restées dans l'ombre.*

*Veillez accepter le témoignage de mon plus profond respect et de ma gratitude.*

*J'espère que le résultat final est à la hauteur de vos attentes et de votre investissement.*

A mon juge,

**Madame le Professeur Sophie JUNG**

*Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de siéger dans ce jury*

*Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements pour l'enseignement que vous nous avez dispensés tout au long de notre formation. Merci pour votre disponibilité, votre gentillesse et votre professionnalisme.*

*Soyez assuré de ma gratitude et de mon plus profond respect*

A mon juge,

**Monsieur le docteur Gabriel FERNANDEZ DE GRADO**

*Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de siéger dans ce jury,*

*Merci pour vos enseignements en clinique et à la facultés. Je tenais tout particulièrement à vous remercier pour votre encadrement au service des urgences odontologiques. Avec la bonne humeur, la motivation et le sens pédagogique qui est le vôtre vous avez pu me transmettre de nombreuses qualités cliniques et humaines qui me suivront tout le long de ma vie professionnelle.*

*Soyez assuré de ma gratitude et de mon plus profond respect*

A mon juge,

**Monsieur le docteur Guilhem JOLIVET**

*Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de siéger dans ce jury,*

*Merci pour vos enseignements théoriques et cliniques. J'ai eu la joie de pouvoir profiter de vos enseignements au service de parodontologie et je tenais tout spécialement à vous en remercier. Vos qualités personnelles et professionnelles ont participé à entretenir cette ambiance des plus agréables qui nous faisait toujours aller travailler dans le service de parodontologie avec un grand sourire.*

*Soyez assuré de ma gratitude et de mon plus profond respect*

**A Paul-Jacques et Zaneta mes parents,**

*Merci pour tout l'amour et le soutien que vous m'avez toujours témoigné. Si j'en suis là aujourd'hui c'est d'abord grâce à vous. Vous avez toujours été présent pour moi. Je suis si heureux d'être votre fils.*

**A Jean et Léon mes frères,**

*Merci d'avoir toujours été là pour moi, ce fut une joie immense de grandir à vos côtés et aujourd'hui je suis très fier de la force des liens qui nous unissent. Moi aussi je serais toujours là pour vous.*

**A ma fiancée Alexandra,**

*Merci à toi pour le bout de chemin que nous avons parcouru ensemble et pour toute la longue route sur laquelle nous allons encore pérégriner à deux. Tu fus un soutien inestimable tout au long de mes études. Je t'aime fort.*

**A toute ma famille,**

*Citer tout le monde prendrait malheureusement trop de place mais je vous porte tous dans mon cœur, tous les oncles, les tantes, les cousins, les cousines, les grands parents, les arrière oncles, arrière tantes et arrière grands-parents de France, de Pologne, du Liban ou d'ailleurs. Un merci tout particulier à mes grands-parents de France : Pierre et Dorota et de Pologne : Bogdan et Eva, nos « patriarches », sans qui nous ne serions pas là aujourd'hui. Et merci encore à mon grand-père d'avoir accepté de relire et de corriger ce travail.*

**A John, Olivia, Noé et Liam**

*Merci de m'avoir accueilli chez vous durant mon stage à Colmar. J'aurais pu vous citer dans le paragraphe juste au-dessus car vous faites partie de la famille.*

**A mes beaux-parents Gilbert et Sylvie et à toute ma belle-famille**

*Merci pour votre si chaleureux accueil parmi les vôtres. Les moments que nous avons passés ensemble furent toujours joyeux et généreux. Un grand merci.*

**A mes plus vieux amis, Édouard, Aurélien, Tanguy, Paul, Lucas, Daoud**

*J'ai du mal à m'imaginer la vie sans nos discussions, nos soirées et nos franches rigolades. Avoir pu conserver votre amitié au long de toutes ces années est pour moi un trésor inestimable. Nous aurons encore tant de beaux événements à fêter ! Merci pour tout.*

**Aux « camarades » Antonin, Matthieu, Brice, Clément, Alexandre, Jérémy**

*Mes années d'études n'auraient pas été les mêmes sans toutes ces aventures et ces projets que nous avons eu ensemble. Ces années ont forgé de solides liens d'amitiés entre nous. Les soirées que nous passons ensemble sont toujours inimitables et pleine d'une authentique fraternité, du fond du cœur je vous dis un immense merci.*

**A mes amis de paroisses plus ou moins lointaines, Mathias, Nicolas, Raphael, Théo, François, Alexis**

*Merci à vous pour tous les moments passés ensemble. Nos débats et discussions furent une véritable nourriture pour l'esprit. Votre amitié me grandit, merci.*

**A Adrien et Morgane**

*Notre rencontre en deuxième année a radicalement changé le visage de ces années d'étude. Sans votre présence, les heures de cours, les TP et la clinique auraient été si triste. De nos « Afterwork » à l'Académie de la Bière aux soirées raclettes merci pour tout. J'espère que bientôt, nous aurons à nouveau la joie de travailler ensemble.*

**A Georges, Rodolphe, Nina, Ben, Jérémy, Florent et à tous mes amis de la faculté**

*On ne peut pas résumer en quelques mots les multiples aventures que nous avons vécu ensemble. Ces heureuses histoires qui ont commencés à la faculté de chirurgie dentaire n'en sont qu'à leur début. Pour tout ce que nous avons vécu et vivrons, merci.*

**A madame le doyen honoraire Corinne Taddei-Gross**

*Je tenais tout spécialement à vous remercier pour la confiance et la sympathie que vous m'aviez accordée. Le long de mes multiples mandats à la faculté, votre dévouement et votre inépuisable énergie m'ont toujours laissé admiratif. Merci.*

**Aux dr Richard et Alexandre Saad ainsi qu'à toute leur équipe,**

*Merci de m'avoir accueilli dans votre cabinet si sympathique et si vivant pour mon stage actif. Ce fut un immense plaisir de pouvoir travailler avec vous, de pouvoir apprendre tant de chose sur mon métier mais aussi de pouvoir apprendre à vous connaître. Encore une fois merci.*

UNIVERSITE DE STRASBOURG

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2023

N° 46

**THESE**

Présentée pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire

le 05/07/2023

par

SAAD Pierre

Né le 9 septembre 1998 à STRASBOURG

**EVALUATION DE LA BALANCE BENEFICE/RISQUE DE LA PRESCRIPTION DES  
ANTIBIOTIQUES EN THERAPEUTIQUE INITIALE PARODONTALE : UNE  
RELECTURE AU VU DE DONNEES RECENTES**

Président : Professeur DAVIDEAU Jean-Luc

Assesseurs : Professeur JUNG Sophie

Docteur FERNANDEZ DE GRADO Gabriel

Docteur JOLIVET Guilhem

## Table des matières

<b>1</b>	<b>PRÉAMBULE :</b> .....	<b>11</b>
<b>2</b>	<b>ÉTAT DES LIEUX :</b> .....	<b>13</b>
<b>2.1</b>	<b>Historique de l'utilisation des antibiotiques en parodontologie</b> .....	<b>13</b>
2.1.1	Les tout « débuts » .....	13
2.1.2	L'état des connaissances au début des années 80 .....	13
2.1.3	État des lieux/prescriptions à la fin des années 80 .....	14
2.1.4	L'état des connaissances dans les années 2000 .....	15
<b>2.2</b>	<b>Recommandations actuelles institutionnelles et professionnelles sur l'antibiothérapie curative</b> .....	<b>17</b>
2.2.1	Recommandations de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) de 2011 .....	17
2.2.2	Autres recommandations actuelles .....	19
2.2.2.1	Rapport d'évaluation technologique de la HAS de 2018 sur le détartrage surfaçage radiculaire .....	19
2.2.2.2	L'avis des sociétés professionnelles de parodontologie .....	20
<b>2.3</b>	<b>Etat des lieux du mode de prescription des antibiotiques ; connaissances, attitudes et comportements des chirurgiens- dentistes</b> .....	<b>22</b>
2.3.1	Prescriptions d'antibiotiques des chirurgiens-dentistes en général.....	22
2.3.2	Évolution de la prescription des chirurgiens-dentistes .....	24
2.3.3	Prescriptions d'antibiotiques des chirurgiens-dentistes en France .....	26
2.3.3.1	Prescription des antibiotiques par les chirurgiens-dentistes en France en parodontologie .....	26
<b>2.4</b>	<b>Emergence de La notion de balance bénéfique/risque et l'évolution des indications</b> .....	<b>31</b>
<b>3</b>	<b>BENEFICE THERAPEUTIQUE DE L'ASSOCIATION AMX-MTZ</b> .....	<b>32</b>
<b>3.1</b>	<b>Critère d'évaluation des résultats et du bénéfice des traitements parodontaux</b> .....	<b>32</b>
3.1.1	Les Principaux critères d'évaluation clinique des résultats des traitements parodontaux .....	32
3.1.1.1	Evaluation de l'évolution de la destruction parodontale/sévérité des parodontites .....	33
3.1.1.2	Evaluation de l'évolution de l'inflammation .....	34
3.1.1.3	Evaluation de l'évolution de l'infection .....	35
3.1.1.4	Evaluation de l'évolution des facteurs de risque .....	36
3.1.2	Utilisation des différents paramètres.....	36
3.1.2.1	Choix de seuils diagnostiques, définition du succès thérapeutique .....	36
3.1.2.2	Définition de la progressivité des maladies parodontales .....	38
3.1.2.3	Efficacité ressentie des traitements et choix thérapeutiques.....	38
<b>3.2</b>	<b>Effets Bénéfiques de l'association AMX-MTZ lors de la thérapeutique initiale non-chirurgicale</b> .....	<b>40</b>
3.2.1	Efficacité sur les biofilms sous-gingivaux.....	41
3.2.2	Efficacité clinique des traitements antibiotiques : études cliniques .....	41
3.2.2.1	Méta-Analyse de Teughels et al. (2020).....	41
3.2.2.2	Comparaisons avec d'autres méta-analyses récentes : Khattri et al. 2020, Sgolastra et al. 2020 .....	44
3.2.2.3	Intérêts de l'analyse d'études cliniques en complément des méta-analyses .....	47
3.2.2.4	Etude de Borges et al. (2017), impact clinique des différentes posologies (74) .....	49
3.2.2.5	Etude de Miranda et al. (2014), impact du diabète (75).....	53
3.2.2.6	Étude de Theodoro et al. (2018) : Impact du tabac (76) .....	56
3.2.2.7	Étude de Feres et al. (2012) : Analyse du risque patient (77) .....	59
<b>3.3</b>	<b>Efficacité clinique des traitements antibiotiques en pratique quotidienne</b> .....	<b>64</b>

3.3.1	Exemples d'indications et de résultats en pratique clinique libérale et hospitalière habituelles .	64
3.3.2	Effet de la combinaison AMX-MTZ en thérapeutique initiale non chirurgicale à 4 mois .....	64
3.3.3	Mode de prescription et résultats des traitements antibiotiques à court et long terme.....	68
<b>3.4</b>	<b>Comparaison avec d'autres thérapeutiques anti-microbiennes.....</b>	<b>70</b>
3.4.1	Prescription de bains de bouche à la chlorhexidine : .....	70
3.4.2	Thérapie photodynamique : .....	71
<b>4</b>	<b>RISQUE DES ANTIBIOTIQUES.....</b>	<b>72</b>
<b>4.1</b>	<b>Les effets secondaires des antibiotiques .....</b>	<b>72</b>
4.1.1	Définitions .....	72
4.1.2	Effets secondaires de l'AMX et du MTZ.....	72
4.1.2.1	Effets secondaires possible de l'AMX.....	72
4.1.2.2	Effets secondaires possibles du MTZ .....	73
4.1.2.3	Cause des effets secondaires : .....	73
4.1.3	Prévalence des effets secondaires en général dans le domaine parodontal (tableau, Khattri...) .	74
4.1.3.1	Résultats des Méta-Analyses : .....	74
4.1.3.2	Analyse des études : .....	75
4.1.3.3	Analyse des résultats du tableau .....	76
4.1.4	Facteurs de risque et prévention des effets secondaires : .....	78
4.1.4.1	Alcool : .....	78
4.1.4.2	Diabète : .....	79
4.1.4.3	Genre : .....	79
4.1.4.4	Autres : .....	79
4.1.5	Conséquences des effets secondaires .....	79
4.1.6	Conclusion : .....	80
<b>4.2</b>	<b>L'antibiorésistance bactérienne : .....</b>	<b>81</b>
4.2.1	Définitions .....	81
4.2.2	Caractérisation .....	82
4.2.2.1	Au niveau international : .....	82
4.2.2.2	Au niveau national : .....	84
4.2.2.3	En parodontologie : .....	84
4.2.3	Cause des antibiorésistances.....	86
4.2.3.1	Au niveau national et international : .....	86
4.2.3.2	En parodontologie.....	87
4.2.4	Prévalence des antibiorésistances bactériennes.....	92
4.2.4.1	Au niveau national : .....	92
4.2.4.2	En parodontologie : .....	94
4.2.5	Conséquence des antibiorésistances bactériennes.....	98
4.2.5.1	Au niveau national et international : .....	98
4.2.5.2	En parodontologie.....	99
<b>5</b>	<b>GESTION DE LA BALANCE BENEFICE/RISQUE EN PRATIQUE QUOTIDIENNE : .....</b>	<b>100</b>
<b>5.1</b>	<b>Gestion de la prescription des antibiotiques .....</b>	<b>100</b>
5.1.1	Limiter la consommation d'antibiotique au travers de recommandations basées sur la preuve	100
5.1.2	Améliorer l'information des praticiens et des patients.....	100
5.1.3	Améliorer la compliance, l'observance des patients : .....	101
<b>5.2</b>	<b>Prévenir les effets secondaires .....</b>	<b>102</b>
5.2.1	Identifier les patients à risque : .....	102
5.2.2	Réaction allergique : .....	102
5.2.3	Conditions de prises : .....	102
5.2.4	Prescription de probiotique : .....	102
<b>5.3</b>	<b>Sélections des indications .....</b>	<b>104</b>
5.3.1	Étude d'Eickholz et al.....	104
5.3.2	Étude de Pretzl et al. ....	107

5.3.3	Comparaison entre indications et résultats à l'aide des tableaux 001 à 004 : .....	108
5.3.4	Limites des études de Pretzl et al. (2019) et Eickholz et al. (2019) .....	109
<b>5.4</b>	<b>Conclusion : .....</b>	<b>110</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSION : .....</b>	<b>111</b>
	<b>Références bibliographiques : .....</b>	<b>114</b>

## **Liste des Figures :**

Figure 001 : Les indications de l'antibiothérapie curative dans le traitement des maladies parodontales selon l'AFSSAPS :

Figure 002 : La posologie quotidienne établie pour un adulte pour l'antibiothérapie curative dans le traitement des maladies parodontales selon l'AFSSAPS

Figure 003 : Indication des antibiotiques par les praticiens

Figure 004 : Source d'information et attitude des praticiens

Figure 005 : Évolution de la prescription d'antibiotique par les médecins et les chirurgiens-dentistes

Figure 006 : Fréquence de prescription des antibiotiques par les chirurgiens-dentistes français en fonction des maladies parodontales

Figure 007 : Fréquence de prescription des différents antibiotiques en monothérapie par les chirurgiens-dentistes français

Figure 008 : Fréquence de prescription des différents antibiotiques en bithérapie par les chirurgiens-dentistes français

Figure 009 : Classification des maladies parodontales de 2018

Figure 010 : Forest plot du gain moyen de PPP à 12 mois pour tous les types de parodontite après prescription d'AMX-MTZ d'après Teughels et al. 2020

Figure 011 : Forest plot du nombre moyen de sites passant d'une PP 4 mm à une PP 3mm (fermeture de PP) après 12 mois pour tout type de parodontite d'après Teughels et al. 2020

Figure 012 : Forest plot du gain moyen de PPP à 12 mois pour tous les types de parodontite après prescription d'AMX-MTZ d'après Khattri et al. 2020

Figure 013 : Forest plot du nombre moyen de site passant d'une PP 4 mm à une PP 3mm (fermeture de PP) après 12 mois pour tout type de parodontite d'après Khattri et al. 2020

Figure 014 : Nombre moyen de site avec des PP  $\geq$  à 5 mm, des PP  $\geq$  à 6 mm, des PP  $\geq$  à 7 mm en fonction de la posologie

Figure 015 : Fréquence des effets secondaires de l'AMX-MTZ par rapport à un groupe contrôle selon Retamal valdes et al. 2020

Figure 016 : Évolution de pourcentage de bactéries résistantes à l'AMX ou au MTZ présentes dans la plaque dentaire après prescription d'une antibiothérapie

Figure 017 : Évolution de pourcentage de bactéries résistantes à l'AMX ou au MTZ présentes dans la salive après prescription d'une antibiothérapie

Figure 018 : Comparaison de la consommation moyenne d'antibiotique en France (Orange) et en Europe (bleu) entre 2000 et 2016

Figure 019 : Résultats de Jepsen et al. 2020

Figure 020 : Influence de l'âge initial des patients sur la différence entre la proportion de site présentant une nouvelle perte de NA  $\geq$  1,3 mm avec ou sans antibiotique

Figure 021 : Influence du nombre initial de PP  $\geq$  5mm sur la différence entre la proportion de site présentant une nouvelle perte de NA  $\geq$  1,3 mm avec ou sans antibiotique

Figure 022 : Influence combinée de l'âge des patients et du nombre initial de PP  $\geq$  5mm sur la différence entre la proportion de site présentant une nouvelle perte de NA  $\geq$  1,3 mm avec ou sans antibiotique

Figure 023 : Sélection des patients pouvant profiter d'une thérapeutique antibiotique selon Pretzl et al. 2019

### **Liste des tableaux :**

Tableau 001 Borges et al. (2017), Journal of Clinical Periodontology, Brésil, Choix de la Posologie

Tableau 002: Miranda et al. (2014) Journal of Clinical Periodontology Brésil, Patients diabétiques

Tableau 003 : Theodoro et al. (2018), Photodiagnosis Photodyn Ther, Brésil, Patients fumeurs

Tableau 004: Feres et al. (2012), Journal of Clinical Periodontology, Brésil, Analyses du risque par patient

Tableau 005: Mesure du risque

Tableau 006 : Caractéristiques cliniques et microbiologiques avant et après traitement

Tableau 007 : Répartition et évolution des scores de risque PRA avant et après traitement

Tableau 008 ; Fréquence des effets secondaires

## **Liste des abréviations :**

PP = poches parodontales

PPP = profondeur de poches parodontales

AMX = Amoxicilline

MTZ = Métronidazole

NA = Niveau d'attache clinique

BOP = Indice de saignement au sondage (Bleeding on Probing)

PRA = Periodontal Risk Assessment

EFP = Fédération Européenne de Parodontologie

DSR = Détartrage surfaçage radiculaire

HAS = Haute Autorité de la Santé

A. a = l'Aggregatibacter actinomycetemcomitans

P. g = Porphyromonas gingivalis

AMX-MTZ = amoxicilline-métronidazole

SFP = Société Française de Parodontologie

AFSSAPS = l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

ADA = American Dental Association

SDCEP = Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme

SFPIO = Société Française de Parodontologie et d'Implantologie

CNEP = Collège national des enseignants en parodontologie

OMS = Organisation Mondiale de la Santé

AAP = Association américaine de parodontologie

DDD = Defined Daily Dose

EI = Endocardite Infectieuse

ATP = Thérapeutique parodontal active

SPT = thérapeutique parodontale de maintenance

CHX = Chlorhexidine

AAD = Diarrhée Associées aux antibiotiques

C.d = Clostridium difficile

MDR = Bactéries multi-résistantes

C3G = Céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération

OR = Odds Ratio

SN = Stratégie Nationale

PROPIAS = programme national d'actions pour la prévention des infections associées aux soins

SAM = ampicilline/sulbactame ,

AMC = amoxicilline/acide clavulanique

DO = doxycycline

CIP = ciprofloxacine

DA = clindamycine

AZM = azithromycine

MIC = Minimum Inhibitory Concentration

## **1 PRÉAMBULE :**

Les maladies parodontales sont des maladies inflammatoires d'origine infectieuse dont le principal facteur étiologique est l'accumulation de plaque dentaire auquel peuvent s'ajouter plusieurs facteurs étiologiques locaux (facteurs de rétention de plaques dentaires, malposition dentaire, anatomie dentaire défavorable, etc...). On peut distinguer deux principales formes cliniques de ces maladies : la gingivite qui se définit comme une atteinte réversible des tissus parodontaux superficiels avec des formes rares aiguës sévères comme la gingivite ulcéro-nécrotique, et la parodontite qui se caractérise par une atteinte irréversible des tissus parodontaux profonds se manifestant entre autres par la formation de poches parodontales (PP) (1). Il y a différents types de parodontites caractérisées par leurs différentes pathogénies, une réponse de l'hôte modifiée, la présence de bactéries spécifiques, et par leur morbidité, précocité, rapidité, distribution et sévérité des destructions tissulaires. Différentes classifications des parodontites se sont succédées depuis les années 50s, en se basant surtout sur des critères descriptifs (âge du patient), (années 70s), puis étiologiques (2), et au final en 2017 plus sur des critères thérapeutiques (3). La classification de 1999 est encore largement utilisée dans les études et recommandations, elle identifie principalement les parodontites agressives, précoces et à évolution rapide associée à des fortes pertes dentaires, et les parodontites chroniques, plus tardives et à évolution lente associée à des pertes dentaires modérées (4).

Les parodontites ont une prévalence de près de 60% (5), les formes agressives autour de 4%, et dans leur ensemble les maladies parodontales sont responsables de près de 40% des pertes dentaires (6). Ces pathologies impactent fortement la qualité de vie des malades (7) et ont d'importantes conséquences économiques. De plus l'impact de ces pathologies sur la santé générale du patient et leurs interactions avec d'autres pathologies systémiques tel que le diabète (8) ou l'hypertension artérielle (9) sont reconnus. La prise en charge des maladies parodontales est donc un enjeu important de santé publique (1).

Le traitement parodontal comprend une phase initiale/soins primaires et repose sur la gestion de l'infection parodontale et des autres facteurs de risques pour obtenir un assainissement des tissus parodontaux stable et durable dans le temps. Cet assainissement se caractérise cliniquement par l'absence de poches parodontales

(PP) > 4mm et saignant au sondage ou de PP > 5mm selon les recommandations de la Fédération Européenne de Parodontologie (EFP). Cette phase, dont la durée est très variable, est suivie par une phase de maintenance. Sur le long terme, la réussite du traitement se caractérise aussi bien sûr par une réduction des pertes dentaires (10). Le traitement initial de ces parodontites repose en premier sur une prise en charge non chirurgicale via la réalisation d'un détartrage et surfaçage radiculaire (DSR) associé à une gestion des facteurs de risque locaux et à une éducation du patient à l'hygiène bucco-dentaire comme précisé dans les dernières recommandations de la Haute Autorité de Santé en France (11). Cependant ce traitement initial se révèle souvent insuffisant pour obtenir un assainissement complet et durable (12–14).

Par exemple, des études récentes ont montré que près de 80 % des patients présentant encore une PP > 5 mm entre 6 et 12 mois après traitement initial en particulier des formes sévères, PP dont on sait que leur persistance est gage de récurrences et de pertes dentaires augmentées à long terme (15). Cette persistance de PP > 5 mm est à mettre au compte de la non-élimination ou contrôle insuffisant de l'infection parodontale, en particulier des pathogènes les plus agressifs (16) et à la présence/persistance de facteurs de risque locaux ou systémiques (17,18). La prise en charge de ces patients nécessite donc la réalisation de traitements complémentaires pour permettre un meilleur assainissement dont notamment la chirurgie parodontale pour le traitement des PP profondes résiduelles (10,19). Outre le fait que ces actes chirurgicaux n'ont pas à long terme montré plus d'efficacité que les traitements non chirurgicaux (20), ils restent plus invasifs et coûteux pour le patient et nécessitent de la part du praticien des compétences particulières (21). Afin de pouvoir proposer au plus grand nombre de patients les soins parodontaux dont ils ont besoin, le développement de thérapeutiques anti-infectieuses complémentaires reste d'actualité dont l'antibiothérapie curative (10).

Afin d'évaluer au mieux l'intérêt de l'antibiothérapie curative nous allons commencer par établir un état des lieux des pratiques et des recommandations vis-à-vis de la prescription des antibiotiques en parodontologie. Cet état des lieux nous permettra de mettre en avant l'intérêt de la notion de balance bénéfique/ risque pour évaluer l'intérêt de la prescription d'antibiotiques. Nous allons dans un second temps caractériser le bénéfice et le risque de ce traitement avant de montrer comment les éléments précédemment analysés peuvent être intégrés dans une pratique quotidienne.

## 2 ÉTAT DES LIEUX :

### 2.1 Historique de l'utilisation des antibiotiques en parodontologie

#### 2.1.1 Les tout « débuts »

Dès la fin du XIXème siècle, des antiseptiques ont été proposés pour le traitement des maladies parodontales. On pourra citer comme exemple la Listerine® qui fut développée par Lawrence et Lambert dès 1895.

La découverte des agents antibactériens que Selman Waksman nommera antibiotique en 1938 est une des avancées médicales majeures du XXème siècle. Cette découverte aura des conséquences sur le traitement des maladies parodontales. En effet, on sait depuis le milieu du XXème siècle que les parodontites sont des maladies infectieuses, même si les controverses quant aux modes d'infection (théorie non-spécifique de la plaque (22) et/ou spécifique (23) et à l'écologie des biofilms demeurent encore d'actualité. Il est donc rapidement paru intéressant aux parodontologistes d'exploiter le potentiel antibactérien des antibiotiques prescrits par voie générale puis locale pour le traitement des maladies parodontales (17,18).

Les traitements antibiotiques s'accompagnent cependant d'effets secondaires tels que des allergies, intolérances, et interactions médicamenteuses, plus ou moins marquées en fonction des molécules et posologies. De plus avec l'utilisation croissante des antibiotiques, les résistances bactériennes ont augmenté devenant un problème de santé publique mondial. Ces effets négatifs ont amené les parodontologistes à chercher à identifier les formes cliniques de maladies parodontales pour lesquelles le traitement antibiotique serait le plus bénéfique (18,24).

#### 2.1.2 L'état des connaissances au début des années 80

La gingivite ulcéro-nécrotique fut la première forme clinique de maladie parodontale pour laquelle l'usage des antibiotiques (pénicilline) fut étudié (25), mais l'intérêt pour l'utilisation des antibiotiques en parodontologie se développe surtout durant les années 80.

En 1980 en France, Saffar et al. recommandent l'usage des antibiotiques pour le traitement d'urgence des gingivites ulcéro-nécrotiques mais aussi pour le traitement d'urgence de certains abcès parodontaux en fonction du patient, de l'intensité des signes de l'infection et de l'extension possible de l'infection (26). D'autres auteurs comme Prichard cité par Saffar (26), conseillent l'usage d'une antibiothérapie prolongée en cas de greffes osseuses. Il s'agit donc plus d'un traitement symptomatique de manifestations infectieuses aiguës pour accélérer la résolution de la maladie ou d'un traitement préventif contre d'éventuelles complications infectieuses de traitements chirurgicaux.

Suite aux travaux de Socransky (1977) sur le rôle spécifique pathogénique des bactéries à gram négatifs dans l'étiologie des maladies parodontales, la logique d'un traitement anti-infectieux plus spécifiquement actif sur ces pathogènes s'est mis en place (27). Plusieurs études ont été effectuées à la fin des années 70s (28,29) mais leurs résultats ne sont cependant pas jugés suffisants par Saffar et al. (1980) pour recommander l'utilisation des antibiotiques dans le traitement des maladies parodontales. En effet de nombreux points d'incertitude subsistent dans ces études : le choix de l'agent antimicrobien, sa posologie, la pérennité des observations dans le temps, la question de l'apparition des résistances (26).

D'autres études comme celles de Slots et al. (1979) recommandaient la prescription d'antibiotiques (la tétracycline) pour les maladies parodontales réfractaires au traitement initial (30). Par exemple, dans les années 80, le rôle prépondérant d'un pathogène, l'*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A.a*) a été mis en évidence dans le développement de certaines formes de maladies parodontales précoces et sévères telles que les parodontites juvéniles localisées. Ces parodontites répondaient très mal aux traitements non-chirurgicaux et chirurgicaux. L'utilisation de l'association amoxicilline-métronidazole (AMX-MTZ) a permis d'améliorer fortement les différents paramètres bactériologiques et cliniques à court et à long termes des patients présentant ce type de pathologie (31) montrant par cela que l'approche anti-infectieuse purement mécanique s'appuyant sur la réponse de défense de l'hôte n'était pas toujours suffisante.

### 2.1.3 État des lieux/précriptions à la fin des années 80

L'enquête réalisée en 1987 par Bourguin et al. permet d'évaluer la prescription des antibiotiques en France par les membres de la Société Française de Parodontologie(SFP) (32). Les praticiens prescrivent principalement des antibiotiques pour le traitement des gingivites ulcéro-nécrotiques (89%), des abcès parodontaux (70%) et des parodontites réfractaires au traitement parodontal comme les parodontites aiguës juvéniles (71%) ce qui correspond aux indications déjà dégagées par Saffar et al. (1980)(26). Cependant contrairement aux recommandations de Saffar et al. de 1980, on voit que 49% des praticiens prescrivent des antibiotiques lors de la phase de traitement chirurgicale, avant, après et pendant l'intervention (40%) en ayant à l'esprit principalement les problèmes généraux de chaque patient, le confort post-opératoire des patients ainsi que des préoccupations d'ordre médico-légal. Les praticiens qui ne prescrivent pas d'antibiotiques invoquent quant à eux la crainte de réactions allergiques, de développement de résistance, l'efficacité des traitements locaux, et le manque d'intérêt des antibiotiques (32).

Les molécules/posologies utilisées, sont assez variables et leur choix est fortement influencé par les données anglo-saxonnes. La tétracycline est la molécule la plus prescrite pour le traitement des parodontites aiguës juvéniles (41%) (32). Pour les posologies, en général les doses sont assez faibles par rapport aux prescriptions faites en médecine, par exemple pour l'association AMX-MTZ, 3 x 250 mg de MTZ + 3 x 375 mg d'AMX (31). Cette diversité reflète celle des opinions, et semble liée au manque de recul clinique et à la méconnaissance des mécanismes biologiques impliqués (33).

#### 2.1.4 L'état des connaissances dans les années 2000

Dans les années 2000, la problématique de l'approche antibiotiques a globalement peu évolué (18,34). Cependant, le choix des molécules à prescrire s'est modifié. Devant la progression des résistances développées suite à l'usage de la tétracycline aux Etats Unis dans les années 80s, Walker et Karpinia (34) recommandent la prescription de l'association AMX-MTZ. Les indications restent à peu près similaires, même si le nom des pathologies change (la parodontite aiguë juvénile devenue la parodontite agressive dans la classification d'Armitage de 1999). Cependant, l'évolution des connaissances sur la microbiologie parodontale, l'évolution des

techniques diagnostiques de tests bactériens, et la mise au point de traitements antibiotiques topiques laissaient espérer une meilleure identification des patients cibles et des indications des antibiotiques (18).

***Historique de l'utilisation des antibiotiques en parodontologie, ce qu'il faut retenir :***

- *L'utilisation des traitements antibiotiques curatifs pour le traitement des parodontites date des années 80s*
- *Ils étaient principalement indiqués pour les formes de maladies parodontales aiguës, sévères/précoces et/ou réfractaires au traitement initial*
- *Pour les autres formes de maladies parodontales, les indications faisaient débat.*
- *L'évolution des connaissances microbiologiques/cliniques, l'évolution des techniques, l'augmentation des résistances à la tétracycline suite à son utilisation fréquente ont motivé la recommandation de l'utilisation de l'AMX-MTZ dès le début des années 2000.*

## 2.2 Recommandations actuelles institutionnelles et professionnelles sur l'antibiothérapie curative

### 2.2.1 Recommandations de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) de 2011

Les dernières recommandations institutionnelles françaises parues à propos de l'usage des antibiotiques en odontologie sont celles publiées par l'AFSSAPS en 2011 « Prescription des antibiotiques en pratiques bucco-dentaire » (35). Ce type de recommandations (AFSSAPS, HAS), se base sur des preuves scientifiques avec différents grades A, B, et C, et/ou à défaut de preuves scientifiques suffisantes sur des avis d'experts/professionnels (36).

Concernant l'odontologie, ces recommandations sont majoritairement établies par « Accord professionnel » en raison de la « *faiblesse du nombre d'études ayant un niveau de preuve selon les standards actuels de l'évaluation scientifique* ». L'AFSSAPS distingue trois types de populations différentes : les patients de la population générale, les patients immunodéprimés et les patients à haut risque d'endocardite infectieuse.

En parodontologie l'usage des antibiotiques par voie systémique peut être recommandé dans certaines situations cliniques (Figure 001). Les recommandations de Grade A les plus fortes et basées sur des preuves établies, concernent à la fois certaines indications : l'antibiothérapie comme thérapie complémentaire pour les parodontites agressives, mais aussi des contre-indications : l'antibiothérapie prescrite seule.

Les antibiothérapies curatives systémiques dans la population générale dans le traitement des formes chroniques ne sont pas recommandées (Accord professionnel) comme les antibiothérapies locales (Accord professionnel). Concernant le choix des molécules antibiotiques et des posologies recommandées (Figure 002), les recommandations sont basées sur un accord d'expert sans réelle définition d'un niveau de preuve. Elles privilégient l'association AMX-MTZ dans le traitement des parodontites. Il est intéressant de noter qu'en comparaison aussi bien pour les indications que pour le choix des molécules/posologies antibiotiques en prophylaxie chez les patients à haut risque d'endocardite on reste en Grade B et non en Grade A.

Globalement, quel que soit le niveau de preuve les auteurs insistent sur le fait que les antibiotiques doivent être prescrits de manière « *parcimonieuse et rationnelle* » en fonction de l'évaluation de la balance bénéfique/risque (35). Cependant, même s'il est clair que ces recommandations tentent d'évaluer scientifiquement le bénéfice ou non des traitements antibiotiques curatifs au regard de la morbidité des pathologies concernées, elles n'ont pas pour but d'évaluer le lien de cause à effet entre la prescription d'antibiotique en odontologie et l'incidence des résistances bactériennes et leurs morbidités.

Figure 001 : Les indications de l'antibiothérapie curative dans le traitement des maladies parodontales selon l'AFSSAPS (35) :

**Tableau 9 : Antibiothérapie curative dans le traitement des maladies parodontales**

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				
<b>Parodontites (débridement mécanique) :</b>				
Chronique	-	-	-	
Agressive localisée	R	R	R	III ou IV
Agressive généralisée	R <sub>A</sub>	R	R	IV
« Réfractaire au traitement »	R	R	R	*
<b>Maladies parodontales nécrosantes</b>	R	R	R	II
Parodontites (traitement chirurgical)	-	-	SO	
Abcès parodontal	-	R	R	I
Lésion combinée endo-parodontale	-	-	SO <sup>†</sup>	
<b>Infection locale relative aux protocoles de régénération parodontale</b>	- ‡	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.

Figure 002 : La posologie quotidienne établie pour un adulte pour l'antibiothérapie curative dans le traitement des maladies parodontales selon l'AFSSAPS (35) :

**Tableau 12 : Schémas d'administration préconisés chez l'adulte (posologies quotidiennes établies pour un adulte à la fonction rénale normale)**

Renvoi vers tableaux 8 à 11	Traitement de première intention	Traitement de deuxième intention
I cas général	<ul style="list-style-type: none"> <li>• amoxicilline: 2 g/j en 2 prises</li> <li>• azithromycine: 500 mg/j en 1 prise*</li> <li>• clarithromycine: 1 000 mg/j en 2 prises</li> <li>• spiramycine: 9 MUI/j en 3 prises</li> <li>• clindamycine: 1 200 mg/j en 2 prises</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• amoxicilline-acide clavulanique (rapport 8/1): 2 g/jour en deux prises à 3 g/jour en trois prises (dose exprimée en amoxicilline)</li> <li>• amoxicilline: 2 g/jour en deux prises et métronidazole: 1 500 mg/jour en deux ou trois prises</li> <li>• métronidazole: 1 500 mg/jour en deux ou trois prises et azithromycine: 500 mg/jour en une prise* ou clarithromycine: 1 000 mg/jour en deux prises ou spiramycine: 9 MUI/jour en trois prises</li> </ul>
II maladies parodontales nécrosantes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• métronidazole: 1 500 mg/jour en deux ou trois prises</li> </ul>	
III parodontite agressive localisée	<ul style="list-style-type: none"> <li>• doxycycline: 200 mg/jour en une prise<sup>†</sup></li> </ul>	
IV parodontite agressive localisée ou généralisée	<ul style="list-style-type: none"> <li>• amoxicilline: 1,5 g/jour en trois prises ou 2 g/jour en deux prises</li> <li>et métronidazole: 1 500 mg/jour en deux ou trois prises</li> <li>en cas d'allergie aux pénicillines:</li> <li>• métronidazole: 1 500 mg/jour en deux ou trois prises</li> </ul>	
V sinusite maxillaire aiguë d'origine dentaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>• amoxicilline-acide clavulanique (rapport 8/1): 2 g/jour en deux prises à 3 g/jour en trois prises (dose exprimée en amoxicilline)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pristinamycine: 2 g/jour en deux prises</li> </ul>

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.

## 2.2.2 Autres recommandations actuelles

### 2.2.2.1 *Rapport d'évaluation technologique de la HAS de 2018 sur le détartrage surfaçage radiculaire*

La HAS a publié en 2018 un rapport d'évaluation technologique sur le détartrage surfaçage radiculaire dans lequel la question de l'apport des antibiotiques en complément du DSR est évoqué (11). L'objectif de la HAS est « *d'analyser les nouvelles données de la littérature synthétique publiées depuis 2011 concernant l'utilisation d'antibiotiques par voie orale en association avec un DSR dans le traitement des parodontites.* » afin de pouvoir tenir à jour ces recommandations. La HAS va s'employer à synthétiser huit méta-analyses ainsi que les recommandations de l'American Dental Association (ADA) publiée en 2015 et celle de la Scottish Dental Clinical Effectiveness Program (SDCEP) publiée en 2014. Les méta-analyses

montrent une amélioration plus marquée pour les PP les plus profondes. La molécule associée aux meilleurs résultats est l'association AMX-MTZ. L'ADA et la SDCEP s'accordent pour recommander la prescription des antibiotiques dans le cas des formes agressives. L'ADA recommande l'utilisation des antibiotiques dans les formes chroniques modérés à sévères (avec un niveau de recommandation faible) mais invite cependant à toujours prendre la décision d'une telle prescription en gardant à l'esprit le rapport bénéfice/risque. La SDCEP ne recommande pas la prescription d'antibiotique pour le traitement des formes chroniques au regard de la proportion importante de patients présentant ces pathologies dans la population générale. Pour les formes sévères et complexes elle admet un usage raisonné des antibiotiques mais elle recommande d'adresser le patient présentant de telles formes cliniques à un spécialiste.

#### *2.2.2.2 L'avis des sociétés professionnelles de parodontologie*

La société Française de Parodontologie et d'Implantologie Orale (SFPIO) et le Collège National des Enseignants en Parodontologie (CNEP) s'accordent sur la prescription des antibiotiques pour le cas des formes agressives. La SFPIO et le CNEP précisent que l'antibiothérapie systémique peut aussi être utilisée dans les cas des parodontites sévères avec PP profondes ou actives et de lésions complexes mais plaident pour une prescription raisonnée.

Les recommandations récentes de l'association américaine de parodontologie (AAP) (18), l'ADA et de l'EFPP (10) sont globalement similaires aux recommandations françaises, ce qui, somme toute, semble logique puisque les recommandations françaises sont basées essentiellement sur les études étrangères, du fait de l'absence de recherche clinique sur ce sujet en France. Cependant, la définition des pathologies parodontales cibles, les modes d'applications et le choix des molécules sont à la fois différentes et plus ouvertes que dans les recommandations françaises, en particulier du fait du changement de la classification des maladies parodontales en 2018 (10). Dans tous les cas, les recommandations insistent sur le potentiel impact des prescriptions sur les effets secondaires et surtout les résistances bactériennes.

### **Recommandations actuelles, ce qu'il faut retenir :**

- *Les recommandations institutionnelles (AFSSAPS, HAS) et des sociétés professionnelles françaises (SFPIO, CNEP) sont globalement en accord entre elles*
- *Les indications se basent essentiellement sur les classifications des maladies parodontales de 1999.*
- *Elles recommandent l'antibiothérapie curative que pour certaines formes de parodontite (agressive) avec un haut niveau de preuve scientifique*
- *Elles privilégient l'association AMX-MTZ par voie systémique*
- *Elles ne recommandent pas l'antibiothérapie curative pour les formes chroniques en se basant sur des avis d'expert/professionnels*
- *Sur ce thème, elles raisonnent soit en terme de santé publique (AFSSAPS) soit en terme de santé du patient (HAS)*
- *Au niveau international, la définition des pathologies cibles et des modalités antibiotiques est beaucoup plus ouverte voire moins précise pour les formes chroniques*
- *Ces sociétés placent le praticien au centre de la décision et plaident pour une approche raisonnée des antibiotiques basée sur l'évaluation du rapport bénéfice/risque pour chaque patient...*
- *Elles insistent donc plus sur la formation du praticien qui doit avoir les moyens de faire ces choix*

### 2.3 Etat des lieux du mode de prescription des antibiotiques ; connaissances, attitudes et comportements des chirurgiens- dentistes

Différentes études récentes ont été menées afin d'évaluer les habitudes de prescriptions des antibiotiques par les chirurgiens-dentistes que ce soit à un niveau international (37) ou à un niveau national (38,39). Certaines de ces études se sont plus spécifiquement intéressées à la question des habitudes de prescription en parodontologie (40). Ces études utilisent différentes approches méthodologiques. L'étude de Stein et al. (37) est basée sur une revue de la littérature scientifique et les études françaises sont basées sur les analyses des réponses à des questionnaires envoyés aux praticiens.

#### 2.3.1 Prescriptions d'antibiotiques des chirurgiens-dentistes en général

L'étude de Stein est basée sur 118 études essentiellement anglo-saxonnes réalisées entre 1982 et 2017, elle donne donc une idée globale/moyenne du sujet (37).

Les auteurs ont extrait les principaux résultats cliniques de ces études dans un tableau. À partir de ce tableau, deux investigateurs ont identifié les résultats pertinents au vu des trois objectifs de la revue de la littérature et les ont organisés thématiquement.

Les trois objectifs que se sont fixé les auteurs sont :

- la description des indications cliniques et non-cliniques de prescription des antibiotiques pour des buts thérapeutiques et prophylactiques
- la description des types d'antibiotiques prescrits et de leur posologie
- la description des facteurs influençant les chirurgiens-dentistes dans leur prescription d'antibiotiques

Les principaux résultats concernant les prescriptions de l'antibiothérapie curative en parodontologie sont résumés dans la figure 003. Ils montrent en moyenne une relative conformité entre les recommandations et les prescriptions des chirurgiens-dentistes.

### Figure 003 : Indication des antibiotiques par les praticiens (37)

La molécule antibiotique la plus prescrite par les chirurgiens-dentistes est l'AMX (37), l'association AMX-MTZ est souvent prescrite dans le cadre des traitements parodontaux (37). Plus globalement, cette étude a montré que pour les autres domaines d'activité odontologique, en particulier les urgences (abcès, pulpite...), il y avait un grand nombre de prescriptions abusives liées autant au manque de connaissance qu'au mode de fonctionnement de la profession (manque de temps, confort du patient...).

Les principales sources d'information des chirurgiens-dentistes quant à leurs habitudes de prescriptions ainsi que les raisons qui pourraient amener les praticiens à changer ces dernières sont reproduites dans la figure 004 :

Figure 004 : Source d'information et attitude des praticiens (37)

<b>Common Sources of Antibiotic Prescription Knowledge</b>	1. Previous training (for example, pre- and postgraduate training) <sup>31,55,61,69-71,78,119</sup>
	2. Scientific journals, local literature, textbook <sup>26,31,51,52,61,68,69,71,80,88,119,120</sup>
	3. Continuing education courses or seminars <sup>26,31,51,52,61,68,70,80,99</sup>
	4. Internet <sup>51,80</sup>
	5. Guidelines from professional organizations <sup>52,80,86,98,119</sup>
	6. Informal contact with colleagues or verbal communication <sup>51,52,61,69-71,78,99</sup>
	7. Personal experience or self-directed learning <sup>78,88</sup>
	8. Advertisement or drug sale representatives <sup>31,61</sup>
<b>Reasons for Changing Antibiotic Prescription Practices</b>	1. Introduction of new antibiotics <sup>26</sup>
	2. Introduction of new guidelines <sup>52,86,119,120</sup>
	3. Awareness of resistant bacteria <sup>26</sup>
	4. Reading up-to-date literature <sup>26</sup>
	5. Following prescription style of senior dentists <sup>26</sup>
	6. Patient's medical practitioner or cardiologist <sup>52,63,76,78,85</sup>
	7. Audits, aide-mémoires, and educational materials <sup>8,43,46,59,94,106,118,121</sup>

Il est intéressant de noter que c'est la formation initiale et continue, la lecture des revues scientifiques et professionnelles qui dominent comme sources d'information dans l'esprit des recommandations anglo-saxonnes où le praticien reste le décideur final de son exercice professionnel face à l'absence de consensus professionnel.

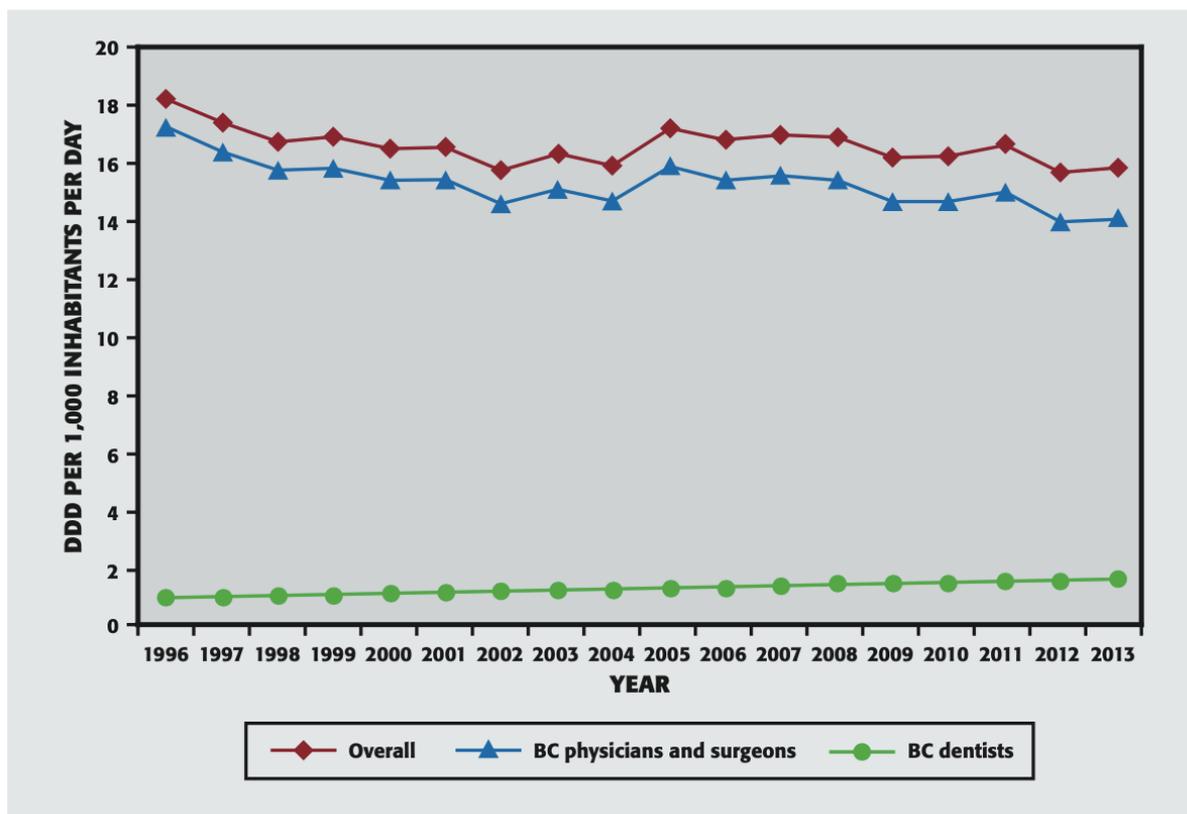
### 2.3.2 Évolution de la prescription des chirurgiens-dentistes

Une étude canadienne réalisé par Marra et al. en 2016 a évalué l'évolution de la prescription d'antibiotique des différents acteurs de santé entre 1996 et 2013 à partir d'une base de données (41). La consommation d'antibiotiques a été évalués en se basant sur le DDD (Defined Daily Dose) qui est un indice permettant d'évaluer la consommation de médicaments indépendamment des différentes préparations médicamenteuses. Cet indice a été traduit en DID évaluant le DDD par 1000 habitants par ans.

Chez les Chirurgiens-dentistes une augmentation de 62,2% du DID (passant de 0,98 DID à 1,59 DID). La prescription d'antibiotiques des chirurgiens-dentistes représente ainsi 11,3% de toutes les prescriptions d'ATB. Chez les médecins on observe une diminution de 18,2 % du DID. A l'issue de l'analyse un webinar a été mis

en place pour identifier les causes de cette augmentation de la prescription des chirurgiens-dentistes (Figure 005).

Figure 005 : Évolution de la prescription d'antibiotiques par les médecins et les chirurgiens-dentistes (41)



Les causes invoquées sont entre autres :

- traitement inapproprié des abcès péri-apicaux
- traitement inapproprié des pulpites irréversibles
- le traitement prophylactique avant l'extraction des dents de sagesse
- l'augmentation de la fréquence des chirurgies implantaire et péri-implantaires qui peut induire une augmentation de la prescription des antibiotiques en prophylaxie ou pour le traitement des complications
- la réticence à adopter des recommandations plus restrictives pour la prophylaxie des patients à risque d'endocardite infectieuse ou portant des prothèses orthopédiques
- le manque d'information par rapport au rôle du dentiste quant aux problèmes des résistances bactériennes

Il est intéressant de noter que les problèmes de mésusages identifiés par les auteurs ne concernent pas directement la parodontologie. Ainsi s'il y a une augmentation de la prescription des antibiotiques chez les chirurgiens-dentistes cette augmentation est liée à des causes non-parodontales.

### 2.3.3 Prescriptions d'antibiotiques des chirurgiens-dentistes en France

Baudet et al. (38) ont analysé les résultats de 455 questionnaires envoyés aux chirurgiens-dentistes français entre 2017 et 2018 afin d'évaluer les pratiques et attitudes des chirurgiens-dentistes français vis-à-vis des prescriptions d'antibiotiques et des résistances bactériennes. Les chirurgiens-dentistes français prescrivent majoritairement des antibiotiques pour des raisons similaires à celles citées ci-dessus : abcès, péri coronarites, cellulites cervico-faciales, etc... (38)

Dormoy et al. (39) au travers d'entretiens avec les praticiens ont quant à eux mis en avant l'existence de prescriptions inappropriées comparables à celles que l'on retrouve chez les anglo-saxons (manque de temps, confort du patient, doute du prescripteur, etc...) (39). Comme chez les anglo-saxons, l'AMX reste la molécule la plus prescrite (38). En France, les recommandations restent la principale source d'information des praticiens quant à l'usage des antibiotiques (38) comparé aux anglo-saxons (37) même si la légitimité de ces recommandations peuvent être questionnés par certains praticiens (38).

#### *2.3.3.1 Prescription des antibiotiques par les chirurgiens-dentistes en France en parodontologie*

En France, à la suite de l'étude de Baudet et al, (38) Agossa et al. ont réalisé une étude en 2021 sur les habitudes de prescription des chirurgiens-dentistes français en parodontologie (40). Dans le cadre de cette étude, un questionnaire a été proposé aux membres de la SFPIO, aux membres du CNEP et à des praticiens privés inscrits dans le réseau ReCOL (Recherche Clinique en Odontologie Libérale). Les auteurs ont reçu 272 réponses, ces réponses ont pu être classifiés en deux groupes : un groupe

de généralistes de 117 répondants et un groupe de « spécialiste » de 155 répondants. Les notions de spécialiste et de généraliste ont été définies par les auteurs au vu de l'absence de la reconnaissance d'une spécialisation en parodontologie en France. 96,7 % des participants ont déclaré pratiquer des soins parodontaux non chirurgicaux au moins. Les questionnaires étaient constitués de 21 questions, les questions s'appuyaient sur la classification d'Armitage de 1999 et non sur la plus récente de Chicago (3), le temps de réponse estimé est inférieur à 10 minutes.

Les résultats montrent tout d'abord que la plupart des praticiens français connaissent les recommandations actuelles (77,2 %) avec 85,2 % chez les spécialistes contre 68,4% chez les généralistes. Les praticiens prescrivent majoritairement des antibiotiques pour le traitement des formes nécrotiques et des formes agressives localisées et généralisées (Figure 006). Il s'agit de deux formes cliniques pour lesquels l'antibiothérapie curative fait consensus depuis longtemps (26,35) et où la balance bénéfice/ risque du traitement est bien connue.

La fréquence de la prescription des antibiotiques pour le traitement des formes chroniques n'est cependant pas dans la ligne des recommandations de 2011. Près de 60% des spécialistes déclarent prescrire des antibiotiques d'occasionnellement à souvent pour le traitement des parodontites chroniques sévères en première intention contre 40% des praticiens généralistes (Figure 006). Cette donnée n'est pas liée à un manque de connaissance des recommandations : la prescription d'antibiotique pour les formes chroniques est même plus fréquente chez les spécialistes qui connaissent pourtant mieux les recommandations que les généralistes. Ces données sont cependant en accord avec les recommandations de certaines organisations professionnelles (ADA, SFPIO, EFP) qui considèrent que dans certaines formes de parodontites chroniques la prescription d'antibiotiques peut être justifiée. On voit là que les recommandations ne sont pas les seules sources qui permettent de motiver une décision clinique (37)

La balance bénéfice risque de la prescription d'antibiotique pour le traitement des parodontites chroniques est donc moins bien définie que pour les cas des formes agressives et nécrosantes ce qui explique les variabilités entre les prescriptions réalisés par des praticiens expérimentés et les recommandations.

Des mésusages persistent cependant chez les chirurgiens-dentistes français 46,8 % des praticiens généralistes déclarent prescrire des antibiotiques en première

intention en cas d'abcès parodontaux alors que ce n'est pas recommandé. (Figure 006) Contrairement aux études de Stein et al. (2018) et de Dormoy et Vuillemin (2021), les raisons non-cliniques de prescription des antibiotiques ne sont pas étudiées (42,43).

Concernant les molécules prescrites, l'association AMX-MTZ est la plus prescrite en parodontologie. : 59,6 % des praticiens déclarent la prescrire fréquemment (Figure 007). En monothérapie l'AMX et le MTZ sont fréquemment prescrits et d'autres molécules sont toujours prescrites tel que la doxycycline et la tétracycline. (Figure 008) L'association AMX-MTZ semble s'imposer comme l'association de molécule de choix pour le traitement des maladies parodontales

Figure 006 : Fréquence de prescription des antibiotiques par les chirurgiens-dentistes français en fonction des maladies parodontales (40)

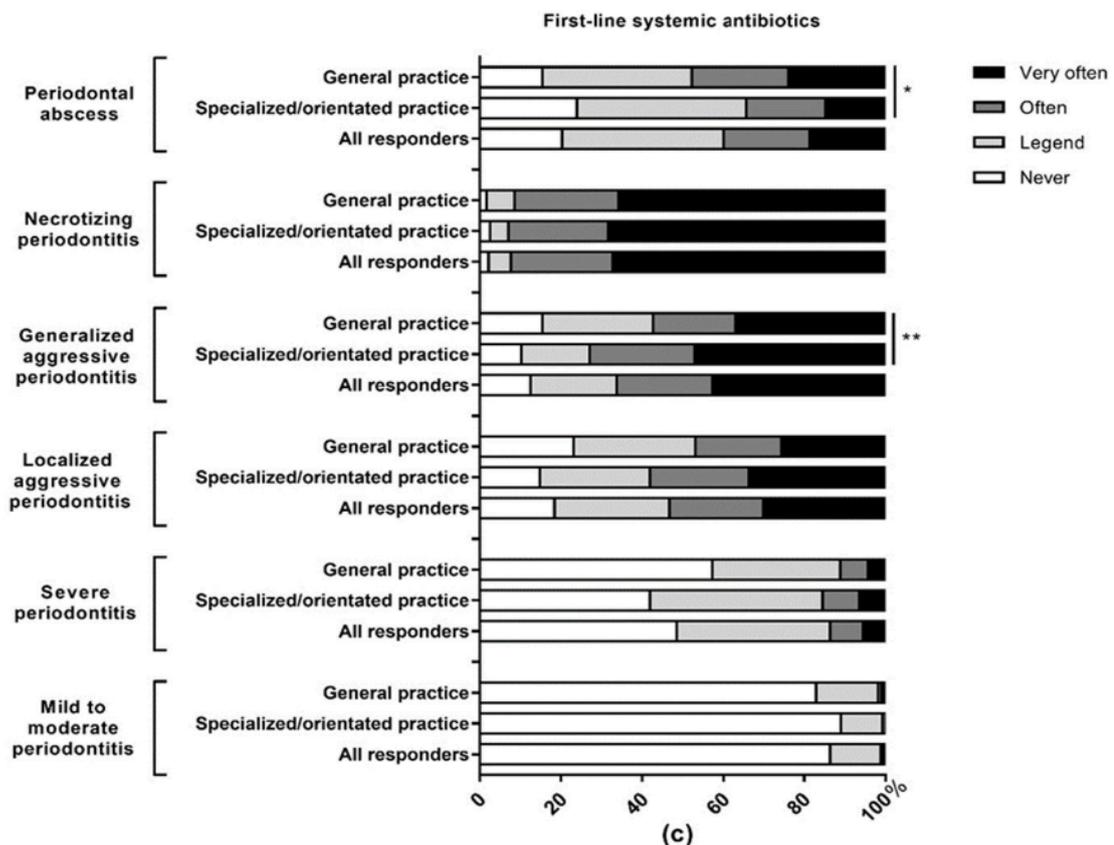


Figure 007 : Fréquence de prescription des différents antibiotiques en monothérapie par les chirurgiens-dentistes français (40)

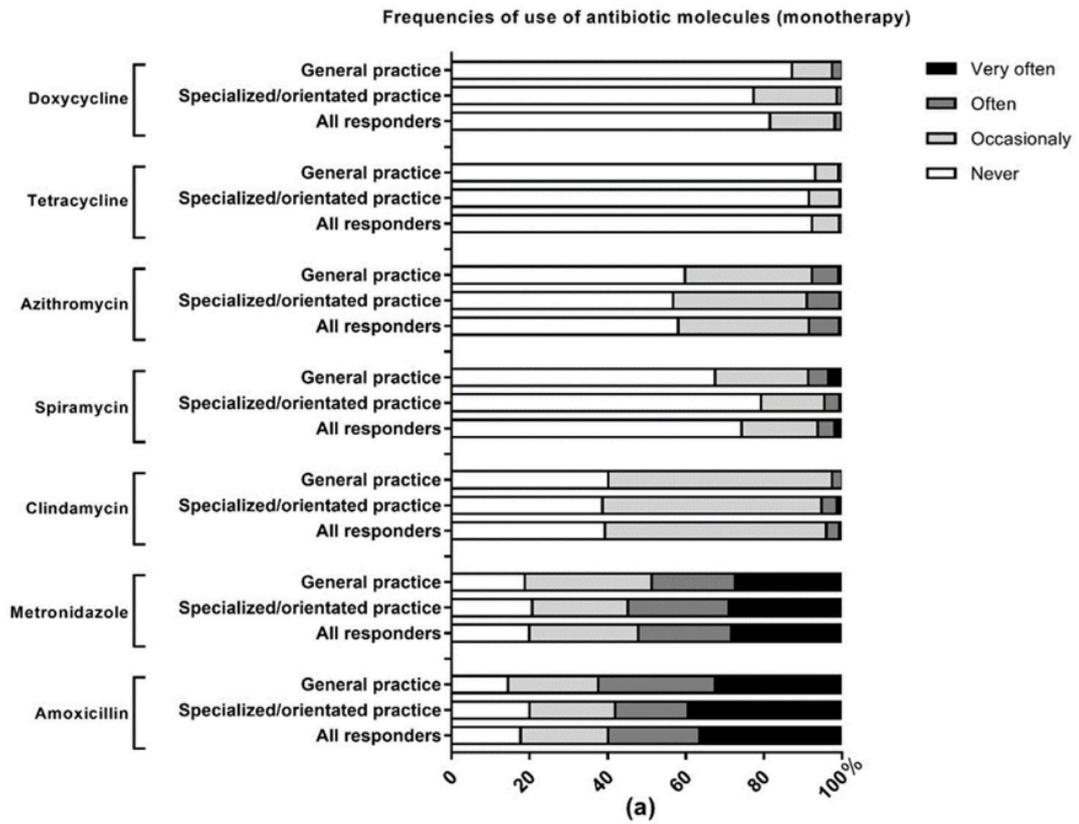
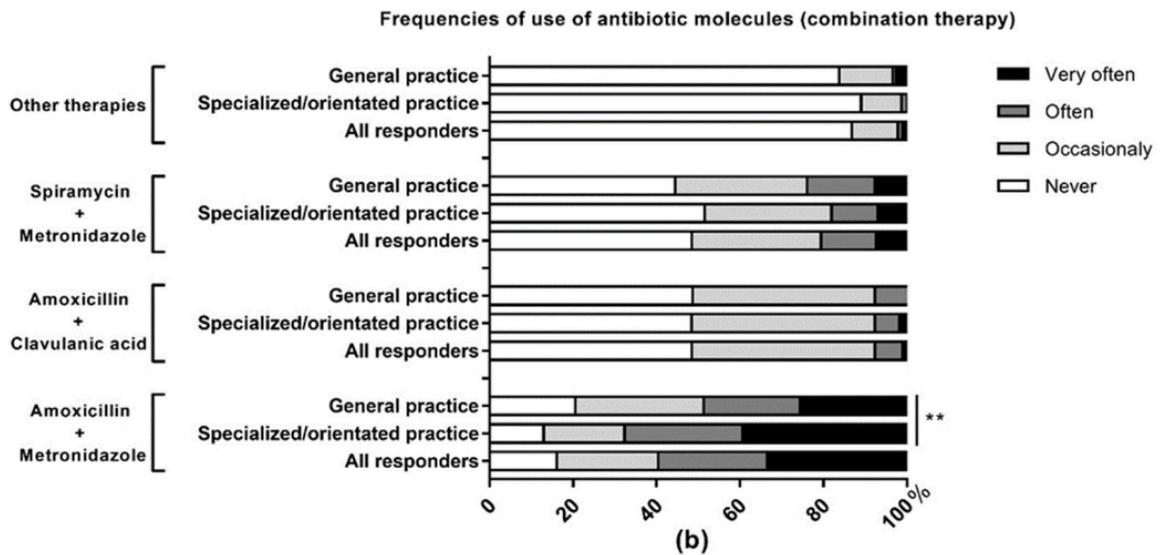


Figure 008 : Fréquence de prescription des différents antibiotiques en bithérapie par les chirurgiens-dentistes français (40)



**Etat des lieux du mode de prescription des antibiotiques, ce qu'il faut retenir :**

- Les chirurgiens-dentistes prescrivent de plus en plus d'antibiotiques
- Cette augmentation est surtout liée à des mésusages dont les plus fréquents ne concernent pas la parodontologie
- Au niveau international comme au niveau national, les prescriptions d'antibiothérapies curatives en parodontologie suivent globalement les recommandations institutionnelles et professionnelles
- La majorité des praticiens connaissent les recommandations officielles
- 60% des praticiens français prescrivent fréquemment de l'AMX-MTZ pour les traitements parodontaux
- Les raisons des choix de prescription sont multiples et ne sont pas basées que sur les recommandations
- Le bénéfice attendu et ses critères d'évaluation, comme les risques encourus ne semblent pas suffisamment bien définis en particulier pour les parodontites chroniques

## 2.4 Emergence de La notion de balance bénéfice/risque et l'évolution des indications

La notion de balance bénéfice/risque est donc au centre de l'utilisation des antibiothérapies curatives en parodontologie. C'est un « outil » dynamique qui intègre les nouvelles connaissances et qui doit donc être constamment réévalué. Cette notion est la base des différentes recommandations institutionnelles et professionnelles mais est aussi une des raisons de l'évolution des habitudes de prescription des praticiens depuis les années 80 (32,40). Pour l'AFSSAPS en 2011, « *La notion de balance bénéfice/risque a été retenue, en considérant que le bénéfice se situe à l'échelon individuel (prévenir ou traiter une infection), tandis que le risque se situe à l'échelon individuel et collectif (prévenir ou minimiser le développement de souches bactériennes résistantes aux antibiotiques)* » (35). En effet, les risques induits par les résistances bactériennes ainsi que la perception de ces risques et leur conséquence en terme de santé publique sont devenus une question centrale des recommandations (35).

Cependant, les dernières recommandations institutionnelles (11) montre aussi que l'évaluation et la détermination de la valeur du bénéfice des antibiothérapies curatives pour le patient et donc de leurs indications par le praticien reste toujours un problème clinique difficile à solutionner (39,40).

### **3 BENEFICE THERAPEUTIQUE DE L'ASSOCIATION AMX-MTZ**

#### **3.1 Critère d'évaluation des résultats et du bénéfice des traitements parodontaux**

L'objectif général des traitements parodontaux est d'arrêter les processus pathologiques et de rétablir au niveau buccal un équilibre biologique, fonctionnel, et esthétique, et ce de manière pérenne. Les critères d'évaluation diagnostiques et/ou pronostiques permettant d'évaluer si cet objectif est atteint sont multiples car il n'y a pas à l'heure actuelle un critère qui puisse définir à lui seul un succès clinique. Certains de ces critères sont liés à l'impact du traitement sur le contrôle de la physiopathologie des maladies parodontales (destruction tissulaire, inflammation, perte dentaire, et infection), des facteurs de risque (tabagisme, diabète), et des conséquences fonctionnelles et esthétiques (douleurs, mobilités, restauration fonctionnelle et esthétique). Le choix du type de critère, de sa définition, et du moment d'évaluation influence fortement la pertinence et la valeur pronostique des choix et de la démarche thérapeutique.

##### **3.1.1 Les Principaux critères d'évaluation clinique des résultats des traitements parodontaux**

Les critères d'évaluation des résultats des traitements parodontaux peuvent se diviser en plusieurs catégories aussi bien à court (1 mois), moyen (3 à 12 mois) et long termes (plus de 12 mois). Ils représentent les différents aspects de la physiopathologie des maladies parodontales et de la réponse aux traitements à court, moyen, et long termes. Ces critères se retrouvent pour la plupart dans la classification diagnostique de 2018 évaluant en initial la sévérité (stade) et la progressivité (grade) des maladies parodontales (Figure 009). Ils servent aussi à définir la complexité thérapeutique des prises en charge (3) et les différents aspects du bénéfice thérapeutique pour le patient (44).

Figure 009 : Classification des maladies parodontales de 2018 (44) :

## STADES : SÉVÉRITÉ - COMPLEXITÉ

		Stade 1	Stade 2	Stade 3	Stade 4
Sévérité	→ Perte d'attache interdentaire*	1 à 2 mm	3 à 4 mm / non	≥ 5 mm	≥ 5 mm
	→ Alvéolyse radiographique	< 15%	15 à 33%	≥ 50%	≥ 50%
	→ Dents absentes pour raisons parodontales	0	0	≤ 4	≥ 5
Complexité	→ Profondeur de poche	≤ 4 mm	≤ 5 mm	≥ 6 mm	≥ 6 mm
	→ Alvéolyse radiographique	Horizontale essentiellement	Horizontale essentiellement	Verticale ≥3 mm	Verticale ≥3 mm
	→ Lésions inter-radiculaires	Non ou classe I	Non ou classe I	Classes II ou III	Classes II ou III
	→ Défaut crestal	Non ou léger	Non ou léger	Modéré	Sévère
	→ Besoin en réhabilitation complexe**	Non	Non	Non	Oui
Étendue	→ Elle est considérée comme <b>localisée</b> lorsqu'elle touche < 30% des dents et <b>généralisée</b> si elle touche > 30% des dents				

## GRADES : RAPIDITÉ DE PROGRESSION

Taux de progression		Grade A - Faible	Grade B - Modéré	Grade C - Rapide
Critères	→ Perte d'attache ou alvéolyse radiographique sur les 5 dernières années	Non	< 2 mm	≥ 2 mm
	→ Ratio pourcentage d'alvéolyse/âge*	< 0,25	0,25 à 1	> 1
	→ Ratio quantité de plaque/destruction parodontale***	Importante / faible	Normal	Faible / Importante
Facteurs modifiants	→ Consommation quotidienne de cigarettes	Non	< 10	≥ 10
	→ Diabète	Non	Oui HbA1c < 7,0%	Oui HbA1c ≥ 7,0%

\*au site le plus atteint. \*\*à moduler en fonction de dysfonction masticatoire, de trauma occlusal secondaire (mobilité ≥ 2), d'effondrement occlusal, de moins de 20 dents résiduelles (10 paires antagonistes)... \*\*\*attention à certaines formes spécifiques avec atteinte des molaires/incisives

### 3.1.1.1 Evaluation de l'évolution de la destruction parodontale/sévérité des parodontites

#### - L'attache clinique :

Le niveau d'attache clinique (NA) est défini comme la distance mesurée en mm entre la jonction amélo-cémentaire et la partie la plus apicale de la mesure clinique de la destruction tissulaire avec une sonde parodontale. Cette mesure sert de base depuis la classification d'Armittage de 1999 et est considérée comme le gold-standard des paramètres cliniques permettant l'évaluation de la sévérité des maladies parodontales (3). Elle est par définition naturellement irréversible et évalue la perte

tissulaire cumulée et donc l'historique de la maladie à un temps donné. La mesure de la perte ou du gain d'attache clinique doit être continue comparant une situation clinique à deux moments différents afin de pouvoir évaluer l'évolution de la maladie (Bouchard 1, chapitre 11). Les gains d'attache et leur stabilisation est un des objectifs premiers des traitements parodontaux atteignable dès le moyen terme (45).

- Le niveau osseux alvéolaire :

Le niveau osseux alvéolaire est un critère similaire au NA. Mesuré radiographiquement il est le reflet de la sévérité de la destruction tissulaire et donc inclus en tant que tel dans la classification de 2018. Il sert aussi à définir la progressivité de la maladie parodontale (rapport perte osseuse/âge) et sa complexité (forme de la perte osseuse) (3). Comme pour les NA, les gains osseux et leur stabilisation sont des objectifs premiers des traitements parodontaux à moyen et long termes.

- Les pertes dentaires :

Les pertes dentaires sont de différentes origines. Les pertes dentaires pour raison parodontale sont considérées comme la perte tissulaire ultime. Comme pour les précédents critères, ce critère est repris dans la définition de la sévérité et de la complexité des parodontites. C'est le critère principal qui sert à évaluer l'efficacité des traitement parodontaux à long terme (46) (<http://theses.unistra.fr/ori-oai-search/notice.html?id=uds-ori-86977&printable=true>).

### *3.1.1.2 Evaluation de l'évolution de l'inflammation*

- La profondeur de poche parodontale (PPP)

La PPP est définie comme la distance en mm entre le bord marginal de la gencive et l'extrémité apicale de la sonde parodontale. C'est le signe clinique longtemps considéré comme le signe pathognomonique des parodontites. Elle est le reflet de l'activité des parodontites à la fois en mesurant la destruction parodontale en

cours et en indiquant la présence d'un réservoir de biofilms potentiellement agressifs (47). Elle est reprise dans la nouvelle classification de 2018 pour marquer la complexité thérapeutique des maladies parodontales (3). C'est l'un des critères cliniques principaux qui sert à évaluer l'efficacité des traitements parodontaux à court, moyen et long termes.

- Le saignement au sondage (BOP)

Le BOP est défini comme un saignement provoqué par l'insertion de la sonde entre la gencive et la surface dentaire. La mesure peut s'effectuer de manière dichotomique ou sur une échelle qualitative. L'indice le plus utilisé est le Bleeding on Probing (BOP) qui est dichotomique et qui s'exprime en pourcentage. Ce critère n'est pas inclus dans la nouvelle classification. Cependant, c'est le critère principal qui sert à évaluer l'efficacité des traitement parodontaux sur la suppression de l'inflammation gingivale, et ce dès le court terme (48).

*3.1.1.3 Evaluation de l'évolution de l'infection*

L'infection parodontale comprend les biofilms supra-gingivaux (plaque dentaire) et sous gingivaux. Les biofilms supra-gingivaux se mesurent à l'aide de différents indices de plaques (49). C'est un marqueur immédiat. Ces indices ne sont pas inclus dans la nouvelle classification diagnostique. Cependant, ce sont des marqueurs importants dès le début des traitements parodontaux de l'efficacité de la motivation et coopération du patient. Les biofilms sous-gingivaux s'évaluent à l'aide de différents tests bactériens (culture, PCR). Ils évaluent les niveaux des principaux pathogènes chez les patients. Comme pour les indices de plaque, ils ne sont pas retenus dans la nouvelle classification. Les tests bactériens permettent d'évaluer les modifications des biofilms sous-gingivaux lors du traitement (50), en particulier celles touchant les bactéries les plus agressives (51). Les mesures des biofilms gingivaux peuvent être utilisées à court, moyen, et long termes.

#### 3.1.1.4 *Evaluation de l'évolution des facteurs de risque*

Les facteurs de risque des maladies parodontales locaux, systémiques et comportementaux sont nombreux et influencent fortement le diagnostic et le pronostic du traitement des maladies parodontales. Certains de ces facteurs se retrouvent dans la nouvelle classification, où ils signent la progressivité (diabète, tabagisme) et la complexité (atteinte de furcation, déséquilibre occlusal) (3). Ces facteurs de risque peuvent être évalués tout long du traitement, même s'ils font partie essentiellement du traitement étiologique et doivent être modifiés pour que le traitement aboutisse aux meilleurs résultats, certains d'entre eux peuvent être modifiés par le traitement (furcation, mobilité, glycémie).

#### 3.1.2 Utilisation des différents paramètres

##### 3.1.2.1 *Choix de seuils diagnostiques, définition du succès thérapeutique*

###### - Définition clinique du succès thérapeutique

Pour évaluer les résultats des différents traitements parodontaux, les moyennes des différents critères d'évaluation (destruction, inflammation, infection) sur l'ensemble d'une bouche et/ou d'une population sont souvent utilisées en recherche clinique (12). Cependant, ces études ont aussi montré, que l'utilisation de ces moyennes pouvaient cacher la persistance/récidive de sites/dents/patients avec des situations à risque d'aggravation et de pertes dentaires tout au long du traitement (15) ou au contraire montrer une amélioration qui semblera négligeable/insuffisante alors qu'une amélioration spécifique des sites profonds peut être cliniquement significative (52,53).

Les NA et PPP sont souvent subdivisées en catégories aussi bien pour le diagnostic que pour évaluer les résultats thérapeutiques à un temps donné, par exemple 1-2 mm, 3-4 mm, et 5 mm et plus pour les pertes de NA, ou 4-5mm, 6-7mm, 8mm et plus pour les PPP, (3,12). Le choix de ces catégories est basé historiquement sur les répartitions/catégorisation épidémiologiques des maladies parodontales, de l'évolution de leur morbidité sans ou avec traitement, et des besoins en traitement (5). En terme thérapeutique, il est apparu récemment que la définition d'un seuil unique

était plus pertinent pour évaluer le pronostic et le choix entre différents traitements (10,13). En effet, il n'y a pas de différence clinique entre avoir une PPP résiduelle à 8 mm ou à 7 mm, ou entre 6 et 5 mm, car les deux PP nécessiteront un traitement supplémentaire et/ ou seront de mauvais pronostic. Pour les autres critères dichotomiques, BOP, perte dentaire, présence de plaque, il s'agit plus de % ou de nombres seuils.

Actuellement, la réussite du traitement parodontal initial est basée sur des seuils qui sont plus ou moins consensuels, absence de PPP > 5 mm ou > 4 mm, moins de 10% de sites avec BOP, 15% de sites avec de la plaque après thérapeutique initiale (10,54). L'absence de PP > 5 mm est un des critères de succès le plus retenu (55), car s'il est associé à un risque de récurrences et de pertes dentaires accru à long terme (15), il est aussi associé à l'indication des traitements chirurgicaux (13). Ces seuils peuvent être combinés comme dans les recommandations thérapeutiques de l'EFP, PP > 4mm + BOP, 15% de BOP et 15% de site avec plaque (54), voire associée dans des échelles de scores pronostiques plus complexes tel que le Periodontal Risk Assessment (PRA), score basé sur 6 critères, PP ≥ 5mm, BOP, perte osseuse, pertes dentaires, tabagisme, et diabète (56–58).

#### - Définition microbiologique du succès thérapeutique

Concernant l'infection parodontale sous-gingivale, les notions de seuils sont moins consensuelles. L'élimination/non détection de certains pathogènes très virulents comme le A.a est considérée comme un signe de réussite en particulier pour les parodontites agressives (31). Pour les autres bactéries virulentes, elles sont souvent toujours détectées tout au long du traitement mais à différents seuils. Les tests bactériens disponibles actuellement sur le marché utilisent différents seuils pour définir le degré de pathogénicité de la flore présente et aussi le besoin thérapeutique, en particulier d'antibiothérapie curative (50,51,59). Les différentes études ont montré que les différents traitements parodontaux (non chirurgicaux, chirurgicaux, antibiotiques) à court et moyens termes réduisaient fortement les taux de bactéries parodontales les plus virulentes (60), réductions associées à l'amélioration des conditions cliniques (61). La persistance de ces bactéries est associée à des récurrences ou des échecs (parodontite dite « réfractaire ») (62). Cependant, des études plus récentes, semblent

montrer une certaine dichotomie entre les résultats bactériens et les résultats cliniques par patient (51,59,63).

### *3.1.2.2 Définition de la progressivité des maladies parodontales*

Au vu de la difficulté de définir des seuils satisfaisants en fin de thérapeutique initial et en maintenance, la notion de progression de la maladie peut aussi en caractériser la réussite ou non. Elle est basée sur la comparaison des critères d'évaluation pendant les différentes phases thérapeutiques. Là aussi la comparaison des moyennes n'est pas assez informative. Par exemple, des augmentations de 2mm des PA sur plusieurs sites caractérisent la progression d'une parodontite (64). Cette notion d'évolution se retrouve dans la nouvelle classification des maladies parodontales (3). La persistance d'un BOP est aussi un signe corrélé au risque de perte dentaire. Schätzle et al. ont montré en 2004 via une étude longitudinale réalisée sur 26 ans que la persistance de BOP tout au long du suivi montrait que le patient avait 46 fois plus de chance de perdre une dent que si il ne présentait pas ces signes cliniques (65).

### *3.1.2.3 Efficacité ressentie des traitements et choix thérapeutiques*

En dehors des critères cliniquement mesurables (PP, tabagisme, diabète...) et donc objectifs, d'autres éléments plus subjectifs sont aussi à prendre en compte dans l'évaluation du bénéfice du traitement parodontal, en particulier initial, et donc dans les choix thérapeutiques. L'efficacité thérapeutique est basée sur les critères objectifs mais aussi sur le ressenti du patient. La rapidité des réductions des gênes fonctionnelles, des améliorations cliniques, l'absence de recours à des traitements complexes peuvent faciliter l'observance/compliance des patients au traitement parodontal initial et surtout à la maintenance dont on sait que c'est le facteur de réussite le plus important à long terme (46).

Les choix des thérapeutiques sont donc basés sur leurs résultats cliniques/bénéfices attendus définis par une sélection de critères plus ou moins consensuels (10,13,14,66). Les études sur les modes de prescription des antibiothérapie curatives mettent toutes en évidence la diversité des critères d'évaluation utilisés par les chirurgiens-dentistes pour leur indication (37,38,40,67).

***Critères d'évaluation des traitements parodontaux, ce qu'il faut retenir :***

- *Les critères d'évaluation clinique et microbiologiques des traitements parodontaux sont à considérer différemment des critères diagnostiques initiaux*
- *Le bénéfice thérapeutique est basé sur les critères cliniques dont l'amélioration des moyennes, le succès sur l'atteinte de seuils de ces critères*
- *L'utilisation de valeur moyenne peut masquer des améliorations cliniquement significative sur des sites précis*
- *Ces critères permettent d'évaluer la valeur ajoutée des antibiothérapies curatives*

### 3.2 Effets Bénéfiques de l'association AMX-MTZ lors de la thérapeutique initiale non-chirurgicale

Les études sur l'effet des antibiotiques dans le traitement parodontal initial sont très nombreuses et variées. Leurs résultats et leurs interprétations sont le plus souvent différents, car liés à la population, au traitement, et aux critères d'évaluation étudiés. Les résultats de ces études ont été synthétisés et analysés dans de nombreuses revues de la littérature dont les conclusions sur les indications, reprises dans les recommandations, sont entre autres qu'il y a une nécessité de réaliser des investigations supplémentaires à haut niveau de preuve (52,67). Les méta-analyses sont basées sur des méthodologies statistiques strictes à la fois sur les critères de sélection des études et sur la synthèse des résultats (68). Elles permettent souvent de définir par la preuve une base sûre pour des indications thérapeutiques mais souvent limitée face à la variabilité des conditions cliniques rencontrées en pratique quotidienne. De plus le changement récent de classification peut rendre difficile la lecture des conclusions de ces articles basés sur la classification de 1999. En effet, les correspondances « nosologique » entre l'ancienne classification et la nouvelle restent sujettes à discussion puisqu'il n'y a plus de reconnaissance d'étiopathogénie spécifique agressive versus chronique, les parodontites ne se différenciant que par leur symptomatologie et les facteurs de risque reconnus (3). Les parodontites agressives semblent correspondre en partie aux formes stade III généralisée ou localisée grade C chez les adultes jeunes.

Au vu de ces difficultés diagnostiques, la description précise et l'analyse d'études choisies peuvent aussi mieux éclairer le praticien dans ses choix thérapeutiques par une meilleure définition/précision des conditions cliniques. L'étude de l'impact clinique des antibiotiques en pratique quotidienne est aussi un élément qui peut y participer. Enfin, la comparaison avec les autres anti-microbiens à notre disposition permet aussi d'évaluer la valeur ajoutée spécifique de ces antibiotiques.

### 3.2.1 Efficacité sur les biofilms sous-gingivaux

Les maladies parodontales étant par définition des maladies infectieuses, le premier effet attendu de l'utilisation des antibiothérapies curatives est d'améliorer la décontamination des tissus parodontaux en réduisant l'agressivité de la flore sous-gingivale. Les premières études ont montré des réductions plus ou moins marquées et durables, voire suppressions, des parodontopathogènes (*A.a*, *Porphyromonas Gingivalis* (*P.g*)) lors des thérapeutiques initiales quel que soit le type de parodontites, de sites, et de traitement parodontal non-chirurgical et ou chirurgical (16,31,60). Cependant, les études récentes montrent, en particulier pour les parodontites chroniques, une certaine recolonisation par ces parodontopathogènes avec le temps et surtout des résultats cliniques souvent moins forts que les résultats microbiologiques (47,51), suggérant que l'évaluation de l'efficacité des antibiothérapies curatives doit plus se baser sur la réponse clinique de l'hôte.

### 3.2.2 Efficacité clinique des traitements antibiotiques : études cliniques

#### 3.2.2.1 Méta-Analyse de Teughels et al. (2020)

##### - Présentation et point fort de l'étude

La méta-analyse de Teughels et al. 2020 est une des méta-analyse les plus récentes. Les principaux critères méthodologiques retenus pour sélectionner les études sont la comparaison avec un groupe placebo et le double aveugle qui sont des critères de base pour éviter les biais statistiques et des durées d'évaluation d'au moins 6 mois. La sélection des études devant être incluse dans la méta-analyse a été réalisé par deux chercheurs qui se sont appuyés sur un protocole validé par l'International Prospective Register of Systematic Reviews PROSPERO et ont confronté leurs résultats. (52)

Le principal point fort de cette Méta-Analyse par rapport à d'autres Méta-analyses récentes (69,70) est qu'elle analyse de nombreux critères de réussite des traitements parodontaux : évolution du BOP, gain moyen de NA et de PPP, gain

moyen de NA et de PPP en fonction de la profondeur initiale de poche, de nombre des PP supérieures à certaines valeurs seuils ( $\geq$  à 5 mm ;  $\geq$  à 6mm, etc...), fermeture des PP de  $\geq$  4mm à  $\leq$  3mm.

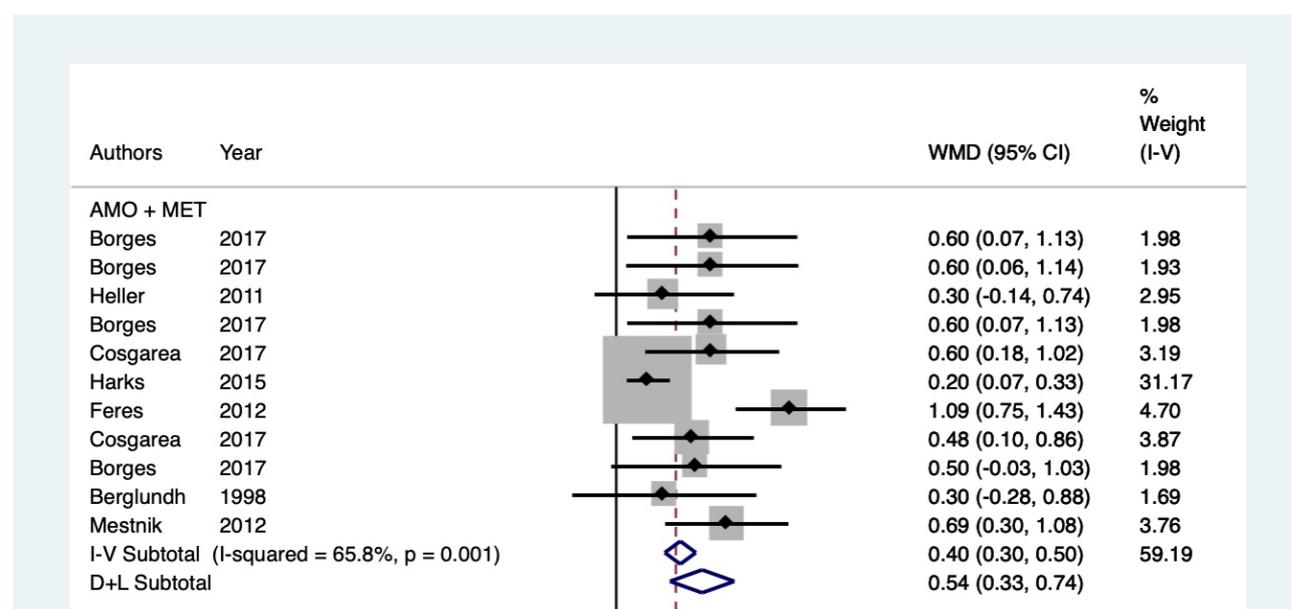
Cette étude est basée sur 28 études dont 10 portant sur l'association AMX-MTZ. Le nombre maximum de patients analysés dans le groupe AMX-MTZ est 867 patients à 6 mois, 764 à 12 Mois.

### - Résultats de la Méta-analyse

Les résultats obtenus par la méta-analyse de Teughels et al. mettent en évidence l'efficacité de l'association AMX-MTZ sur la réduction de PPP. En moyenne, c'est une réduction supplémentaire de près de 0,5mm de PPP en moins à 12 mois pour les antibiotiques (figure 010).

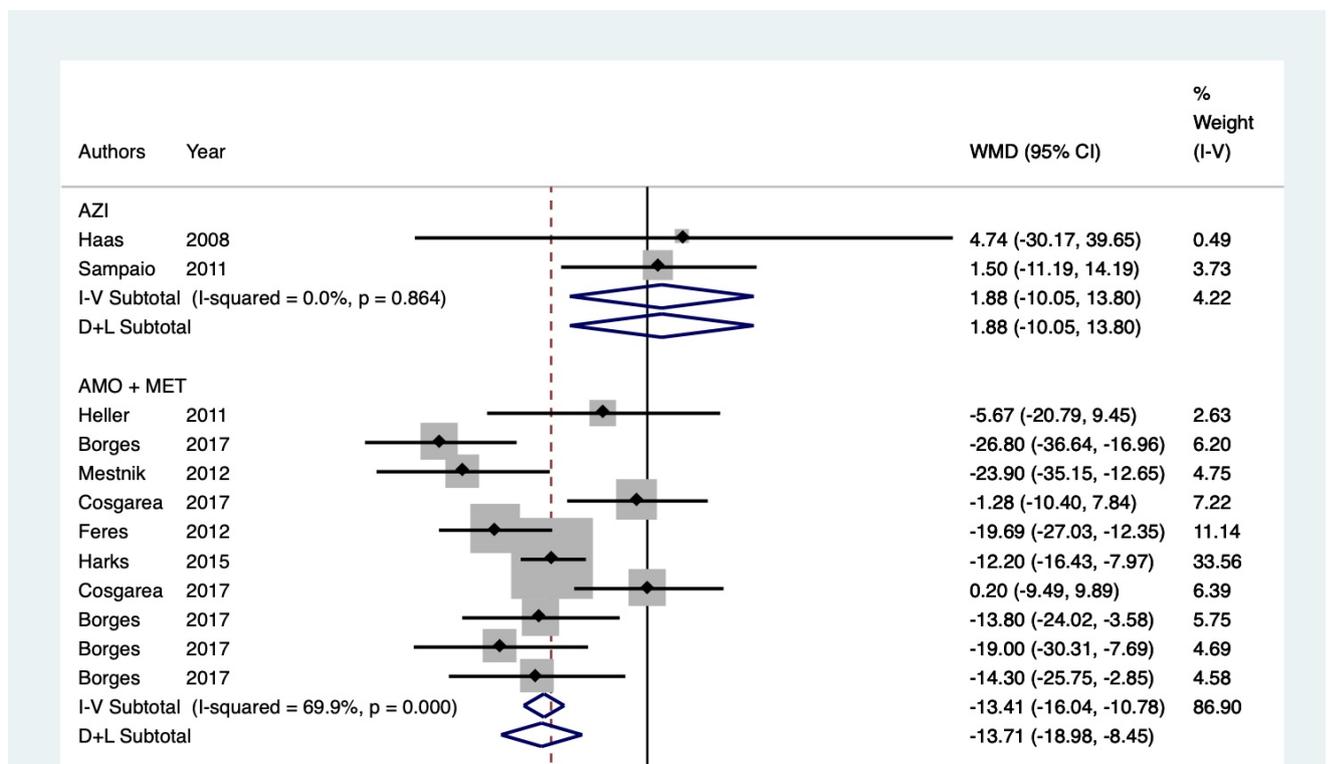
Concernant les différences des moyennes de PPP, dans les sites dont la PPP était initialement modérée une faible différence d'environ 0,5mm a pu être mise en évidence à 12 mois mais son impact clinique est discutable. Par contre, dans les sites dont la PPP était initialement profonde une différence plus importante d'environ 1,2 mm a été mise en évidence. Cette différence peut avoir un impact clinique.

Figure 010 : Forest plot du gain moyen de PPP à 12 mois pour tous les types de parodontite après prescription d'AMX-MTZ d'après Teughels et al. 2020 (52)



Concernant le nombre de PP résiduelles à 12 mois de PPP  $\geq$  5mm, la réduction supplémentaire avec l'association AMX-MTZ comparée au placebo est de 60.56% et de 60,29% pour les PPP  $\geq$  6mm. On note aussi à 12 mois 12% en plus de fermeture de PP pour les antibiotiques (figure 011) , une diminution du BOP d'environ 12%.

Figure 011 : Forest plot du nombre moyen de site passant d'une PP  $\geq$  4 mm à une PP  $\leq$  3mm (fermeture de PP) après 12 mois pour tout type de parodontite d'après Teughels et al. 2020 (52)



De plus, les auteurs montrent que les résultats obtenus avec l'association AMX-MTZ sont meilleurs que ceux obtenus avec d'autres molécules antibiotiques.

L'absence de différence entre l'efficacité des antibiotiques sur les parodontites agressives et sur les parodontites chroniques sévères suggère que leur bénéfice serait le même et donc leurs indications. Ceci pourrait être expliqué par l'absence de différence majeure de composition du biofilm sous-gingival ou des mécanismes de

défense de l'hôte à ce biofilm entre les formes agressives et chroniques sévères généralisées (71,72). A fortiori, ces considérations sont cohérentes avec la nouvelle classification des maladies parodontales qui considère les parodontites comme une seule entité nosologique.

#### - Limites de la Méta-analyse

La Méta-analyse de Teughels et al. 2020 présente cependant plusieurs limites :

- Une relative hétérogénéité des études sélectionnées (I-square  $\approx$  ou  $>$  50%).
- Différentes pathologies parodontales. Seules les formes agressives et chroniques sont différenciées dans les analyses, pas les formes sévères versus modérées en particulier pour les formes chroniques
- Différentes modalités du DSR
- Différences de posologie (durée et dosage) des antibiotiques entre les différentes études
- Différentes populations, certaines des études incluent des patients fumeurs et/ ou diabétiques, d'autre non
- Différents critères d'évaluation sans réelles définitions de seuils de réussite
- L'absence de certaines études récentes : Oh 2016 ; Liaw et al. 2019; Lu et al. 2020 (73–75)

Pour ce dernier point, il convient cependant de signaler que les conclusions d'aucune de ces trois études ne permettent d'apporter de nouvelles connaissances ou de préciser les conclusions de la Méta-analyse de Teughels et al.

#### *3.2.2.2 Comparaisons avec d'autres méta-analyses récentes : Khattri et al. 2020, Sgolastra et al. 2020*

La lecture de Méta-analyses contemporaines de celle de Teughels (2020) (69,70) montre des conclusions qui semblent contradictoires. Celle de Sgolastra et al. (2020) (69) avec moins de critères retrouvent les mêmes tendances mais en moins marqué avec un gain de 0,51 mm de PPP moyen et de 0,37 mm de gain de NA moyen pour les parodontites chroniques à 12 mois et concluent que ce bénéfice est « clinically relevant ». Par contre, Khattri et al (2020) concluent leur méta-analyse en écrivant :

*« Il existe des preuves d'un très faible niveau de certitude (pour un suivi à long terme) pour informer les cliniciens et les patients de l'utilité des antibiotiques parallèlement au détartrage et au surfaçage radiculaire pour le traitement non chirurgical de la parodontite chronique et agressive. Nous n'avons trouvé aucune preuve d'une différence clinique d'une importance minimale en termes de pourcentage de PP fermées, de NA, de PPP et de pourcentage de saignement au sondage (BOP) dans la plupart des comparaisons » (70).*

Le choix de critères d'évaluation plus pertinents peut expliquer cette différence d'interprétation entre les conclusions de Teughels (52) et de Khattri (70) . D'autres facteurs sont cependant à prendre en compte. Les résultats de la méta-analyse de Khattri, sont effectivement en général plus faibles,  $\approx 0,3\text{mm}$  pour les réductions additionnelles de PPP,  $0,1\text{mm}$  pour les parodontites chroniques à 12 mois (figure 012) (70). Le pourcentage de fermeture de PP est cependant proche de celui de l'étude de (52), soit 16,2% à 12 mois (figure 013). On constate aussi que le nombre d'études inclus et de patients est plus faible que dans l'étude de Teuhgels par exemple 8 études sont incluses par Teughels contre 2 pour Khattri pour l'étude de la PPP moyenne (Figure 010 et 012) suggérant que le choix des critères d'inclusion des études dans les méta-analyses peut en influencer les conclusions.

Figure 012 : Forest plot du gain moyen de PPP à 12 mois pour tous les types de parodontite après prescription d'AMX-MTZ d'après Khattri et al. 2020 (70)

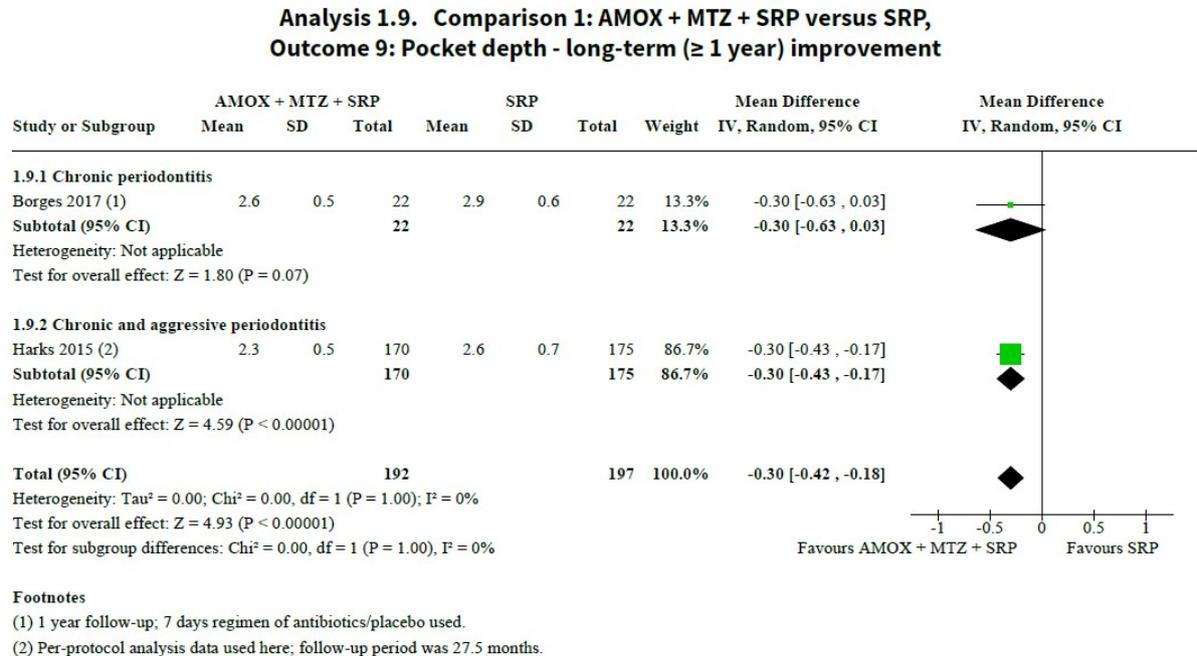
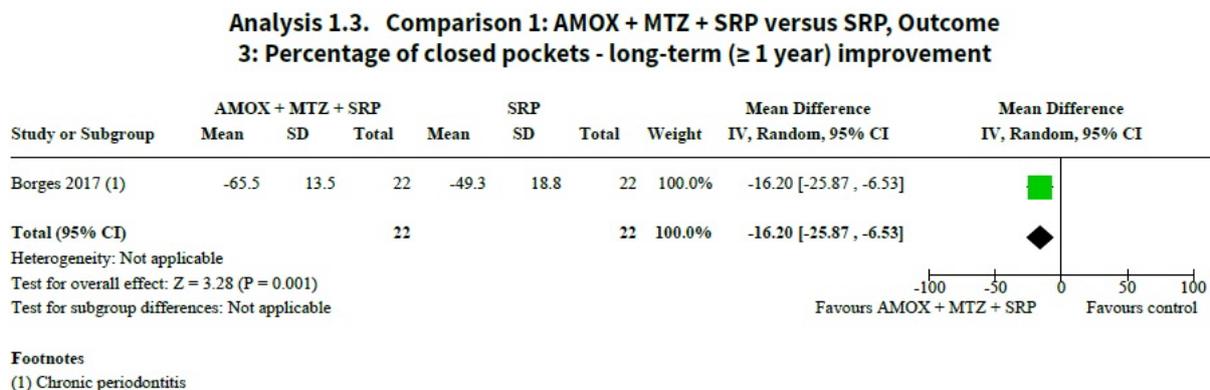


Figure 013 : Forest plot du nombre moyen de site passant d'une PP  $\geq 4$  mm à une PP  $\leq 3$ mm (fermeture de PP) après 12 mois pour tout type de parodontite d'après Khattri et al. 2020 (70)



En conclusion, la méta-analyse la plus complète de Teughels (52) confirme l'amélioration des conditions cliniques par l'utilisation complémentaire de l'association AMX-MTZ en thérapeutique initiale non chirurgicale, mais elle ne permet pas d'évaluer le bénéfice par type de patient présentant des parodontites chroniques.

### 3.2.2.3 Intérêts de l'analyse d'études cliniques en complément des méta-analyses

#### - Objectifs :

Au vu des limites des méta-analyses vu ci-dessus pour orienter le choix des indications des antibiotiques, la lecture et l'analyse d'études sélectionnées peuvent aider le praticien dans ces choix cliniques pour un patient donné. Les études présentées permettront d'amener des éléments de réponse aux questions suivantes :

- (1) Certaines posologies sont-elles plus appropriées?
- (2) Les patients présentant certains états pathologiques (comme le diabète) ou certains facteurs de risque (comme le tabac) peuvent-ils bénéficier plus d'un traitement antibiotique ?
- (3) La prescription d'antibiotique a-t-elle un impact sur le risque global d'aggravation de l'état parodontal après thérapeutique initiale ?

#### - Sélection des études :

#### + *Critères d'inclusions* :

Les études sélectionnées répondront en outre aux critères généraux d'inclusions suivants :

- La prescription d'antibiotiques pour le traitement des anciennes formes agressives fait consensus. Les études portant donc spécifiquement sur ce type de parodontite n'ont pas été sélectionnées. Les études sélectionnées portent soit sur les parodontites chroniques généralisées (76), soit sur des parodontites définis selon la classification de Chicago (3).
- Seuls les essais cliniques randomisés ont été retenus

- Les études admettant des patients avec des antécédents de thérapie parodontales ou avec des traitements antibiotiques dans les 3 mois ou moins avant le début de l'étude ne seront pas incluses dans la revue de la littérature.
- Mis à part les études sélectionnées pour répondre à la question 3. Les études porteront sur des patients en bonne santé générale.
- Seuls les critères d'évaluation que nous avons jugés les plus pertinents seront récapitulés dans le tableau qu'il s'agisse des critères d'évaluation principaux ou des critères d'évaluation secondaires de l'étude sélectionnée.

+ *Études sélectionnées :*

- L'étude de Borges et al. 2017. (77) permettra de comparer plusieurs posologies (objectif 1)
- L'étude de Miranda et al. 2014 (78) permettra d'étudier le cas des patients diabétiques (objectif 2)
- L'étude de Theodoro et al. 2018 (79) permettra d'étudier le cas des patients fumeurs (objectif 2)
- Les études de Feres et al. 2012 (80) et Borges et al. 2017 (77) permettront d'étudier l'impact sur le PRA (objectif 3)

3.2.2.4 Etude de Borges et al. (2017), impact clinique des différentes posologies (77)

Tableau 001 Borges et al. (2017), Journal of Clinical Periodontology, Brésil, Choix de la Posologie						
Type d'étude/ Groupes de patient	Homme/Femme Age	Critère d'inclusion  Critère d'exclusion	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation du succès du traitement :	Résultats
Essai clinique randomisé en double aveugle  <b>22 patients avec DSR + placebo</b>  22 patients avec DSR + AMX + MTZ (posologie 1)  <b>22 patients avec DSR + AMX + MTZ (posologie 2)</b>  22 patients avec DSR + AMX + MTZ (posologie 3)  <b>22 patients avec DSR + AMX + MTZ (posologie 4)</b>	<u>Placebo</u> 9/13 45.6 ±8.0  <u>Posologie 2 :</u> 10/12 45.9 ±7.8  <u>Posologie 4:</u> 10/12 48.5 ±7.4	Bonne santé générale <b>Parodontite chronique généralisée</b> Plus de 30 ans Minimum 15 dents Minimum 6 dents avec au moins une PPP > 5 mm présente, minimum 30% des sites avec PP et NA ≥ à 4mm et BOP positif  Antécédents de traitement parodontal dans les 12 mois Grossesse/allaitement tabagisme (actuel ou dans les 5 dernières années) maladie systémique affectant la progression des parodontopathies traitement anti-inflammatoire au long court besoin en antibio-prophylaxie antécédent d'antibiothérapie dans les 6 mois Allergie à l'AMX, MTZ ou CHX	Posologie 1 AMX 500 mg+ MTZ 250 mg 3 fois par jour pendant 7 jours  <b>Posologie 2</b> <b>AMX 500 mg + MTZ 400 mg 3 fois par jour pendant 7 jours</b>  Posologie 3 AMX 500 mg + MTZ 250 mg 3 fois par jour pendant 14 jours  <b>Posologie 4</b> <b>AMX 500 mg + MTZ 400 mg 3 fois par jour pendant 14 jours</b>	1 an avec analyse à 3 et 6 mois	- Nombre de PP ≥ 5 mm  - BOP	<u>-Nombre de PP ≥ à 5 mm à 1 an et réduction moyenne du nombre de PP ≥ à 5 mm en 1 an :</u>  <b>Placebo : 19.0 ±14.5</b> PP dans le groupe contrôle (réduction de <b>17.2 ±1.5</b> PP en un an) <i>Initialement 35.6 ±20.7 PP*</i> <b>Posologie 2 (groupe AMX-MTZ 7j) : 9.9 ±7.5</b> PP (réduction de <b>26.6 ±1.5</b> PP en un an) <i>Initialement 37.7 ±21.0 PP*</i> <b>Posologie 4 (groupe AMX-MTZ 14j) : 5.7 ±4.6</b> PP dans le groupe AMX-MTZ 14j = posologie 4 (réduction de <b>30.7 ±1.5</b> PP en un an) <i>Initialement 37.4 ±19.6 PP*</i> <i>(statistiquement significatif entre les 3 groupes pour la réduction du nombre de PP et le nombre de PP).</i>  - <u>Pour le BOP à 1 an :</u>  <b>Placebo : 40.0 ±17.4 %</b> <b>Posologie 2 (groupe AMX-MTZ 7j) : 28.6 ±15 %</b> <b>Posologie 4 (groupe AMX-MTZ 14j) : 25.1 ± 11.6 % (statistiquement significatif)</b>

- Remarques préalables

Sur les 5 groupes de patients analysés dans le cadre de cette étude, aucune différence statistiquement significative n'a pu être mise en évidence entre les posologies 1 et 2 ou entre les posologies 3 et 4. L'existence d'aucune différence n'a donc pu être démontrée entre les différentes doses de l'AMX ou du MTZ testées. Des différences ont cependant pu être notées entre les différentes durées de traitement (7 jours ou 14 jours). Dans un souci de lisibilité seuls les résultats du groupe placebo d'une posologie à 7 jours et d'une posologie à 14 jours à doses équivalentes seront récapitulés dans le tableau et analysés afin de répondre à notre problématique.

- Groupes de patients et critère d'inclusion et d'exclusion :

La composition des différents groupes est homogène en question d'âge et de sexe des patients. La majorité des patients inclus ont entre 40 et 50 ans. L'ensemble des patients présente une maladie parodontale que l'on peut qualifier de sévère : Minimum 6 dents avec au moins une PPP > 5 mm présente, minimum 30% des sites avec PP et NA  $\geq$  à 4mm et BOP positif. Cependant les écarts types (voir figure X) montrent la très grande variabilité des états cliniques des patients étudiés. L'ensemble des patients est exempt de pathologie générale influençant la progression des maladies parodontales, aucun fumeur n'est accepté dans l'étude.

- Suivi et critères d'évaluation :

Les patients sont suivis durant un an avec des bilans intermédiaires à 3 et 6 mois. Les différences entre les groupes de traitements sont les mêmes tout au long du suivi. Seuls les résultats à 1 an de suivi seront comparés.

Parmi les nombreux critères d'évaluations utilisés dans cette étude (BOP, PPP, NA, Nombre de PP  $\geq$  5 mm, Nombre de PP  $\geq$  6 mm, etc...) seuls certains critères d'évaluations ont été retenus : le BOP, le Nombre de PP  $\geq$  5 mm, le nombre de patients ayant atteint un faible risque de progression de la maladie parodontale. Ce faible risque de progression de la maladie parodontale n'est pas évalué avec l'ensemble des facteurs rentrant en compte pour la définition du PRA mais avec un seul d'entre eux :

le nombre de PP  $\geq$  5 mm. Ce risque est considéré comme bas si ce nombre est  $\leq$  à 4 PP (81).

- Résultats :

Les deux posologies testées sont plus efficaces que le placebo pour diminuer le nombre de PP  $\geq$  à 5 mm et pour réduire le BOP. Les patients traités pendant 14 jours présentent de meilleurs résultats que les patients traités pendant 7 jours. La différence entre patients traités pendant 14 et pendant 7 jours est cependant plus faible que celle entre les patients du groupe contrôle et celle des patients traités par antibiotiques (voir figure 014).

**Figure 014 : Nombre moyen de site avec des PP  $\geq$  à 5 mm, des PP  $\geq$  à 6 mm, des PP  $\geq$  à 7 mm en fonction de la posologie (77)**

**TABLE 3** Mean ( $\pm$ SD) and adjusted mean reductions ( $\pm$ SEM) in the number of sites with PD  $\geq$  5 mm, PD  $\geq$  6 mm and PD  $\geq$  7 mm

Variables	Time point	Treatment groups					p-values
		SRP + placebo (n = 22)	SRP + MTZ + AMX (7 Days)		SRP + MTZ + AMX (14 Days)		
			250 mg (n = 22)	400 mg (n = 22)	250 mg (n = 21)	400 mg (n = 22)	
							ANOVA
Number of sites with PD $\geq$ 5 mm	Baseline	35.6 $\pm$ 20.7 <sup>a</sup>	36.0 $\pm$ 23.8 <sup>a</sup>	37.7 $\pm$ 21.0 <sup>a</sup>	33.7 $\pm$ 25.1 <sup>a</sup>	37.4 $\pm$ 19.6 <sup>a</sup>	.97
	3 months	18.0 $\pm$ 14.0 <sup>b,A</sup>	11.0 $\pm$ 11.4 <sup>b,B</sup>	12.3 $\pm$ 9.2 <sup>b,B</sup>	8.4 $\pm$ 10.3 <sup>b,C</sup>	7.8 $\pm$ 8.1 <sup>b,C</sup>	.02
	6 months	19.0 $\pm$ 14.5 <sup>b,A</sup>	9.5 $\pm$ 9.4 <sup>b,B</sup>	10.0 $\pm$ 6.7 <sup>b,B</sup>	6.0 $\pm$ 6.4 <sup>C</sup>	7.5 $\pm$ 6.3 <sup>b,C</sup>	.00
	1 year	19.0 $\pm$ 14.5 <sup>b,A</sup>	9.5 $\pm$ 9.0 <sup>b,B</sup>	9.9 $\pm$ 7.5 <sup>b,B</sup>	5.0 $\pm$ 4.8 <sup>c,C</sup>	5.7 $\pm$ 4.6 <sup>c,C</sup>	.00
$\Delta$ 0-1 year							ANOVA
		17.2 $\pm$ 1.5 <sup>A</sup>	26.5 $\pm$ 1.5	26.6 $\pm$ 1.5	30.4 $\pm$ 1.6 <sup>B</sup>	30.7 $\pm$ 1.5 <sup>B</sup>	.00
							ANOVA
Number of sites with PD $\geq$ 6 mm	Baseline	22.5 $\pm$ 15.2 <sup>a</sup>	25.1 $\pm$ 20.5 <sup>a</sup>	24.6 $\pm$ 16.4 <sup>a</sup>	20.8 $\pm$ 20.9 <sup>a</sup>	22.5 $\pm$ 15.9 <sup>a</sup>	.93
	3 months	10.2 $\pm$ 10.9 <sup>b,A</sup>	5.0 $\pm$ 7.0 <sup>b,B</sup>	5.0 $\pm$ 4.5 <sup>b,B</sup>	2.8 $\pm$ 3.9 <sup>b,C</sup>	3.9 $\pm$ 4.6 <sup>b,B</sup>	.00
	6 months	10.5 $\pm$ 10.8 <sup>b,A</sup>	4.7 $\pm$ 6.2 <sup>b,B</sup>	4.1 $\pm$ 3.1 <sup>b,B</sup>	2.1 $\pm$ 3.7 <sup>b,C</sup>	3.4 $\pm$ 3.6 <sup>b,C</sup>	.00
	1 year	11.0 $\pm$ 11.5 <sup>b,A</sup>	4.0 $\pm$ 5.2 <sup>b,B</sup>	4.7 $\pm$ 4.0 <sup>b,B</sup>	1.7 $\pm$ 2.5 <sup>b,C</sup>	2.5 $\pm$ 2.6 <sup>b,C</sup>	.00
$\Delta$ 0-1 year							ANOVA
		12.2 $\pm$ 1.2 <sup>A</sup>	19.5 $\pm$ 1.2 <sup>B</sup>	18.7 $\pm$ 1.2 <sup>B</sup>	21.0 $\pm$ 1.2 <sup>B</sup>	20.5 $\pm$ 1.2 <sup>B</sup>	.00
							ANOVA
Number of sites with PD $\geq$ 7 mm	Baseline	11.7 $\pm$ 9.3 <sup>a</sup>	16.0 $\pm$ 15.7 <sup>a</sup>	14.0 $\pm$ 11.5 <sup>a</sup>	10.0 $\pm$ 14.2 <sup>a</sup>	11.4 $\pm$ 9.5 <sup>a</sup>	.53
	3 months	4.9 $\pm$ 6.2 <sup>a,A</sup>	2.5 $\pm$ 3.7 <sup>b,B</sup>	2.4 $\pm$ 2.2 <sup>b,B</sup>	1.0 $\pm$ 1.8 <sup>b,B</sup>	2.0 $\pm$ 2.8 <sup>b,B</sup>	.00
	6 months	5.4 $\pm$ 5.9 <sup>a,A</sup>	2.1 $\pm$ 3.5 <sup>b,B</sup>	1.6 $\pm$ 1.8 <sup>b,B</sup>	0.8 $\pm$ 1.3 <sup>b,B</sup>	2.0 $\pm$ 2.6 <sup>b,B</sup>	.00
	1 year	5.4 $\pm$ 5.9 <sup>a,A</sup>	2.0 $\pm$ 3.0 <sup>b,B</sup>	1.9 $\pm$ 2.1 <sup>b,B</sup>	0.8 $\pm$ 1.4 <sup>b,B</sup>	1.4 $\pm$ 1.9 <sup>b,B</sup>	.00
$\Delta$ 0-1 year							ANOVA
		7.5 $\pm$ 0.7 <sup>A</sup>	11.2 $\pm$ 0.7 <sup>B</sup>	10.9 $\pm$ 0.7 <sup>B</sup>	11.5 $\pm$ 0.7 <sup>B</sup>	11.1 $\pm$ 0.7 <sup>B</sup>	.00

AMX, amoxicillin; MTZ, metronidazole; PD, probing depth; SD, standard deviation; SEM, standard error of the mean; SRP, scaling and root planing. The significance of differences among treatment groups at each time point was tested by ANOVA and Tukey tests and by ANCOVA with adjustments for baseline values ( $p < .05$ , different uppercase letters indicate differences among treatment groups). The significance of differences over time was assessed by repeated measures ANOVA and Tukey tests (different lowercase letters indicate significant differences over time).

- Conclusions :

Le bénéfice d'un traitement de 14 jours est supérieur à celui d'un traitement de 7 jours en particulier pour les PP profondes suggérant que la durée d'exposition des biofilms aux antibiotiques influence fortement les résultats, mais aussi les effets secondaires. Aucune différence n'a été notée entre les deux doses d'antibiotiques testées. Dans une autre étude on observe une réponse légèrement supérieure avec un traitement sur 7 jours comparée à 3 jours sur la réduction des PP  $\geq 5$ mm (82), mais dans cette étude le bénéfice des antibiotiques/placebo est faible ! Cependant, la posologie sur 7 jours avec des doses de 500mg/400mg 3 fois par jour AMX/MTZ reste privilégiée dans la littérature récente (83,84). Des méta-analyses récentes (83,84) n'ont pas réussi à mettre en évidence un bénéfice d'un traitement de 14 jours par rapport à un traitement de 7 jours en évaluant le gain de PPP et de NA moyen. A ce propos il faut noter qu'en utilisant le NA et la PPP moyenne comme critère d'évaluation, aucune différence statistiquement significative n'a pu être mise en évidence par Borges et al. (77) entre les posologies de 7 et de 14 jours aussi bien à 3, 6 ou à 12 mois. Selon que l'on considère la PPP moyenne ou le nombre de PP  $\geq 5$  mm les résultats de cette étude peuvent donc être lus différemment ce qui confirme l'importance du choix des critères d'évaluation.

Par rapport à la méta-analyse de Teughels et al. (2020), on observe des réductions beaucoup plus fortes des PPP, deux (PP  $\geq 5$  mm et 6mm) à trois fois (PP  $\geq 7$  mm) avec les antibiotiques. On gagne 0,5 mm en moyenne de réduction de PPP avec les antibiotiques, soit un gain similaire à ce qu'on peut observer avec les traitements chirurgicaux (85). Cependant en absence d'analyse au niveau patient (55), il reste difficile d'établir un profil type bénéficiant au mieux de leur utilisation.

### 3.2.2.5 Etude de Miranda et al. (2014), impact du diabète (78)

Tableau 002: Miranda et al. (2014) Journal of Clinical Periodontology Brésil, Patients diabétiques						
Type d'étude/ Groupes de patient	Homme/Femme Age	Critère d'inclusion  Critère d'exclusion	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation du succès du traitement :	Résultats
Essai clinique randomisé en double aveugle  27 patients avec DSR + placebo  29 patients avec DSR + AMX + MTZ	<u>Placebo</u>  Non précisé (NP) 53.7 ± 8.0  <u>AMX + MTZ :</u>  NP 54.0 ± 8.2	Diabète de type II depuis plus de 5 ans Traitement antidiabétique (diète, insuline, antidiabétique oraux..) Taux d'hémoglobine glyquée compris entre 6,5 et 11% Parodontale chronique généralisée Plus de 35 ans Minimum 15 dents conservables Minimum 6 dents avec au moins une PPPde plus 5 mm présente Minimum 30% des sites avec PP et NA ≥ à 4mm et BOP positif  Antécédents de traitement parodontal Grossesse/allaitement Tabagisme (actuel ou dans les 5 dernières années) Maladie systémique affectant la progression des parodontopathies (sauf diabète) Anti-inflammatoires Besoin en antibioprofylaxie Usage continue de CHX dans les 3 derniers mois Antécédent d'antibiothérapie dans les 6 mois Allergie à l'AMX, MTZ ou CHX	500 mg d'AMX et 400 mg de MTZ  3 fois par jour pendant 14 jours	1 an avec analyse à 3 et 6 mois	- Nombre et proportion de PP ≥ 5 mm  - Gain moyen de PPP dans les PP profondes (≥ 7mm) ou modérés (4-6mm)  - BOP	-Nombre de PP ≥ à 5 mm à 1 ans et réduction moyenne du nombre de PP >= à 5 mm en 1 an :  <b>Placebo : 14.9 ±3.2 (13.2 ±11.7 %) PP</b> (réduction de <b>17.97 ±1.77 PP</b> en un an) <i>Initialement 33.4 ±16.8 (28.3 ±14.7 %) PP*</i> <b>Groupe AMX- MTZ : 4.0 ±3.4 (3.4 ±2.8 % ) PP</b> (réduction de <b>28.67 ±1.70 PP</b> en un an) <i>Initialement 32.2 ± 18.7 PP (26.0 ± 14.0%)*</i> (Réduction de PP statistiquement significatif).  - Réduction de PPP à 1 an pour les PP de 4-6 mm :  <b>Placebo : 1.13 ±0.11 mm</b> <b>Groupe AMX-MTZ : 1.79 ±0.11 mm</b> (statistiquement significatif).  - Réduction de PPP à 1 an pour les PP ≥ 7 mm :  <b>Placebo : 2.30 ±0.29 mm</b> <b>Groupe AMX - MTZ : 3.90 ±0.29mm</b> (statistiquement significatif).  - Pour le BOP à 1 an :  <b>Placebo : 16.9 ±10.0 %</b> <b>Groupe AMX - MTZ : 10.6 ±5.7 %</b> (statistiquement significatif)

- Groupes de patients et critère d'inclusion et d'exclusion :

La composition des différents groupes est homogène en question d'âge, la majorité des patients inclus ayant entre 50 et 60 ans. Les patients sont plus âgés que dans l'étude de Borges et al. (2017) (77) cela peut s'expliquer au vu des critères d'inclusions (les patients doivent être diabétiques).

L'inclusion d'un groupe contrôle composé exclusivement de patient non diabétiques aurait permis d'étudier l'impact du diabète sur l'efficacité du traitement antibiotique. Un tel groupe n'existe cependant pas dans cette étude qui ne nous permettra donc pas de comparer l'efficacité du traitement antibiotique chez le diabétique par rapport à la population générale mais seulement l'efficacité d'un traitement antibiotique par rapport à un placebo dans une population de diabétique.

Aucun fumeur n'est accepté dans l'étude. L'ensemble des patients présente une maladie parodontale que l'on peut qualifier de sévère : Minimum 6 dents avec au moins une PPP > 5 mm présente, minimum 30% des sites avec PP et NA  $\geq$  à 4mm et BOP positif. Ces critères sont les mêmes que chez Borges (77)

L'ensemble des patients est diabétique avec un taux d'Hémoglobine glyqué compris entre 6,5 et 11%. Dans la classification de Chicago 2017, la valeur seuil retenue pour différencier un diabète équilibré ou non équilibré est de 7%. Une partie des patients considérés comme diabétique dans cette étude pourrait donc être considérée comme ayant un diabète équilibré. Cependant au vu de la valeur moyenne du taux d'hémoglobine glyqué dans le groupe contrôle ( $8,99 \pm 1,63$ ) et dans le groupe test ( $8,53 \pm 1,56$ ) on peut considérer que la grande majorité des patients étudiés souffrent bien d'un diabète déséquilibré. Les autres critères d'exclusions sont classiques pour ce type d'essais cliniques : absence d'antécédent d'antibiothérapie dans les 6 mois, absence d'allergie à l'AMX ou au MTZ, etc...

- Suivi, posologie, et critères d'évaluation

Comme pour l'étude de Borges et al. (2017) (77), seuls les résultats à 1 an de suivi seront comparés. La posologie est de 500mg d'AMX et 400mg de MTZ 3 fois/jour pendant 14 jours. Parmi les nombreux critères d'évaluation utilisés dans cette étude seuls certains critères d'évaluation ont été retenus : le BOP, le Nombre de PP  $\geq$  5 mm, Gain moyen de PPP dans les PP profondes ( $\geq$  7mm) ou modérées (4-6mm).

- Résultats :

Le groupe test a montré de meilleurs résultats que le groupe contrôle pour tous les critères d'évaluation étudiés. Dans le cas du gain moyen de PPP dans les PP initialement modérés, le bénéfice apporté par le traitement antibiotique semble moindre que dans l'étude de Borges et al. (2017) (77). L'ensemble de ces résultats est cohérent avec les conclusions de Teughels et al. (2020) (52).

- Conclusions :

Les bénéfices du traitement AMX - MTZ mis en évidence dans la Méta-Analyse de Teughels et al. peuvent être étendus aux patients diabétiques non équilibrés malgré la présence de ce facteur de risque. Il est intéressant de noter que la prescription d'antibiotiques est recommandée par l'AFFSAPS chez les diabétiques non-équilibrés en antibioprofylaxie. Il semble cohérent dans ce cas que la prescription puisse être aussi thérapeutique.

### 3.2.2.6 Étude de Theodoro et al. (2018) : Impact du tabac (79)

Tableau 003 : Theodoro et al. (2018), Photodiagnosis Photodyn Ther , Brésil, Patients fumeurs						
Type d'étude/ Groupes de patient	Homme/Femme Age	Critère d'inclusion  Critère d'exclusion	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation du succès du traitement :	Résultats
Essai clinique randomisé en double aveugle  14 patients avec DSR + placebo  14 patients avec DSR + AMX + MTZ	Placebo  10/4 46.2 ± 6.7 AMX + MTZ :  9/5 48.9 ± 5.1	Bonne santé générale <b>Parodontite chronique généralisée sévère</b> Plus de 30 ans Minimum 15 dents AU moins 6 dents avec au moins une PP ≥ à 5 mm Une perte de NA au moins égale à 5 mm Minimum 30% des sites avec PP ≥ à 4mm, Perte de NA ≥ 4mm et BOP positif AU moins une PP profonde (≥ 7 mm) et une PP modéré (Entre 4 et 7 mm PP) par quadrant Plus de 10 cigarettes par jour pendant au moins 5 ans  Antécédents de traitement parodontal dans les 6 mois Plus de 70 ans Grossesse/allaitement Traitement ODF en cours Maladie systémique affectant la progression des parodontopathies Anti-inflammatoire long court Maladies cardio-vasculaires Besoins en antibioprophylaxie Antibiotique dans les 6 mois Allergie à l'AMX, MTZ ou CHX Alcoolisme ou désordre métabolique	400 mg MTZ et 500 mg d'AMX  3 fois par jour pendant 7 jours	6 mois avec analyse à 3 mois	- Nombres de PP ≥ à 5 mm et < 7 mm  - Nombre de PP ≥ 7 mm  - Réduction de PPP moyenne dans les PP profondes (≥ 7mm) ou modérés (4-6mm)  - BOP	- À 6 mois, pour le nombre de PP ≥ à 5mm et <7 mm : <b>Placebo : 23.36 ±14.29 PP</b> <b>Groupe AMX-MTZ : 15.77 ±9.87 PP</b> (statistiquement significatif).  - À 6 mois, pour le nombre de PP z ≥ à 7mm : <b>Placebo : 6.28 ±8.19 PP</b> <b>Groupe AMX-MTZ : 2.69 ±3.06 PP</b> (statistiquement significatif).  - Réduction de PPP à 6 mois pour les PP de 4-6 mm : <b>Placebo : 0.68 ±0.49 mm</b> <b>Groupe AMX-MTZ : 0.86 ±0.55 mm</b> (statistiquement non significatif).  - Réduction de PPP à 6 mois pour les PP ≥ 7 mm : <b>Placebo : 2.40 ±1.14mm</b> <b>Groupe AMX-MTZ : 2.40 ±1.55 mm</b> (statistiquement non significatif).  - Pour le BOP à 6 mois : <b>Placebo : 68.89 ±22.02 %</b> <b>Groupe AMX-MTZ : 70.66 ±18.89 %</b> (statistiquement non significatif)

- Groupes de patients et critère d'inclusion et d'exclusion :

La composition des différents groupes est homogène en question d'âge et de sexe des patients. La majorité des patients inclus ont entre 40 et 50 ans comme dans l'étude de Borges et al. 2017. De manière analogue à l'étude de Miranda et al. (2014) (78), il aurait été intéressant d'inclure un groupe contrôle ne fumant pas et traité par AMX-MTZ pour évaluer l'impact du tabac sur l'efficacité du traitement antibiotique.

L'ensemble des patients est exempt de pathologie générale influençant la progression des maladies parodontales. L'ensemble des patients présente une maladie parodontale que l'on peut qualifier de sévère : Minimum 6 dents avec au moins une PPP  $\geq$  à 5 mm, une perte de CA au moins égale à 5 mm, au minimum 30% des sites avec PPP  $\geq$  à 4mm, Perte d'attache  $\geq$  4mm et BOP positif. Au moins une PP profonde ( $\geq$  7 mm) et une PP modérée (Entre 4 et 7 mm de PPP) par quadrant.

L'ensemble des patients fume au moins 10 cigarettes par jour depuis au moins 5 ans avec en moyenne  $14,93 \pm 3,52$  cigarettes par jour pour le groupe contrôle et  $18,93 \pm 3,50$  cigarette par jour pour le groupe test. Les autres critères d'exclusions sont classiques pour ce type d'essais cliniques : absence d'antécédent d'antibiothérapie dans les 6 mois, absence d'allergie à l'AMX ou au MTZ, etc...

- Suivi, posologie, critères d'évaluation :

Les patients sont suivis durant 6 mois, l'intérêt de cette étude pour évaluer le succès des traitements parodontaux à long terme est donc plus limité. Seuls les résultats à 6 mois de suivi seront comparés. Les doses sont les mêmes que chez Miranda et al. mais contrairement à Miranda et al. (2014) (78) le traitement n'est prescrit que durant 7 jours. Au vu des résultats de Borges et al. (2017) (77), on peut donc s'attendre à un bénéfice moindre.

Parmi les nombreux critères d'évaluations utilisés dans cette étude. Seuls certains critères d'évaluations ont été retenus : le BOP, Nombres de PP  $\geq$  à 5 mm et  $<$  7 mm, le nombre de PP  $\geq$  7 mm, le Gain moyen de PPP dans les PP profondes ( $>$  7mm) ou modérés (4-6mm)

- Résultats :

Le groupe test a montré de meilleurs résultats que le groupe contrôle pour le nombre de PP  $\geq$  à 5 mm et  $<$  7 mm et le nombre de PP  $\geq$  7 mm. Cependant aucune différence en termes de gain moyen de PPP dans les PP initialement profondes ou modérés n'a été mise en évidence. Les résultats obtenus sont en deçà de ceux obtenus par Teughels et al. 2020. (52)

- Conclusions :

Les patients fumeurs peuvent obtenir un bénéfice d'un traitement antibiotique mais celui-ci semble moindre que celui mis en évidence dans la population générale. Une telle comparaison est cependant difficile à établir en raison de l'absence d'un groupe test de patient « non-fumeur » dans cet essai clinique. De plus le bénéfice des antibiotiques chez les patients fumeurs reste encore peu consensuel

### 3.2.2.7 Étude de Feres et al. (2012) : Analyse du risque patient (80)

Tableau 004: Feres et al. (2012), Journal of Clinical Periodontology, Brésil, Analyses du risque par patient						
Type d'étude/ Groupes de patient	Homme/Femme Age	Critère d'inclusion  Critère d'exclusion	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation du succès du traitement :	Résultats
Essai clinique randomisé en double aveugle  40 patients avec DSR uniquement  39 patients avec DSR + AMX + MTZ	<u>Placebo</u>  12/28 45.8 ±8.54 <u>AMX + MTZ :</u>  17/22 46.3 ±8.59	Bonne santé générale <b>Parodontite chronique généralisée</b> Plus de 30 ans Minimum 6 dents avec au moins une PP de plus 5 mm présente, minimum 30% des sites avec PP et NA ≥ à 4mm et BOP positif  Antécédents de traitement parodontal Grossesse Allaitement Tabagisme Maladie systémique affectant la progression des parodontopathies Anti-inflammatoire au long court Besoin en antibioprofylaxie Antibiothérapie dans les 6 mois précédent Allergie à l'AMX, MTZ ou CHX	400 mg MTZ et 500 mg d'AMX  3 fois par jour pendant 14 jours	1 an avec analyse à 3 mois et 6 mois	- <b>Nombre de PP ≥ 5 mm</b>  - Réduction de PPP moyenne dans les PP profondes (≥ 7mm) ou modérés (4-6mm)  - BOP  - « PRA »	-Nombre de PP ≥ à 5 mm à 1 ans :  <b>Placebo : 16,1 ±15.6 PP (12.0 ±11.4% des sites)</b> <b>Groupe AMX - MTZ : 4,7 ±6.0 PP (3.6 ±4.6% des sites)</b> (statistiquement significatif).  - Réduction de PPP à 1 an pour les PP de 4-6 mm :  <b>Placebo : 1.3 ±0.5 mm</b> <b>Groupe AMX - MTZ : 1.9 ± 0.5 mm</b> (statistiquement significatif).- Réduction de PPP à 1 an pour les PP ≥ 7 mm : <b>Placebo : 3.1 ±1.4 mm</b> <b>Groupe AMX - MTZ : 4.1 ±0.7 mm</b> (statistiquement significatif).- Pour le BOP à 1 an : <b>Placebo : 23.5 ± 25.8 %</b> <b>Groupe AMX - MTZ : 11.4 ±18.9 %</b> (statistiquement non significatif)  - Pour le risque parodontal :  <b>Placebo :</b> Risque faible : <b>9 patients</b> Risque modéré : <b>6 patients</b> Risque élevé : <b>25 patients</b> <b>Groupe AMX - MTZ :</b> Risque faible : <b>25 patients</b> Risque modéré : <b>4 patients</b> Risque élevé : <b>9 patients</b>

<b>Tableau 005: Mesure du risque</b>			
<i>Essai clinique :</i>	<u>Borges et al. 2017</u> Journal of Clinical Periodontology Brésil	<u>Miranda et al. 2014</u> Journal of Clinical Periodontology Brésil Patients diabétiques	<u>Feres et al. 2012</u> Journal of Clinical Periodontology Brésil
<i>Impact sur le risque parodontal à 1 an de suivi :</i>	<b>Placebo :</b> Risque faible : <b>3 (13,6 %) patients</b> <b>Posologie 2 (groupe AMX-MTZ 7j) :</b> Risque faible : <b>7 (31,8 %) patients</b> <b>Posologie 4 (groupe AMX-MTZ 14j) :</b> Risque faible : <b>14 (63,6 %) patients</b>	<b>Placebo :</b> Risque faible : <b>6 patients</b> Risque modéré : <b>6 patients</b> Risque élevé : <b>15 patients</b> <b>Groupe AMX - MTZ :</b> Risque faible : <b>22 patients</b> Risque modéré : <b>5 patients</b> Risque élevé : <b>2 patients</b>	<b>Placebo :</b> Risque faible : <b>9 patients</b> Risque modéré : <b>6 patients</b> Risque élevé : <b>25 patients</b> <b>Groupe AMX - MTZ :</b> Risque faible : <b>25 patients</b> Risque modéré : <b>4 patients</b> Risque élevé : <b>9 patients</b>

- Intérêt du risque global de progression de la maladie parodontale :

La plupart des critères d'évaluations précédemment étudiés sont relatifs à des ensembles de PP de différentes profondeurs par groupe. Cette approche « par site » peut être complétée par une approche par patient, en particulier en termes de risque résiduel, plus pertinente en termes de prise en charge parodontale. L'étude des scores de risque de progression de la maladie parodontale rentre dans le cadre de cette approche plus globale.

Si le PRA est actuellement un score de risque fréquemment utilisé (81), aucune des études sélectionnées ne s'est spécifiquement intéressée à l'impact du traitement antibiotique sur le PRA. Plusieurs études ont cependant estimé l'impact du traitement antibiotique sur le risque parodontal en ne retenant qu'un seul des 6 facteurs rentrant en jeu dans la définition du PRA, généralement le nombre de PP  $\geq$  à 5mm. C'est notamment le cas de Borges et al (2017), de Miranda et al. (2014) et de Feres et al. (2012). (77,78,80) Dans cette dernière étude l'approche par patient est tout particulièrement développée.

- Étude de Feres et al. 2012 :

-  Groupes de patients et critère d'inclusions et d'exclusions, Suivi, posologie, critères d'évaluation

L'étude de Feres et al. (2012) possède des caractéristiques comparables aux études précédemment analysées : critères d'inclusions et d'exclusions ; même posologie que le groupe 4 de Borges et al. (2017) (77) et que le groupe test de Miranda et al. (2014) (78) un suivi sur un an ; de nombreux critères d'évaluation du succès des traitements parodontaux, etc... Elles possèdent un groupe test et un groupe contrôle particulièrement nombreux avec presque 40 patients par groupe et s'intéresse à l'impact des traitements antibiotiques sur le risque de progression de la maladie parodontale.

- Résultats

Les résultats sur les réductions des PP profondes sont comparables à ceux de Borges et al. (2017) (77) en plus marqué avec des réductions de PP  $\geq$  à 5 mm près de 4 fois supérieures comparées au groupe contrôle. L'analyse par patient montre aussi un nombre de patients sans poches résiduelles profondes de 59%, soit trois plus que dans le groupe contrôle.

+ Conclusions :

Comparé aux études précédentes, l'étude de Feres et al. (2012) (80) montre le potentiel élevé du traitement antibiotique dans l'amélioration de l'état parodontal avec des réductions des PP profondes et du nombre de patients présentant des poches résiduelles bien supérieures aux résultats moyens des méta-analyses. Les raisons de ces différences peuvent être liées en partie aux populations étudiées, avec des répartitions de facteur de risque locaux, environnementaux, différentes des compositions de biofilms différentes et des résistances bactériennes (86).

- Impact du traitement antibiotique sur le risque global de progression de la maladie parodontale :

Dans la population générale (80) et chez les diabétiques non équilibrés (78), on voit que le groupe test présente bien plus de patients à faible risque de progression de la maladie parodontale et bien moins de patients avec un fort risque de progression de la maladie parodontale. Ces résultats sont cohérents avec l'impact positif du traitement antibiotique sur la réduction du nombre de PP  $\geq$  à 5 mm. Chez Borges et al. 2017 (77) on voit qu'un traitement de 14 jours est corrélé à de meilleurs résultats en termes de risque de progression des maladies parodontales qu'un traitement de 7 jours ce qui confirme les conclusions tirées de l'analyse « par site ».

Cet effet sur le risque parodontal montre que le traitement antibiotique peut avoir un impact à long terme même si très peu d'études (85,87) ont analysé les résultats à plus d'un an, comme l'étude de Preus et al. (2017) (88) à 5 ans, ce qui reste pour beaucoup d'auteurs une limitation dans la validation de l'intérêt des antibiotiques (52). Cependant, les études à long terme sur l'effet des différentes modalités thérapeutiques (chirurgie) ou des facteurs de risque (tabagisme) ont souvent montré que les impacts

positifs ou négatifs à court terme (1 an) perduraient tout au long de la maintenance en cas de suivi régulier (15,89).

***Efficacité clinique des traitements antibiotiques, études cliniques, ce qu'il faut retenir :***

- *Les méta-analyses montrent que l'association AMX-MTZ et DSR améliore de plus de 60% les réductions de PP profondes par rapport au DSR seul quelque soit le type de parodontite*
- *Des études cliniques montrent que des réductions encore plus importantes peuvent être observées (4 à 5 fois)*
- *Les différences de résultats peuvent s'expliquer par la présence de facteurs de risque spécifiques*
- *Les patients diabétiques et fumeurs peuvent aussi bénéficier d'un traitement antibiotique même si l'impact semble plus faible que dans la population générale*
- *Le traitement antibiotique a un impact positif sur le risque parodontal à long terme des patients*
- *La posologie 1,5 gr par jour d'AMX et de MTZ pendant 7 jours est la plus répandue. Le passage à 15 jours semble plus efficace mais augmente les effets secondaires.*

### **3.3 Efficacité clinique des traitements antibiotiques en pratique quotidienne**

#### **3.3.1 Exemples d'indications et de résultats en pratique clinique libérale et hospitalière habituelles**

Les enquêtes réalisées sur des échantillons plus ou moins larges de praticiens donnent une idée moyenne de leurs comportements sans avoir d'idée des résultats obtenus. Les études cliniques évaluant les effets cliniques des antibiotiques sont effectuées dans des conditions expérimentales et cliniques « idéales », avec un comportement et une population présélectionnée. Nous avons voulu estimer l'impact du traitement AMX et MTZ à court terme dans le cadre d'un cabinet libéral de parodontologie, ainsi que de manière plus globale les modes de prescription des antibiotiques et l'impact à court et long termes sur une population de patients traités et suivis au service de parodontologie de Strasbourg.

#### **3.3.2 Effet de la combinaison AMX-MTZ en thérapeutique initiale non chirurgicale à 4 mois**

##### **- Groupes de patients et critère d'inclusions et d'exclusions, Suivi, posologie, critères d'évaluation :**

Cette étude est basée sur les résultats d'une cohorte de patients adultes traités dans le cabinet du Dr Pierre Simonis à Strasbourg. C'est une étude observationnelle dont le protocole a été soumis et accepté par le comité d'Ethique des Hôpitaux Universitaire Strasbourg (CEE-2021-82). Les principales caractéristiques de ce protocole ont été décrites dans l'article de Foessel et al. (2019) (51) et la thèse d'exercice d'Elsa Munch (59)

En résumé, les patients inclus dans cette étude étaient en bonne santé. Ils souffraient tous de parodontites plus ou moins sévères non traitées. Lors du bilan parodontal, les PPP, le BOP ainsi que le niveau osseux parodontal ont été évalués.

Les quantités des 6 principales bactéries associées aux formes sévères de parodontites ont été évaluées à l'aide d'un test bactérien RT-PCR. Après diagnostic, le traitement a consisté en un enseignement à l'hygiène bucco-dentaire/élimination des facteurs de rétention de plaque, DSR, et une réévaluation à 4 mois. Les patients présentant des taux élevés de *A.a*, et une inflammation parodontale sévère ont été traités par antibiotiques AMX 1,5 gr et MTZ 1,5 gr par jour pendant 7 jours en complément du DSR.

- Résultats :

Les résultats (tableau 006) montrent que les caractéristiques cliniques et microbiologiques moyennes avant traitement sont globalement comparables. Le taux de *A.a* est cependant plus élevé chez les patients avec traitement antibiotique. Les résultats à 4 mois montrent une nette amélioration des signes cliniques mais similaire entre les deux groupes à l'exception du % de BOP qui demeure plus élevé chez les patients sans antibiotiques. Pour les bactéries on note une forte diminution de leur taux dans le groupe avec antibiotiques. Cette diminution est aussi observée dans le groupe sans antibiotiques pour certaines bactéries, comme le *P.g*. Cependant une réduction globale des bactéries pathogènes est moins marquée dans ce groupe, et on observe une forte augmentation du *A.a*.

Tableau 006 : Caractéristiques cliniques et microbiologiques avant et après traitement				
	Données avant traitement		Données à 4 mois	
	AMX-MTZ	Contrôle	AMX-MTZ	Contrôle
Nb patients	55	26		
Hommes nb (%)	21(0.38)	7(0.27)		
Age ans (ET)	51.93(12.86)	47.69(11.93)		
BOP% (ET)	45.12(21.31)	54.56(25.29)	18.85(13.48)	<b>33.07(22.95)</b>
Moy PP (ET)	2.8(1.51)	2.95(0.65)	2.13(0.3)	2.11(0.41)
% PP > 3mm (ET)	24.13(13.66)	28.25(15.35)	7.7(6.63)	6.87(7.67)

% PP > 5mm (ET)	6.3(8.08)	5.95(7.05)	0.88(1.42)	0.83(1.09)
BL/age (ET)	1.06(0.57)	1.35(0.92)		
%A.a (ET)	0.47(1.32)	0.24(0.6)	0.15(0.73)	<b>2.56(9.47)</b>
% F.n (ET)	0.95(1.3)	0.28(0.36)	0.1(0.62)	0.05(0.13)
% P.g (ET)	5.31(7.58)	7.93(19.01)	0.03(0.17)	0.02(0.04)
% P.i (ET)	4.21(22.69)	1.42(2.38)	0.41(1.79)	1.8(5.46)
% T.d (ET)	5.23(4.51)	5.46(6)	0.34(0.91)	0.99(1.91)
% T.f (ET)	4.37(3.27)	3.83(2.94)	0.44(1.79)	0.71(1.6)
% Pathogènes / Total (ET)	20.54(28.29)	19.15(18.8)	0.54(1.51)	2.04(4.07)
F.n : Fusobacterium nucleatum, P.i : Prevotella intermedius, T.d : Treponema denticola, T.f : Tanerella forsythia. En gras, différence significative entre les groupes (Mann-Whitney p<0,05)				

Concernant le PRA (Tableau 007), la répartition des catégories de risque est similaire dans les deux groupes de patients avec une prédominance des patients avec un risque élevé (plus de 60%). Après traitement, il y a une forte réduction du nombre de patients avec un risque élevé, plus marquée dans le groupe avec antibiotiques. A noter un nombre plus élevé de patients présentant une détérioration du niveau de risque dans les groupes sans antibiotiques.

Tableau 007 : Répartition et évolution des scores de risque PRA avant et après traitement				
	Données avant traitement		Données à 4 mois	
	AMX-MTZ	Control	AMX-MTZ	Control
Risque faible (%)	8(14.55)	5(19.23)	23(41.82)	6(23.08)
Risque modéré (%)	8(14.55)	5(19.23)	17(30.91)	8(30.77)

Risque élevé (%)	39(70.91)	16(61.54)	15(27.27)	12(46.15)
Amélioration (%)			25(45.45)	7(26.92)
Détérioration (%)			2(3.64)	<b>6(23.08)</b>
En gras, différence significative entre les groupes (test z p<0,05)				

- Conclusion :

Cette étude a des limites car ce n'est pas un essai clinique randomisé. Cependant elle donne un aperçu à la fois d'un mode de prescription en pratique quotidienne de la combinaison AMX-MTZ et de ses résultats sur un nombre important de patients. Le choix de l'indication du traitement antibiotique semble dans cette cohorte être plus basé sur les résultats des tests bactériens que sur un état clinique prédéterminé. Les résultats cliniques confirment ceux d'une autre étude similaire chez des patients sans *A.a* avec la prescription de la combinaison spiramycine et MTZ où les résultats cliniques à 4 mois sont comparables entre les groupes avec ou sans antibiotiques, avec là aussi un état clinique similaire avant traitement (51). Comme dans cette étude, les différences de réponses cliniques observées avec ou sans antibiotiques sont faibles, à l'exception de l'inflammation gingivale, alors que l'effet antibactérien est très marqué.

Cet effet antibactérien est cependant assez dépendant du type de bactérie. La forte réduction du taux de *A.a* observée dans le groupe avec antibiotiques correspond bien à l'effet anti-infectieux ciblé de ce traitement avec l'AMX. Cependant, l'absence de différence de réponse pour le taux *P.g* entre les deux groupes suggère que la combinaison AMX-MTZ a peu de valeur antibactérienne ajoutée chez ce type de patient pour ce type de bactérie. Ces données illustrent l'importance dans la prescription des antibiotiques de la définition clinique, mais aussi microbiologique du type de pathologie parodontale dont souffre le patient. Le *A.a* reste préférentiellement associé aux formes agressives de parodontite en particulier localisées.

En ce qui concerne le risque évalué avec le PRA, on note une certaine efficacité des antibiotiques dans sa réduction comme les études citées ci-dessus, suggérant que la combinaison des signes cliniques est plus à même de mettre en évidence un effet

bénéfique des antibiotiques. Enfin, si on prend en compte les patients présentant une aggravation de leur risque PRA après traitement on voit que leur nombre est plus important chez les patients sans antibiotiques, ce qui peut être à rapprocher de l'augmentation du taux de *A.a* dans ce groupe. Ces résultats confirment bien que le bénéfice du traitement antibiotique est grandement dépendant de la définition des critères de succès du traitement parodontal à court terme.

### 3.3.3 Mode de prescription et résultats des traitements antibiotiques à court et long terme

#### - Groupes de patients et critère d'inclusions et d'exclusions, Suivi, posologie, critères d'évaluation

Cette étude concerne une cohorte de patients traités et suivis dans le service de Parodontologie de la Faculté Dentaire de Strasbourg. Elle donne plus d'informations sur les comportements en termes d'antibiothérapie que sur leurs résultats, vu la variabilité des situations cliniques. Elle a l'avantage d'être bien documentée sur le long terme. C'est une étude observationnelle rétrospective dont le protocole a été soumis et accepté par le comité d'Ethique des Hôpitaux Universitaire Strasbourg (CEE-2016-95). Les principales caractéristiques de ce protocole ont été décrites dans les articles de Sarbacher et al. (2022) (90). En résumé, les patients inclus dans cette étude devaient avoir effectué leur thérapeutique parodontale active (APT) et de maintenance (SPT), ainsi que la pose d'implants dans le service de parodontologie. Les PPP, le niveau osseux, les pertes dentaires pour raison parodontale ont été évalués lors des différentes étapes du suivi. Les modalités de suivi ont été décrites dans un article récent (46). Brièvement, l'APT comprenait une première phase non chirurgicale associée ou non à un traitement antibiotique, suivie de traitements chirurgicaux en cas de persistance de PP profondes. La SPT comprenait des visites de réévaluation, avec renforcement de l'EHBD et DSR des PP supérieures à 3mm et chirurgie pour les PP profondes, les deux associés ou non à des traitements antibiotiques. Le rythme préconisé des visites était de 3 à 6 mois en fonction des conditions cliniques et de leur évolution pendant le suivi.

L'âge moyen est de 53 ans, le nombre d'hommes est de 44%. Les parodontites sévères (PS) (Classification AAP(91)), étaient observées chez 40% des patients. Le pourcentage de patient traités avec des antibiotiques pour raison parodontale était de 35,1%, majoritairement pour les formes sévères. Le type d'antibiotique majoritairement prescrit était la combinaison spiramycine et MTZ. La durée de suivi est au-delà de 3 ans.

#### - Conclusion

Les résultats cliniques montrent en fin d'APT et de SPT, plus de PP pour les patients avec traitements antibiotiques avec cependant moins de pertes dentaires en fin de SPT pour ces patients. En termes de prescription, on observe une certaine diversité des patients chez qui on a choisi de prescrire des antibiotiques pendant l'APT, et aussi le type d'antibiotique prescrit. Ceci est le reflet de l'évolution des indications, certains patients ayant commencé leur traitement il y a plus de 10 ans. On retrouve cependant deux tendances fortes que sont la prescription des antibiotiques pour les formes sévères et aussi l'utilisation d'une combinaison de deux antibiotiques pour couvrir au maximum le spectre bactérien. On peut retrouver ces tendances au niveau de l'ensemble des chirurgiens-dentistes français (40) comme vu plus haut.

Comme pour l'étude précédente, il n'y a pas vraiment d'avantage clinique probant en termes de pourcentage de PP profondes à court terme avec au contraire plus de PP profondes à long terme, ce qui pourrait s'expliquer par des prescriptions faites chez des patients réfractaires au traitement initial et suggérant que les antibiotiques ne peuvent pas palier aux échecs thérapeutiques liés à la gestion des facteurs de risque. Par contre, on a extrait moins de dents pour raisons parodontales chez ces patients à court et surtout long terme. Ces données peuvent à la fois suggérer l'impact d'une attitude du praticien plus conservatrice à court terme en cas de prescription d'antibiotiques, mais aussi un réel effet clinique positif à long terme. Cet effet bénéfique à long terme a été décrit dans différentes autres cohortes (92), en particulier pour les dents à risque comme les molaires avec des classes III de furcation (93).

Ces deux études en conditions « réelles » aux résultats mitigés peuvent expliquer aussi les impressions d'inefficacité des antibiothérapies curatives ressenties pour certains patients.

***Efficacité clinique des traitements antibiotiques en pratique quotidienne , ce qu'il faut retenir :***

- *En pratique quotidienne, les résultats cliniques semblent plus limité car les indications sont plus praticiens dépendantes*
- *Les antibiothérapies curatives réduisent fortement les taux de parodontopathogènes au moins à court terme*
- *Pendant le suivi, les antibiotiques sont souvent prescrits en cas de récurrence de la maladie parodontale marquant l'importance des facteurs de risque locaux*
- *Cependant on note une réduction du risque et du taux de perte dentaire à long terme*

**3.4 Comparaison avec d'autres thérapeutiques anti-microbiennes**

Face à ces résultats assez variables d'autres approches anti-infectieuses sont utilisées comme alternative des antibiothérapies curatives. Les antiseptiques sont depuis longtemps utilisés en parodontologie. Ils se présentent sous différentes formes galéniques, bains de bouche, gels, produits à libération lente... Leur bénéfice en terme clinique est assez modéré et leurs indications actuelles portent plus sur la gestion des biofilms supra-gingivaux lors des différentes phases thérapeutiques (94).

**3.4.1 Prescription de bains de bouche à la chlorhexidine :**

L'adjonction d'un traitement antiseptique notamment à base de chlorhexidine ne permet pas d'amener la même amélioration des paramètres cliniques que ceux obtenus suite à la prescription de l'association AMX-MTZ (80,95). Les deux thérapeutiques peuvent cependant être utilisés de manière complémentaire même si

aucune différence statistiquement significative n'a pu être mise en évidence par Feres et al. (2012) (80) entre les résultats avec ou sans adjonction de Chlorhexidine (CHX) à l'association AMX-MTZ. (Ne s'agissant pas de l'objectif principal de leur étude, cette dernière peut manquer de puissance pour mettre en évidence cette différence).

### 3.4.2 Thérapie photodynamique :

Les thérapies photodynamiques se caractérisent par l'application d'une lumière laser d'une longueur d'onde déterminée qui, via un phénomène d'excitation, va permettre la libération de radicaux libres d'oxygène. Ces radicaux libres ciblent à leur tour les cellules bactériennes pour provoquer leur destruction. Les données de la littérature par rapport aux thérapies photodynamiques sont contradictoires et ne permettent pas de dégager des indications claires (96). Cependant, une étude récente réalisée dans le service de Parodontologie des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg a montré que l'effet bénéfique de la photodynamie en thérapeutique initiale des parodontites chroniques sévères était en moyenne peu marqué, mais comme pour les antibiotiques plus intéressant pour certains types de PP (40% en plus de réduction des PP profondes sur les mono-radiculées), et de patients (patients avec une bonne hygiène bucco-dentaire et non-fumeurs)(55).

#### ***Bénéfice thérapeutique de l'association AMX-MTZ, ce qu'il faut retenir***

- *Les études cliniques randomisées montrent un bénéfice clinique important de l'utilisation AMX-MTZ pour les parodontites sévères à court terme quel que soit le critère d'évaluation et une réduction du risque parodontal à long terme*
- *Une grande variabilité du bénéfice est cependant observée plus liée aux différences de facteur de risque qu'à la posologie AMX-MTZ*
- *En pratique courante, les résultats sont moins marqués du fait des indications patient et praticien dépendantes*
- *L'association AMX-MTZ est efficace dans la réduction des parodontopathogènes les plus agressifs*
- *Les traitements antiseptiques locaux ont une efficacité moindre*

## **4 RISQUE DES ANTIBIOTIQUES**

### **4.1 Les effets secondaires des antibiotiques**

#### *4.1.1 Définitions*

Les effets secondaires peuvent être définis comme des réactions indésirables à l'utilisation d'un médicament impliquant un ou plusieurs organes. Même si la plupart des antibiotiques sont sûrs au vu de leur dosage, certains agents antimicrobiens peuvent provoquer des effets secondaires parfois mortels (97).

Certains effets secondaires sont considérés comme spécifiques d'une certaine classe d'antibiotique (par exemple la fièvre pour les quinolones ou les Béta-Lactamines ; les nausées pour les macrolides, etc...). D'autres sont spécifiques d'un agent antibiotique donné (la tendinite pour la ciprofloxacine par exemple). L'existence des effets secondaires de classes ne doit pas faire oublier les variabilités très importantes en termes d'effets secondaires qu'on peut retrouver au sein d'une même classe d'antibiotique : certains antibiotiques ne provoquent que rarement des effets secondaires généralement associés à la classe d'antibiotique à laquelle ils appartiennent. Pour toutes ces raisons, le clinicien doit connaître les effets secondaires de chaque agent antibiotique qu'il prescrit en plus bien sûr des contre-indications et interactions médicamenteuses (97).

#### *4.1.2 Effets secondaires de l'AMX et du MTZ*

##### *4.1.2.1 Effets secondaires possible de l'AMX*

L'AMX est un antibiotique de la famille des pénicillines appartenant à la classe des bêta-Lactamines.

Les effets indésirables courants de l'AMX observés lors d'une pratique clinique courante sont la diarrhée (5,8%), les rashes cutanées (11,4%), l'urticaire (6,6%) (98). D'autres effets secondaires sont possibles d'après la notice tel que : nausées, vomissement, mycose, problèmes rénaux, convulsions, vertiges,

hyperactivité, anémie, défaut de coagulation, méningite aseptique, réaction allergique, réaction de Jarisch-Herxheimer, inflammation gastrique, hépatite, etc...

Parmi ces effets secondaires les plus graves sont certainement les réactions allergiques (99) : l'allergie aux pénicillines concerne entre 5 et 15% de la population des pays développés (100), cependant une grande majorité des patients allergiques sont informés de leur état. Les diarrhées associées aux antibiotiques (AAD) peuvent aussi avoir des conséquences graves notamment chez le sujet âgé ou immunodéprimé (101).

#### *4.1.2.2 Effets secondaires possibles du MTZ*

Le MTZ est considéré comme bien toléré avec des effets secondaires légers à modérés tels que des nausées, des douleurs abdominales et des diarrhées.

Si le MTZ n'est pas connu pour causer des réactions allergiques (99) d'autres effets secondaires graves sont à craindre : une neurotoxicité grave, une neuropathie optique, une neuropathie périphérique ou une encéphalopathie ont été rapportées dans de rares cas. Les causes de la neurotoxicité du MTZ ne sont pas entièrement élucidées. Mais il semble qu'elle ne se produit pas lors des traitements de moins de 4 semaines.

D'autres effets secondaires graves ont pu être imputés au MTZ tel que les pancréatites aiguës. Le MTZ est considéré comme une substance cancérigène chez l'animal mais aucune donnée ne permet actuellement d'induire que c'est aussi le cas chez l'homme (102).

#### *4.1.2.3 Cause des effets secondaires :*

Les causes de certains effets secondaires sont bien documentées dans la littérature c'est notamment le cas pour les troubles gastro-intestinaux comme la diarrhée.

Les AAD sont causés par une perturbation du microbiote intestinal suite à la prise des antibiotiques. Dans la plupart des cas ces diarrhées sont bénignes et sont causées par une diminution de l'absorption des acides gras à chaîne courte.

Cependant la perturbation du microbiote intestinal peut rendre ce dernier vulnérable à des infections opportunes notamment à une infection au Clostridium Difficile (*C.d*) qui peut être la cause de maladies gastro-intestinales plus sévères dont les manifestations vont de la diarrhée et de la fièvre jusqu'à la dilatation du colon et peuvent même engager le pronostic vital (103).

Des solutions permettant de réduire la fréquence de ces effets secondaires ont été étudiées. On peut notamment citer la prescription de probiotiques (104).

#### 4.1.3 Prévalence des effets secondaires en général dans le domaine parodontal (tableau, Khattri...)

##### 4.1.3.1 Résultats des Méta-Analyses :

La Méta-Analyse de Khattri et al. (2020) (70) ne rapporte pas d'effets secondaires graves, mais Teughels et al. (2020) mentionnent un cas de réaction anaphylactique (52). Deux recherches sur PUbMed (date de MaJ 20/03/2023) avec les mots clés suivants : « amoxicillin + adverse effect + periodontology » et « metronidazole + adverse effect + periodontology » ont permis de ne trouver qu'un rapport de cas clinique de complication grave survenue suite à la prescription d'AMX et de MTZ pour traiter une parodontite chronique.

Il s'agit d'un cas de pancréatite aiguë vraisemblablement déclenchée par le MTZ (il convient de rappeler que l'étiologie médicamenteuse est un diagnostic d'exclusion pour la pancréatite) chez une patiente de 61 ans présentant une ostéoporose postménopausique, une diverticulose et des kystes pancréatiques connus depuis 2005 (105). La survenue d'un tel effet secondaire suite à la prise de MTZ a déjà été rapportée plusieurs fois dans la littérature suite à des prescriptions pour des raisons non-parodontales (106,107). La relation causale entre le MTZ et les crises pancréatiques aiguës a notamment été mise en évidence par Badalov et al. en 2007(108). L'incidence relevée est cependant faible avec 4,6 cas pour 10 000 patients (105).

D'après les méta-analyses les troubles gastro-intestinaux légers, les nausées et vomissements, le goût métallique et la diarrhée sont les effets secondaires les plus

fréquents avec antibiotiques. Pour le groupe contrôle les effets secondaires les plus fréquents sont d'après Khattri et al. (2020) : l'hypothermie, les symptômes gastro-intestinaux légers, la diarrhée, les vomissements, les crampes, les éruptions cutanées et l'asthénie (70). Teughels et al. (2020) mentionnent d'autres effets secondaires pouvant être présents dans le groupe placebo tels que : les ulcérations orales, la fièvre ou les abcès parodontaux plus liés à l'inefficacité anti-infectieuse du placebo qu'à sa toxicité (52).

#### 4.1.3.2 *Analyse des études :*

Comme pour le bénéfice du traitement antibiotique, la comparaison entre les méta-analyses et les études cliniques permet d'avoir une idée plus « appliquée » de l'impact des effets secondaires. Leur fréquence peut dépendre bien évidemment du dosage, des comorbidités du patient ainsi que de l'indication. Les données relatives aux effets secondaires (lorsqu'elles existent) des essais cliniques randomisés sélectionnées dans la partie précédente sont présentées dans le tableau 008.

Tableau 008 : Fréquence des effets secondaires :

Étude de référence	Groupe	Nausée/ d' estomac/ vomissement	Douleur Diarrhée / Trouble gastro- intestinaux	Goût métallique	Vertiges	Migraine	Abcès parodontal	Altération de l' état général (irritabilité, grippe...	Allergie	Compliance	Acceptation du traitement
Borges et al. 2017	PLAC	4.55%	4.55%	9.09%	4.55%			9.09%	0.00%	100 %	95,4%
	MTZ+AMX 4	13.64%	13.64%	27.27%	27.27%			27.27%	4.55%	100 %	100 %
	MTZ+AMX 3	9.52%	9.52%	33.33%	9.52%			28.57%	0.00%	100 %	100 %
	MTZ+AMX 2	13.64%	4.55%	13.64%	18.18%			31.82%	0.00%	100 %	100 %
	MTZ+AMX 1	9.09%	22.73%	27.27%	22.73%			36.36%	0.00%	95,4%	95,4 %
Feres et al. 2012	PLAC	0.00%	0.00%	2.50%		0.00%		5.00%		92,5%	100 %
	MTZ+AMX	7.69%	5.13%	12.82%		12.82%		2.56%		92,3%	100 %
	MTZ	7.69%	2.56%	17.9%		2.56%		2.56%		92.3%	100%
Miranda et al. 2014	PLAC	0.00%	0.00%	0.00%		0.00%	9.52%	0.00%		89 %	100 %
	MTZ+AMX	15.00%	15.00%	5.00%		5.00%	0.00%	5.00%		96,3	100 %

#### 4.1.3.3 Analyse des résultats du tableau

##### - Effets secondaires graves

Aucun effet secondaire grave n'a été reporté dans chacune des études analysées. Il convient cependant de préciser qu'au vu de l'incidence des effets secondaires rares les études susmentionnées manquaient certainement de puissance afin de les détecter.

- Effets secondaires fréquents

Les effets secondaires les plus fréquents sont la diarrhée, nausées, vomissements, troubles gastro-intestinaux, goût métalliques, etc..., ce qui correspond aux effets secondaires décrits comme fréquemment associés à l'AMX et/ou au MTZ pris séparément. La prise conjointe des deux antibiotiques ne semble pas amplifier les effets secondaires versus le MTZ seul pour Feres et al. (2012) (80). Les taux d'effets secondaires liés à la prise d'antibiotique sont supérieurs à 10% et semblent plus marqués pour la posologie « forte » chez Borges et al. (2017) (77). Mais il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les différents groupes évalués que ce soit entre les différentes posologies étudiées (77) ou entre les groupes tests et contrôle (53,78,80). Les faibles effectifs de ces peuvent expliquer cette donnée. L'apparition de candidoses vaginales suite à la prise d'antibiotiques est aussi à noter (109). Au niveau oral, l'effet des antibiotiques sur le déclenchement de candidose est discuté (110)

Une étude de 2022 menée à l'université de Guarulhos et incluant 656 patients permet de mettre ces données en perspective. Cette étude bien plus puissante a pu mettre en évidence une différence statistiquement significative entre les groupes test et placebo pour la prévalence des diarrhées et des goûts métalliques (99).

Figure 015 : Fréquence des effets secondaires de l'AMX-MTZ par rapport à un groupe contrôle selon Retamal valdes et al. (2020) (99)

Adverse events (%)	Treatment groups		p-Value <sup>a</sup>
	Antibiotic n: 299	Placebo n: 345	
Discomfort	12.4	13.7	.629
Nausea or vomiting	9.7	6.7	.159
Diarrhoea	10.4	5.8	.032
Metallic taste	17.7	11.6	.028
Headache or dizziness	10.4	10.5	.968
Did it interfere with your day-to-day activities?	4.0	5.2	.460
Bad mood or irritation	3.0	3.2	.896
Weakness	8.0	5.8	.263
Excessive sleepiness	11.1	9.4	.473
Did the medication schedule affect your day-to-day life?	1.0	0.9	1.000
Were you able to take the medications as instructed?	95.0	96.8	.240
Would you take the medications again if necessary?	96.3	96.5	.738

#### 4.1.4 Facteurs de risque et prévention des effets secondaires :

Malgré leur faible pourcentage observé dans les études, quelles que soient les posologies, ces effets secondaires peuvent être en partie prévenus par une gestion de leur facteur de risque.

##### *4.1.4.1 Alcool :*

L'interaction de l'alcool et du MTZ augmente le risque de présenter des effets secondaires (99,111)

#### *4.1.4.2 Diabète :*

Retamal Valdes et al. (2020) (99) ont montré que les patients diabétiques avaient 4 fois plus de chance d'avoir des diarrhées, 6 fois plus de chance de se sentir faible et 3,9 fois plus de chance de ressentir un inconfort que les non diabétiques. L'impact du diabète sur la flore gastro-intestinale et les multiples médicaments pris par le patient pour traiter son diabète peuvent expliquer ces différences (99).

#### *4.1.4.3 Genre :*

La même étude a montré que les femmes souffraient 3,9 fois plus de nausées et de vomissements que les hommes. L'influence du sexe sur la compliance, l'influence des hormones ou de certains gènes associés à l'expression de la différence sexuelle peuvent expliquer cette différence (99).

#### *4.1.4.4 Autres :*

Les patients de moins de 49 ans ont 2,4 fois plus de chance de ressentir de l'inconfort que les patients plus âgés. La plus grande résilience des sujets âgés face à l'inconfort pouvant être provoqués par leurs traitements peut expliquer ces résultats. L'administration d'antibiotique après la phase de traitement initial augmente de 3,5 fois le risque de ressentir de l'inconfort.

#### *4.1.5 Conséquences des effets secondaires*

Les résultats résumés dans le tableau 008 ne semble pas montrer l'existence d'un lien de cause à effet entre effet secondaire et compliance du patient définie comme l'observance stricte du traitement antibiotique. Les études de Miranda et al (2014) et de Feres et al. (2012) ont précisé qu'aucun des patients n'a noté de « perturbation majeure dans sa routine quotidienne suite à la prise du traitement antibiotique » (78,80). La quasi-totalité des patients inclus dans ces études ont accepté le traitement et se disent prêt à pouvoir reprendre le traitement qui leur a été assigné. Le respect de la posologie dans les différents groupes est élevé et ne diffère pas entre les groupes contrôles et les groupes tests. Cependant, les études sélectionnées dans le tableau 008 présentent de nombreuses limites pour évaluer la compliance des

patients : cette compliance n'est évaluée qu'indirectement et il s'agit d'un objectif secondaire de l'étude, les patients motivés pour participer à une étude clinique sont généralement des patients impliqués dans leur traitement et ils ne sont pas forcément représentatif de la population générale en terme de compliance, l'évaluation de la compliance par le biais de questionnaire au patient peut présenter un biais de désirabilité (112). Cette motivation des patients est marquée par des taux de perdus de vue en thérapeutique initiale assez faibles ( $\approx 10\%$ ), même si ces taux sont similaires à ceux observés en pratique privée (113)

Cependant, il a pu être montré que dans d'autres champs de la médecine la présence d'effets secondaires induit par un traitement antibiotique pouvait avoir un impact sur la qualité de vie des patients (114) et sur leur adhérence au traitement antibiotique (70,112,115,116). Almonani et al. (2022) ont mis en avant qu'en Jordanie 58,95 % des patients évoquent la « peur des effets secondaires » comme une cause possible de non-adhérence à leur traitement (112). Dans leur étude rétrospective évaluant l'adhérence à leur traitement des patients atteints de maladie pulmonaire complexe liée à *Mycobacterium Avium*, Kwon et al. (2020) ont montrés que 24,4% des patients interrompaient leur traitement à la clarythromicine suite aux effets secondaires (majoritairement des troubles gastro-intestinaux) (116).

L'impact des effets secondaires sur la compliance des patients est donc réel même si la littérature ne nous permet pas de quantifier cet impact pour l'usage de l'AMX et du MTZ en parodontologie.

#### 4.1.6 Conclusion :

L'association AMX-MTZ peut être à l'origine d'effets secondaires généralement bénins (troubles gastro-intestinaux, goûts métalliques, etc...) même si l'existence d'effets secondaires graves bien que rares n'est pas à exclure (AAD associé à *C. d.* ; réaction anaphylactique ; pancréatite aigüe). La fréquence de ces effets secondaires en parodontologie se situe autour de 10% des cas pour les AAD et les nausées et vomissements. Les mêmes effets secondaires peuvent cependant également se retrouver dans le groupe contrôle avec des fréquences moindres pour les AAD et le goût métallique. Il existe cependant des facteurs de risque (sexe, diabète, etc...) qui

peuvent augmenter cette fréquence, certains de ces facteurs de risque (alcool) peuvent être prévenus en amont.

L'impact de ces effets secondaires et de la peur de leur survenue sur l'efficacité du traitement antibiotique passe surtout via leur influence sur la compliance du patient. Cet impact bien que difficile à chiffrer en parodontologie existe néanmoins

### ***Les Effets secondaires des antibiotiques, ce qu'il faut retenir :***

- *Même s'ils sont rares, les effets secondaires graves restent possibles.*
- *Les effets secondaires rencontrés le plus fréquemment en parodontologie sont bénins : diarrhée, nausées, vomissement, troubles gastro-intestinaux, goût métalliques, etc...*
- *En moyenne, 10% des patients traités présentent ces effets secondaires (diarrhée, goûts métalliques, inconfort, etc...)*
- *Ces effets secondaires peuvent être en partie prévenus et limité par une gestion des facteurs de risque (alcool)*
- *Les conséquences sur l'observance du traitement antibiotique dans les études cliniques en parodontologie sont difficiles à évaluer, même si elles sont importantes dans d'autres domaines*

## **4.2 L'antibiorésistance bactérienne :**

### **4.2.1 Définitions**

L'antibiorésistance peut être définie comme la capacité d'une bactérie à résister à l'action d'un antibiotique.

Le développement de résistance bactérienne est un processus naturel qui n'est pas conditionné par l'usage humain des antibiotiques. Cependant depuis la découverte de la pénicilline, une nouvelle pression de sélection est apparue et la sélection de bactéries plus résistantes et plus virulentes s'est accélérée. Cette pression de

sélection s'explique par l'usage et le mésusage d'antibiotique pour le traitement des pathologies humaines et animales ainsi que dans le domaine de l'agriculture (117).

Le développement de ces résistances amène certains auteurs à considérer les antibiotiques comme des ressources non renouvelables à l'instar des énergies fossiles (117).

L'évaluation du risque de la prescription de l'association AMX-MTZ en parodontologie s'inscrit dans une problématique complexe qui devra être considérée à la fois à une échelle globale (nationale et internationale) et à une échelle plus restreinte (en parodontologie).

A l'échelle internationale, la principale préoccupation est l'émergence des bactéries multirésistantes (MDR). On dénombre 700 000 décès dans le monde causés par ces bactéries et on redoute plus de 10 millions de décès annuels à l'horizon 2050. De ce fait, l'OMS considère l'antibiorésistance comme une menace majeure pour l'humanité (118).

En parodontologie, il faudra évaluer l'impact de la prescription de l'AMX-MTZ sur les bactéries parodontopathogènes et les conséquences quant à l'usage des antibiotiques en parodontologie.

Nous allons commencer par caractériser les principales bactéries et antibiotiques impliquées dans chacune de ces deux problématiques. Il nous faudra par la suite mettre en évidence les causes de ces résistances avant d'étudier leur prévalence et enfin leur conséquence. Pour chacun de ces points il nous faudra aborder la question aux deux niveaux précédemment cités.

#### 4.2.2 Caractérisation

##### 4.2.2.1 *Au niveau international :*

- Souches bactériennes surveillées :

-

Les trois souches bactériennes les plus surveillées à l'international sont : Escherichia Coli, Klebsiella pneumoniae et Staphylococcus aureus (118).

- Antibiotiques surveillés :

Entre 2017 et 2019, l'organisation Mondiale de la Santé a développé une classification des antibiotiques pour aider les différentes instances décisionnelles (praticiens, pharmaciens, politiques, etc...) à lutter contre l'émergence de bactéries multirésistantes : la classification AWaRe (pour Accès, Watch, Reserve).

Cette classification distingue les antibiotiques selon trois catégories en fonction des risques d'émergence de bactéries multirésistantes. Elle peut ainsi aider

- À interpréter les données épidémiologiques (la consommation globale d'antibiotiques est moins significative qu'une évaluation de la consommation selon la catégorie AWare),
- À la mise en place de recommandation nationale (toujours recommander les Accès en priorité, bien délimiter l'usage du groupe Reserve)

On distingue 3 grandes catégories :

**+ Acces** : Antibiotiques de première ou de deuxième ligne pour le traitement empirique des maladies infectieuses courantes qui ont une faible propension à aggraver davantage les problèmes liés à l'émergence de bactéries multirésistantes.

Ex : AMX ; MTZ ; Amoxicilline + Acide clavulanique (AMC) (119)

**+ Watch** : Antibiotiques possédant un plus haut risque de participer au développement des bactéries multi-résistantes. Certains de ces antibiotiques sont cependant prescrit couramment car ils sont les plus efficaces pour traiter certaines pathologies particulières.

Ex : Fluoroquinolone (119)

**+ Reserve** : Antibiotiques de dernier ressort qui sont efficaces contre des bactéries multirésistantes et doivent donc être utilisés très précautionneusement.

Ex : faropénème (famille des carbapénème (Béta-Lactamase a très large spectre) (119)

#### 4.2.2.2 Au niveau national :

Les principales souches bactériennes surveillées en France sont les suivantes (120):

- Les Entérobactéries : Notamment les Entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu et donc résistantes aux Céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération (C3G). Ces entérobactéries sont principalement représentées par *E. coli*, *K. pneumoniae* et *E. cloacae complex* (Leur densité d'incidence pour 1000 jours d'hospitalisation (JH) a légèrement augmentée entre 2019 et 2020 (0,55 à 0,59) mais cette situation peut être expliquée par le recours plus fréquent aux antibiotiques à large spectre en 2020 en raison de la crise sanitaire ) (118). La résistance des entérobactéries aux glycopeptides (121) ainsi qu'aux fluoroquinolones (122) est aussi surveillée et étudiée.
- Les staphylocoques : Spécialement les staphylocoques dorés résistant à la méthicilline (Leur densité d'incidence pour 1000 jours d'hospitalisation (JH) a légèrement diminué entre 2019 et 2020 (0,19 à 0,17) (118)
- Les Entérobactéries résistantes aux carbapénèmes : Bien que relativement rares, leur densité d'incidence étant de 0,013 pour 1000 JH. (118) ; ces bactéries considérées comme bactéries hautement résistantes émergentes sont un enjeu majeur de santé publique car il existe peu ou pas d'alternatives antibiotiques pour éliminer ces souches résistantes (spécialement les carbapénémases de type NDM (New Delhi métallo- $\beta$ -lactamase, 20,1%) pour lesquels les nouveaux inhibiteurs de carbapénémases ne sont pas actifs (123).

On retrouve les mêmes bactéries que celles qui sont considérés comme préoccupantes à une échelle internationale.

#### 4.2.2.3 En parodontologie :

La maladie parodontale est causée par un biofilm bactérien extrêmement complexe dans lequel on retrouve plus de 300 espèces de bactéries. Il n'y a pas

vraiment de bactérie capable à elle seule de provoquer une maladie parodontale mais plutôt des groupes (23). De ce fait, les études qui ont abordé la question de l'antibiorésistance en parodontologie se sont généralement concentrés sur quelques bactéries ayant un rôle clé dans le développement et le maintien de la maladie parodontale et appartenant aux complexes rouge ou orange de Socransky (23). Ces bactéries sont généralement des bactéries anaérobies à gram négatifs parmi elles, on retrouve par exemple, *P.g.*, *P.i.*, *F.n.*, *T.f.*, et le Parvimonas Micra. Elles ne font pas partie des souches bactériennes surveillées. Quant à l'impact des antibiotiques utilisés couramment en parodontologie ils ne sont pas classés comme favorisant l'émergence de bactéries multirésistantes.

### ***Définitions et caractérisations de l'antibiorésistance bactérienne, ce qu'il faut retenir :***

#### *Au niveau international et national :*

- Les bactéries les plus préoccupantes sont bien identifiées il s'agit d'Escherichia Coli, Klebsiella pneumoniae et Staphylococcus aureus.*
- Les antibiotiques sont classés selon leur capacité à favoriser l'émergence de bactéries multirésistantes.*
- Les antibiotiques classés « Acces » comme l'AMX et le MTZ ont pour vocation d'être utilisés largement comme traitement de première ou de seconde intention lorsque leur intérêt clinique est justifié.*

#### *En parodontologie :*

- La maladie parodontale est causé par un biofilm complexe. Il n'y a pas de bactéries virulentes identifiées comme étant plus résistantes. Les antibiotiques utilisés actuellement en parodontologie sont classés « Acces »*

### 4.2.3 Cause des antibiorésistances

#### 4.2.3.1 *Au niveau national et international :*

- Cause des résistances :

L'émergence et la diffusion des résistances est liée d'une part (124):

- A l'usage des agents antimicrobiens
- Aux facteurs qui influent sur la diffusion des agents infectieux

Le phénomène est particulièrement complexe car il concerne à la fois (124), la santé humaine et animale et l'industrie agroalimentaire. Ces différents domaines sont interconnectés car les bactéries et leurs gènes peuvent passer relativement facilement de l'animal à l'homme ou vice-versa.

Pour ce qui est de la santé humaine, les principales causes cliniques des résistances bactériennes sont (125) :

- Le manque de nouveaux antibiotiques : la recherche et le développement de nouveaux antibiotiques est en déclin. Cette situation est multi-factorielle et peut en partie être expliquée par les faibles perspectives de profits des compagnies pharmaceutiques. En effet les nouveaux antibiotiques développés risquent de ne pas pouvoir être utilisés sur du long terme en raison de l'émergence de résistance, leur utilisation sera réservée à certains cas bien précis donc peu nombreux, etc... (117)
- Un usage inapproprié des antibiotiques : Par exemple aux États-Unis, plus de 47 millions de prescriptions d'antibiotiques sont considérés comme inappropriés, la majorité étant prescrits pour soigner des affections virales de l'appareil respiratoire supérieur. (125)
- L'utilisation de posologies inappropriées ou inefficaces
- L'auto-médication : Cette dernière se retrouve souvent en Amérique du Sud ou centrale, en Afrique ou en Asie et résulte généralement de la vente illégale d'antibiotique. (125)

- Le manque de compliance des patients : Le manque de compliance des patients peut empêcher d'arriver à une concentration optimum de l'antibiotique ce qui peut favoriser l'émergence de résistance (112,115,126).
- Lien entre consommation d'antibiotique et résistance

Le lien entre consommation d'antibiotique et émergence de résistance est bien connu et abondamment cité dans la littérature (124,125). La méta-analyse de Bell et al. (2014) étudie plus en détail l'association à l'échelle individuelle et collective entre consommation d'antibiotique et apparition de résistance (127). Ils mettent en évidence l'existence d'un tel lien mais ils notent aussi que ce lien est variable. Des différences significatives dans l'Odds Ratio (OR) évaluant la force de l'association statistique entre consommation d'antibiotique et apparition de résistance peuvent résulter de facteurs tels que la région géographique ou l'âge. De même si on analyse cette OR selon le type de bactérie en jeu, aucune association statistique n'a pu être démontrée entre consommation d'antibiotique et apparition de résistance sur les bactéries appartenant au groupe Staphylococcus et Haemophilus (127). Ce lien est donc plus complexe qu'il n'y paraît à première vue.

#### 4.2.3.2 *En parodontologie*

- Cause des résistances :

Les causes cliniques de l'émergence de résistances bactériennes sont les mêmes qu'à l'échelle globale (125).

- Principaux mécanismes biologiques de résistance des bactéries parodontopathogènes au MTZ et à l'AMX

Les rares cas de résistances aux MTZ qui ont été reportés dans la littérature concernent surtout des bactéries de type Prevotella ou les Bactéroides de quelques régions du monde (Pakistan, Inde du Nord, mais aussi Europe et USA), ainsi que des

souches de *P. gulae* (ancêtre de *P. g.*) présentes chez des animaux domestiques (128).

La plupart des résistances au MTZ chez les bactéries anaérobies à gram négatifs semblent être dues à la présence d'un gène de type Nim (NimA par exemple) qui encode un 5-nitroimidazolé réductase qui convertit les composés nitro-imidazole en amino-imidazole (128). La présence d'un tel gène pourrait potentiellement amener au développement de résistance bactérienne car ce dernier peut se retrouver dans les plasmides des bactéries ce qui laisse craindre une possible transmission horizontale à d'autres germes anaérobies (129).

Pour la résistance à l'AMX, cette dernière est généralement la conséquence de la production de Béta-Lactamase (129).

- Lien entre consommation d'antibiotique et apparition de résistance des bactéries intra-orales

Le lien entre consommation d'antibiotique et augmentation de l'antibiorésistance est complexe (127). Peu d'études ont été menées afin d'étudier ce lien dans le cadre du traitement des maladies parodontales.

En 2002 une étude de Feres et al. compare le pourcentage de bactéries résistantes à l'AMX et/ou au MTZ présentes dans la salive et dans la plaque avant et après traitement par ces antibiotiques (130). Les résultats sont reproduits dans les figures 016 et 017 ci-dessous.

Figure 016 : Évolution de pourcentage de bactéries résistantes à l'AMX ou au MTZ présentes dans la plaque dentaire après prescription d'une antibiothérapie (130)

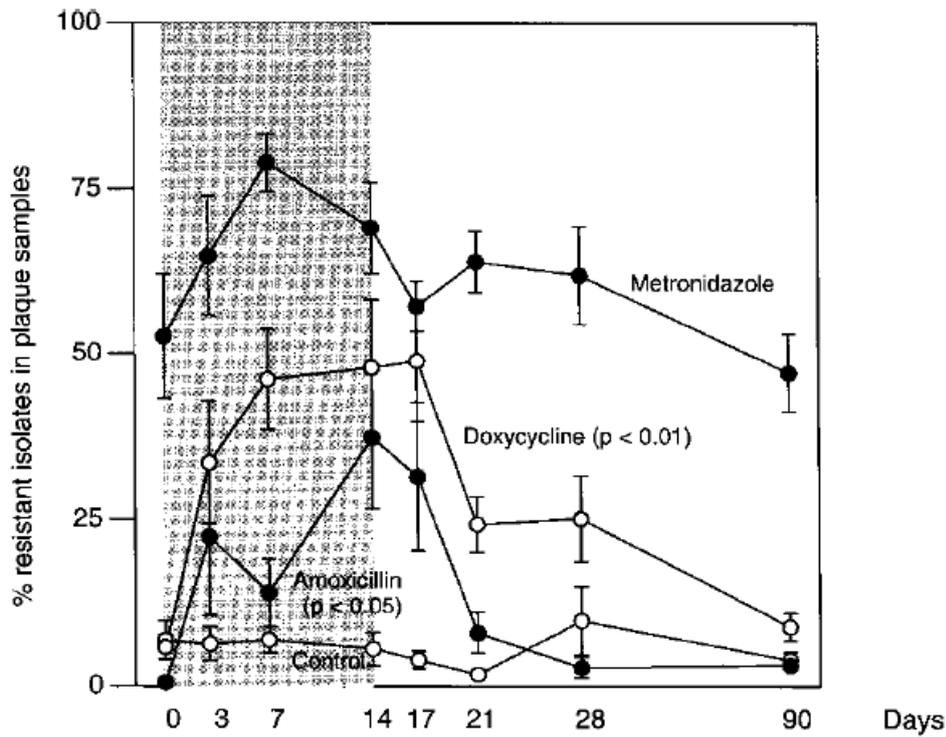
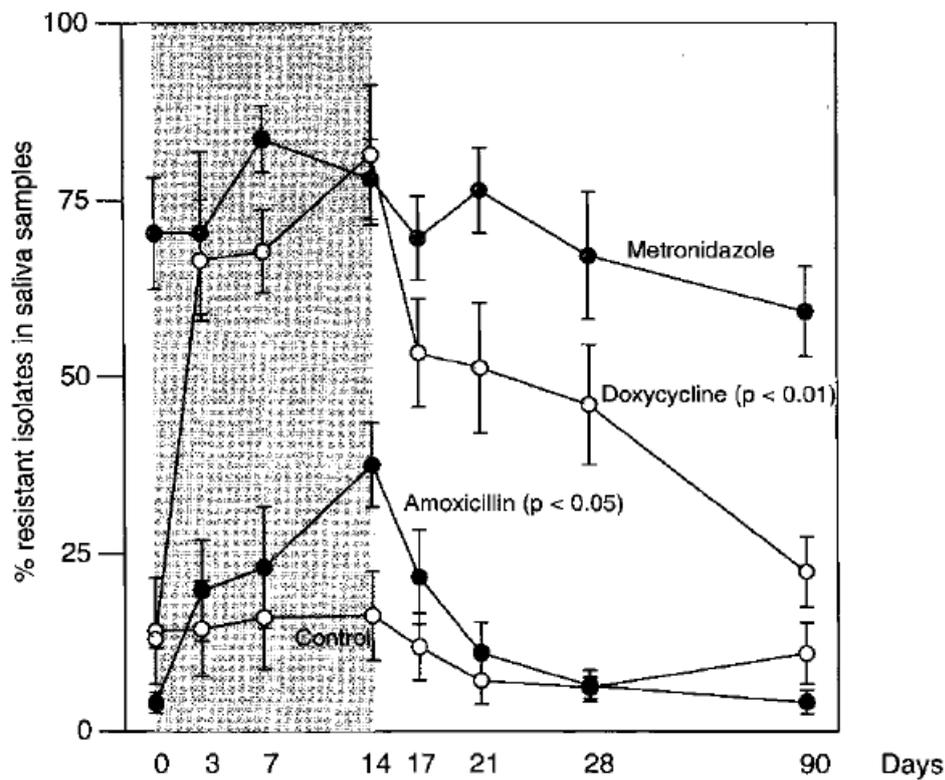


Figure 017 : Évolution de pourcentage de bactéries résistantes à l'AMX ou au MTZ présentes dans la salive après prescription d'une antibiothérapie (130)



Les antibiotiques ont été administrés 14 jours (entre le jour 0 et le jour 14), et les résistances bactériennes des isolats ont été évaluées aux jours 0,3, 7, 14, 17,21, 28 et 90.

On remarque en effet une augmentation du pourcentage d'isolats bactériens résistants aux antibiotiques étudiés durant le traitement (avec un pic à 7 jours pour le MTZ et à 14 jours pour l'AMX) mais on observe également un retour aux valeurs précédant le traitement dans les 90 jours. Cette augmentation du taux de bactéries résistantes semble donc temporaire.

Cette augmentation peut s'expliquer soit par une augmentation de la croissance des bactéries intrinsèquement résistantes à l'antibiotique testé soit par l'émergence ou l'expression de nouvelle résistance. Les données de cette étude suggèrent plutôt la validité de la première hypothèse car les isolats résistants détectés pendant et après le traitement antibiotique étaient déjà présents et résistants avant le traitement (130).

Les résultats de Dahlen et al. (2016) confortent cette même hypothèse (129). Ces chercheurs ont réalisé une étude en Scandinavie qui compare les microbiotes de 161 patients atteints de maladies parodontales et traités avec ou sans MTZ 5 ans après traitement. Ils en ont conclu que la prescription de MTZ associé à un DSR et à une hygiène orale de très haute qualité ne produit pas de résistance bactérienne parmi les bactéries orale 5 ans après traitement. (129).

À notre connaissance aucune étude cas-témoin n'a mis en évidence de manière spécifique l'existence d'un lien spécifique entre consommation d'antibiotique dans le cadre du traitement des maladies parodontales et augmentation des résistances bactériennes intra-orales sur du moyen-long terme. Le lien entre consommation globale d'antibiotique et augmentation des résistances mis en évidence par la Méta-analyse de Bell et al. 2014 (127) permet cependant d'en soupçonner l'existence.

L'étude de Van Winkelhoff et al. (2005) comparant les résistances des principaux parodontopathogènes aux Pays Bas et en Espagne a montré que ces résistances étaient beaucoup plus marquées en Espagne, un pays où à la fois les prescriptions sont plus nombreuses et l'observance des patients plus faible (131). Cependant, ces différences ne s'observent pas ou peu pour AMX et MTZ et les pathogènes les plus virulents comme le *P.g* et le *A.a*.

Il faut aussi prendre en considération que le MTZ et l'AMX sont aussi fréquemment utilisés en dehors de l'exercice de la parodontologie (132) et que ce lien

n'a pas pu être mis en évidence par les résultats des études de Dahlen et al. 2017 (129) et de Feres et al. 2002 (130) qui ont abordé directement cette question.

On peut donc en conclure que la question de l'association entre la prescription d'AMX-MTZ dans le cadre du traitement des maladies parodontales et l'apparition de résistance bactérienne est complexe, des études supplémentaires et plus spécifiques à cette question seraient nécessaires afin de pouvoir caractériser ce lien avec plus de précision et dans l'état actuel des connaissances la question est difficile à trancher (132).

### ***Causes des antibiorésistances bactériennes, ce qu'il faut retenir :***

#### *Au niveau national et international :*

- les deux principales causes de l'émergence de résistance sont : l'utilisation d'antibiotique et la diffusion des maladies infectieuses*
- De nombreuses causes cliniques peuvent favoriser l'émergence de résistances comme le manque de compliance des patients, l'auto-médication, des prescriptions inappropriées, etc...*
- De manière globale l'augmentation des résistances bactériennes est liée à une hausse de la consommation d'antibiotique mais sa gravité est influencée par de nombreux autres facteurs.*

#### *En parodontologie :*

- L'émergence de résistance en parodontologie repose sur les mêmes mécanismes que ceux décrit plus haut.*
- AMX-MTZ aux doses d'usage induisent des résistances à court terme mais pas à long terme*
- les résistances observées sont très variables en fonction des*

#### 4.2.4 Prévalence des antibiorésistances bactériennes

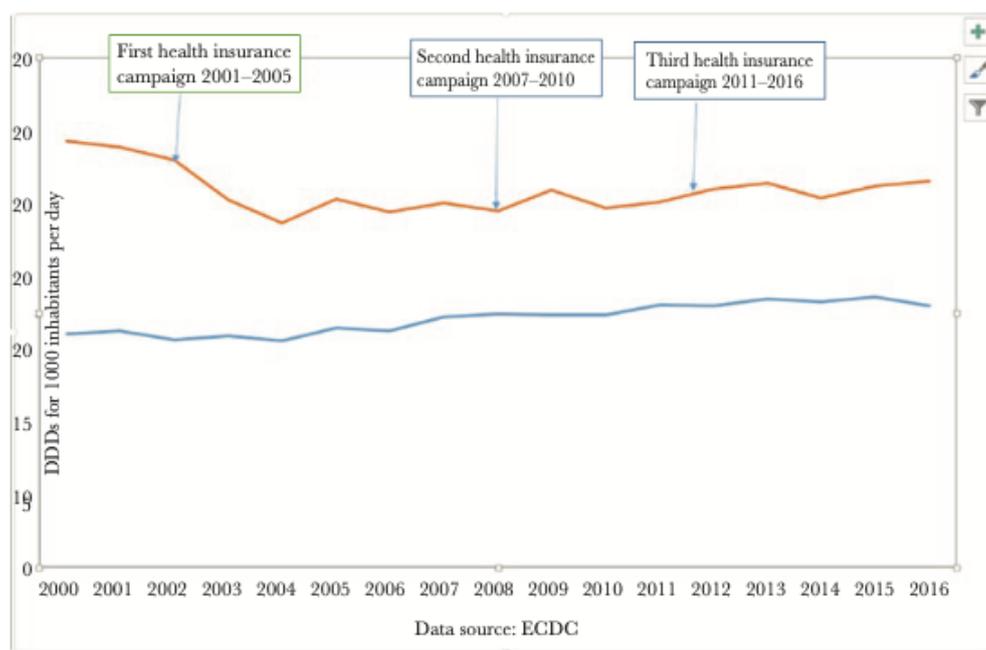
##### 4.2.4.1 *Au niveau national :*

###### - Historique :

En France, les premières campagnes de santé publiques visant à lutter contre les résistances bactériennes ont commencé dans les années 2000 « *les antibiotiques c'est pas automatique* ». Ces campagnes (2001-2005 ; 2007-2010 ; 2011-2016) cherchaient particulièrement à réduire les prescriptions d'antibiotiques pour les infections respiratoires d'origine virale ou pour les pharyngites d'origine virale. En 2015 au vu de l'émergence de souches d'entérobactéries multirésistantes, de nouvelles actions durent être entreprises. (133)

Ces multiples campagnes permirent une réduction de la consommation d'antibiotique de 2001 à 2005, suivie d'un plateau jusqu'en 2010 puis d'une augmentation jusqu'en 2015 sans toutefois retrouver la consommation des années 2000.

Figure 018 : Comparaison de la consommation moyenne d'antibiotique en France (Orange) et en Europe (bleu) entre 2000 et 2016 (133)



Des impacts ont aussi pu être notés en terme d'antibiorésistance par exemple : La prévalence des bactéries multi-résistantes a diminué de 58% entre 2000 et 2016 parmi les *Staphylococcus aureus* ; La résistance aux pénicillines a diminué de 46% parmi les *pneumocci*. D'autres résistances ont cependant pu devenir plus fréquentes notamment les résistances aux C3G de *K. pneumoniae*. (de 5 à 30% des souches bactériennes entre 2005 et 2013) ou de *E. Coli*. (de 2 à 12% des souches bactériennes entre 2001 et 2013). Depuis ces chiffres sont stables et ces deux bactéries ne sont que rarement (< 1% des souches bactériennes) résistantes aux carbapénèmes (133).

- Comparaison avec les autres pays européens :

En 2019, la France était le quatrième pays d'Europe qui consommait le plus d'antibiotiques, avec une consommation près de 3 fois supérieure aux pays qui sont les plus faibles consommateurs d'antibiotiques (134). Cependant Carlet et al. (2021) notent que malgré cette forte consommation d'antibiotique, la fréquence de l'antibiorésistance (et plus particulièrement celle des bactéries multirésistantes) peut être considérée comme modérée. Cette particularité (haute consommation d'antibiotique et présence modérée de bactéries multirésistantes) que l'on retrouve aussi en Belgique peut être due à l'efficacité des mesures de contrôle des infections dans ces pays (détection des bactéries multi-résistantes, isolement des patients, campagne de vaccination, etc...). Dans les pays d'Europe de l'Est à contrario on peut retrouver une plus grande prévalence de bactéries multi-résistantes malgré une plus faible consommation d'antibiotiques (133). Si en effet les liens entre consommation d'antibiotique et émergence d'antibiorésistance ont bien été mis en évidence (127). Mc Donnel et al. ont montré en 2017 que la relation entre consommation d'antibiotique et émergence d'antibiorésistance était soumise à des variations régionales (135).

Ces données mettent donc bien en avant la pertinence de deux axes permettant un contrôle efficace de l'antibiorésistance : le premier est une consommation raisonnée d'antibiotiques et le second est la mise en place de mesure efficaces de prévention des infections. Ces deux axes sont repris dans la « Stratégie Nationale (SN) 2022-2025 de Prévention des Infections et de l'antibiorésistance en santé humaine » qui a été publié dans la continuité d'initiative plus ancienne (par exemple : la feuille de route interministérielle de 2016 pour la maîtrise de l'antibiorésistance ; le

programme national d'actions pour la prévention des infections associées aux soins (PROPIAS) de 2015).

#### 4.2.4.2 *En parodontologie :*

- *Comparaison des résistances aux principaux antibiotiques d'usage en parodontologie*

Jepsen et al. mènent en 2020 une étude rétrospective sur les prélèvements bactériens de 7804 patients allemands adultes atteints de maladies parodontales entre 2008 et 2015 afin d'étudier la résistance de certains parodontopathogènes isolés dans ces prélèvements (132). Les auteurs ont ainsi pu comparer la prévalence des résistances notamment de *P. g.*, *Prevotella intermedia (P.i)*, *Fusobacterium nucleatum (F.n)* et *Tannerella forsythia (T.f)* aux antibiotiques suivants : AMX, MTZ, ampicilline/sulbactame (SAM), AMC, doxycycline (DO), ciprofloxacine (CIP), clindamycine (DA) et azithromycine (AZM).

Les résultats sont reproduits dans les deux tableaux ci-dessous.

Figure 019 : Résultats de Jepsen et al. 2020 (132)

Year	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2008-2015	Logistic regression		
										Pr >ChiSq	OR Estimate (year)	Confidence interval 95%
<b>(a) Porphyromonas gingivalis</b>												
n	877	709	682	697	614	501	667	576				
Non-susceptible to										Mean		
AML	0.11%	0.28%	0.88%	0.29%	0.49%	0.40%	0.45%	0.17%	0.38%	ns		
SAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0.00%	n/a		
AMC	0	0	0	0	0	0	0	0	0.00%	n/a		
DO	0	0	0	0	0.16%	0	0	0	0.02%	n/a		
CIP	0	0.28%	6.45%	11.48%	11.07%	15.77%	11.54%	7.64%	8.03%	<0.0001	1.294	1.124 1.357
DA	0.23%	0.71%	0.59%	0.29%	1.63%	1.00%	1.65%	2.60%	1.09%	<0.0001	1.338	1.179 1.517
AZM	0.11%	1.13%	1.03%	0.29%	1.47%	1.00%	1.65%	2.43%	1.14%	0.0001	1.127	1.119 1.417
MTZ	0	0	0	0	0	0	0	0	0.00%	n/a		
<b>(b) Prevotella intermedia</b>												
n	677	542	445	443	367	287	324	280				
Non-susceptible to										Mean		
AML	8.71%	7.38%	6.74%	6.09%	4.36%	11.15%	8.64%	6.07%	7.39%	ns		
SAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0.00%	n/a		
AMC	0	0	0	0	0	0	0	0	0.00%	n/a		
DO	0.18%	0	0	0	0	0	0	0	0.02%	n/a		
CIP	0	0.37%	0	0.23%	0.27%	0	0.31%	1.43%	0.33%	0.0185	1.452	1.065 1.980
DA	1.78%	2.40%	1.12%	2.71%	3.00%	2.44%	4.63%	3.57%	2.69%	0.0046	1.144	1.042 1.255
AZM	1.48%	2.03%	1.12%	2.26%	3.00%	2.44%	4.01%	2.50%	2.36%	0.0173	1.127	1.021 1.244
MTZ	0	0	0	0	0.27%	0	0.31%	0	0.08%	ns		

(Continues)

										2008-2015	Pr >ChiSq	OR estimate (year)	Confidence interval 95%
<b>(c) Fusobacterium nucleatum</b>													
n	1257	1052	785	1016	895	736	918	828					
Non-susceptible to													
AML	16.23%	9.32%	8.66%	8.37%	7.49%	9.38%	7.84%	8.82%	9.51%	<0.0001	0.910	0.880   0.941	
SAM	16.23%	13.88%	7.90%	4.33%	3.80%	6.11%	4.03%	5.07%	7.67%	<0.0001	0.798	0.766   0.831	
AMC	16.23%	13.88%	7.90%	5.31%	4.36%	6.11%	4.68%	5.68%	8.02%	<0.0001	0.818	0.787   0.851	
DO	0	0	0	0	0	0	0	0	0.00%	n/a			
CIP	0	0.29%	2.17%	2.76%	2.79%	2.31%	1.96%	2.05%	1.79%	<0.0001	1.212	1.121   1.311	
DA	0	0	0.13%	0.30%	0.22%	0.95%	0.33%	0.60%	0.32%	0.0008	1.452	1.169   1.805	
AZM	0	0.10%	1.02%	0.49%	0.22%	1.22%	0.98%	2.17%	0.78%	<0.0001	1.455	1.267   1.672	
MTZ	0	0	0	0	0	0.14%	0	0.24%	0.05%	ns			
<b>(d) Tannerella forsythia</b>													
n	1070	925	864	930	812	672	830	766					
Non-susceptible to													
AML	0	0.11%	4.98%	1.83%	0.99%	0.89%	1.08%	1.17%	1.38%	ns			
SAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0.00%	n/a			
AMC	0	0	0.12%	0	0	0	0	0	0.02%	n/a			
DO	0	0	0	0	0	0	0	0	0.00%	n/a			
CIP	0	0.11%	3.13%	2.04%	1.72%	1.19%	1.57%	0.26%	1.25%	ns			
DA	0	0.22%	0.35%	0	0.12%	0	0	0	0.09%	ns			
AZM	0	0	0.23%	0.11%	0.12%	0	0	0	0.06%	ns			
MTZ	0	0	0	0	0	0	0	0	0.00%	n/a			

La tendance générale est à la hausse des résistances, en effet en 2008, 37,1% des patients présentaient au moins une espèce bactérienne résistante à au moins un antibiotique contre 70,1 % en 2015. Cependant les résultats de la figure 019 montrent que cette augmentation des résistances concerne surtout les résistances de *P.g*, *P.i* et de *F.n* à la ciprofloxacine, à la clindamycine et à l'AZM. Aucune augmentation des résistances à l'AMX et au MTZ au cours de ces 7 années n'a pu être mise en évidence, à fortiori une faible diminution des résistances à l'AMX de *F.n* a été mise en évidence (132).

Ces données sont corroborées par les résultats obtenus par Rams et al. en 2020 qui ont étudié l'évolution des résistances développées par *Parvimonas micra* aux États-Unis. Dans cette étude rétrospectives les auteurs ont pu montrer qu'entre 2006 et 2016 le nombre de patients souffrant de parodontite chroniques présentant des *Parvimonas Micra* résistant à la DA et à la DO a été respectivement multiplié par 23,7 et par 37,7. Aucune évolution n'a pu être mise en évidence à propos de la résistance à l'AMX et au MTZ. On voit donc que malgré un contexte général d'augmentation des résistances bactériennes, une augmentation des résistances à l'AMX ou au MTZ n'a pas pu être démontrée.

#### - Prévalence de la résistance du *P.g* aux antibiotiques

Appartenant au complexe rouge de Socransky, *P. g* est une bactérie clé de la maladie parodontale. La prévalence des résistances pouvant être développée par cette bactérie a été abondamment étudiée. En 2021, Conrads et al. ont publié une Méta-analyse sur cette question (128). Pour cela ils récoltent différentes souches de *P.g.* présentes en 2021 et étudient le MIC (Minimum Inhibitory Concentration) de plusieurs antibiotiques d'usage courant en parodontologie pour ces différentes souches. Ces valeurs peuvent ensuite être comparées à des « Breakpoint » (défini selon le CLSI ou l'EUCAST) afin de déterminer si oui ou non ces souches doivent être considérées comme résistantes à cet antibiotique.

Il en ressort que seul quelques très rares souches de *P.g.* sont résistantes à l'AMX et au MTZ (on en retrouve en Colombie dans une étude de 2010). On n'observe aucune tendance à l'augmentation des résistances entre les données les plus anciennes (1970) et les données les plus récentes (2021) ou en comparant les

données de pays développés (Allemagne par exemple) et de pays en voie de développement (tel que le Kenya).

Pour mettre ces données en perspective, en 2002 déjà, Feres et al. notaient que même si le MTZ était couramment utilisé pour le traitement des infections de l'abdomen et de l'appareil génital féminin durant toute la fin du XXème siècle, peu de cas de résistance étaient décrits dans la littérature (130).

### ***Prévalence des antibiorésistances bactériennes, ce qu'il faut retenir :***

#### *Au niveau national et international :*

- *La consommation globale d'antibiotique a baissée en France depuis les années 2000, cette baisse s'est accompagnée d'une diminution des résistances bactériennes*
- *En 2019, si la France reste un grand consommateur d'antibiotique par rapport à ses voisins, la prévalence des résistances bactériennes n'y est cependant pas plus élevée.*
- *La prévention repose sur une consommation raisonnée d'antibiotique et un contrôle des infections.*

#### *En parodontologie :*

- *Aucune augmentation de la résistance de principaux parodontopathogènes à l'AMX ou au MTZ n'a pu être démontrée cette dernière décennie*
- *De manière générale les résistances des parodontopathogène à l'AMX et/ou au MTZ sont relativement rares.*

#### 4.2.5 Conséquence des antibiorésistances bactériennes

##### 4.2.5.1 *Au niveau national et international :*

Le développement de l'antibiorésistance présente des conséquences négatives qui peuvent être cliniques et économiques. La magnitude de ces effets négatifs est fonction de la sévérité de la maladie normalement traitée par cet antibiotique, de la virulence de la souche bactérienne résistante et de la vulnérabilité du patient touché (136).

Parmi les nombreuses conséquences cliniques on peut citer les suivantes (136):

- une augmentation des décès
- une augmentation de la durée des maladies
- une augmentation du risque de complication
- une augmentation du cas de récurrence en cas de traitement inefficace
- une antibioprophylaxie inefficace
- l'obligation de prescrire d'anciens antibiotiques abandonnés en raison de leur effets secondaires délétères
- Lorsque les antibiorésistances deviennent communes, un élargissement du spectre des traitements antibiotiques de première intention peut être nécessaire (ce qui aggrave les problèmes d'antibiorésistance)
- La sûreté de certains traitements chirurgicaux (par exemple les greffes de poumons ou les greffes de moelle) ou de certaines chimiothérapies peuvent être menacés.

Parmi les conséquences économiques on peut citer (136) :

- une augmentation des coûts de santé due à l'augmentation des durées d'hospitalisation, à l'augmentation des décès
- des dépenses de santé supplémentaires dues à la nécessité d'isoler les patients atteints de bactéries multi-résistantes
- Un rapport de l'OCDE a estimé le coût total de l'antibiorésistance dans les pays de l'OCDE en 2050 à 0,16% de leur PIB (soit environ 2,9 trillions de dollars).

#### 4.2.5.2 En parodontologie

En parodontologie, l'augmentation des résistances peut à long terme impacter l'efficacité des traitements antibiotiques. Cependant, à ce jour, la prévalence des résistances bactériennes ne peut pas mettre en évidence l'inefficacité ou la non pertinence de la prescription de l'association AMX - MTZ (132). Déjà en 2014, les données récoltées par Rams et al. montraient que par rapport aux autres antibiotiques étudiés, l'association AMX-MTZ était celle qui avait le moins de chance de rencontrer des souches bactériennes qui seraient résistantes aux deux molécules de l'association (137).

A l'heure actuelle, aucune étude clinique n'a montré que l'impact des traitements antibiotiques en parodontologie pouvait être modifié par la présence de bactéries résistantes aux antibiotiques (138)

#### ***Conséquence des antibiorésistances bactériennes, ce qu'il faut retenir :***

##### *À l'échelle nationale et internationale :*

- L'augmentation des résistances peut avoir des conséquences graves en terme de santé publique (augmentation des décès, augmentation des coûts de santé, etc...)*
- Ces conséquences globales sont la raison de la préoccupation des instances internationales (OMS, etc...) vis-à-vis de l'augmentation des résistances bactériennes.*

##### *En parodontologie :*

- Aucune étude n'a montré de lien de cause à effet entre les résistances bactériennes et les résultats cliniques de l'utilisation AMX-MTZ voire d'autres antibiotiques*

## **5 GESTION DE LA BALANCE BENEFICE/RISQUE EN PRATIQUE QUOTIDIENNE :**

### **5.1 Gestion de la prescription des antibiotiques**

#### **5.1.1 Limiter la consommation d'antibiotique au travers de recommandations basées sur la preuve**

Considérer à une échelle globale que toute prescription d'antibiotique contribue à augmenter le risque d'émergence de résistance bactérienne (127) amène à limiter la prescription des antibiotiques à des situations cliniques particulières où leur efficacité est prouvée. Ce principe se retrouve dans l'ensemble des recommandations traitant de la question des antibiotiques depuis les années 80 (26) jusqu'aux recommandations actuelles (35,139). Les recommandations représentent des bases d'indications et de contre-indications minimales identifiant des formes cliniques les plus à mêmes de profiter des antibiothérapies parodontales mais les recommandations de type AFSSAPS semblent privilégier la lutte contre l'émergence des résistances bactériennes.

#### **5.1.2 Améliorer l'information des praticiens et des patients**

La lutte contre les prescriptions de médicaments inefficaces ou motivés par des raisons non cliniques (manque de temps, confort du patient, etc...) (42,140) peut permettre de diminuer le risque d'émergence de résistance bactérienne. Les principaux moyens cités par la littérature (40) reposent sur la diffusion d'informations de qualité auprès des praticiens soit par :

- La sensibilisation sur l'impact des antibiotiques dans le cadre de la formation initiale ou de la formation continue
- La publication de recommandation
- Le développement d'audit
- L'utilisation de logiciels d'aide à la prescription

- La mise en place de mesures de santé publique comme la mise en place de cours obligatoires sur l'antibiorésistance aussi bien destinés aux étudiants qu'aux dentistes en formation, la mise en place d'un réseau de dentiste-sentinel.

La lutte contre l'auto-médication des patients s'inscrit aussi dans la même dynamique. Ce problème ne se pose pas en France avec le plus d'intensité mais concerne surtout des pays d'Afrique, d'Amérique du Sud ou d'Asie (125). La diffusion d'informations à propos du bon usage des antibiotiques et des risques liés aux résistances bactériennes auprès de la population reste cependant nécessaire (125).

### 5.1.3 Améliorer la compliance, l'observance des patients :

Le manque de compliance des patients à leur traitement peut favoriser l'émergence de résistance bactérienne (112,115,126), comme il peut réduire l'efficacité du traitement antibiotique comme suggéré par les effets cliniques des différentes posologies. Les praticiens doivent donc chercher à améliorer cette compliance pour lutter contre les résistances bactériennes.

Le manque de compliance des patients est un problème fréquent. Dans une étude française de 2014 réalisée auprès de patients hospitalisés dans un service de maladie infectieuse et tropicale, Faure et al. (2014) estiment qu'environ 1 patient sur deux ne prend pas ses traitements anti-infectieux (115). Les raisons invoquées par les patients pour expliquer une mauvaise compliance sont semblables dans les deux études (112,115) :

- Absence d'information à propos des conséquences d'un arrêt prématuré des antibiotiques
- Inconvénient lié au fait de devoir prendre des médicaments plusieurs fois par jour
- Arrêt des antibiotiques car les symptômes se sont améliorés
- **Présence ou peur des effets secondaires**

Pour lutter contre ces mauvaises pratiques l'éducation thérapeutique du patient et les informations données par le prescripteur et le pharmacien pour que le traitement soit bien respecté jouent donc un rôle fondamental (115).

De plus une mauvaise compliance peut augmenter le risque de mésusage futur (car il reste des antibiotiques non utilisés qui pourront être utilisés pour de l'automédication) (112).

## 5.2 Prévenir les effets secondaires

### 5.2.1 Identifier les patients à risque :

Certains patients ont plus de risque de présenter des effets secondaires notamment les patients diabétiques, les femmes, les patients de moins de 49 ans (99), les patients ayant déjà présenté des effets secondaires tels les candidoses vaginales (109). Pour ces patientes la prise d'antifongiques en parallèle peut réduire le risque. Ces informations sont à prendre en considération lors du choix d'une prescription antibiotique. En effet prescrire l'association AMX-MTZ chez un patient présentant plusieurs de ces facteurs de risque et présentant d'autres facteurs de risque d'une mauvaise compliance comme l'absence de comorbidité (112) par exemple représentera un risque plus élevé que dans la population générale.

### 5.2.2 Réaction allergique :

Au vu de la fréquence de l'allergie aux pénicillines (entre 5 et 15%) et en raison du fait que la plupart des patients allergiques sont au courant de leur condition (100); la réalisation d'un questionnaire médical systématique avant toute prescription est obligatoire.

### 5.2.3 Conditions de prises :

La délivrance de conseil approprié au patient peut réduire le risque d'effets secondaires : La prise d'alcool durant la durée du traitement est à déconseiller. En effet l'association de MTZ et d'alcool majore le risque d'effets secondaires (99,111)

### 5.2.4 Prescription de probiotique :

La majorité des effets secondaires présentés suite à la prise d'AMX-MTZ sont des effets secondaires gastro-intestinaux. Les probiotiques sont des micro-organismes vivants sensés améliorer l'équilibre de la flore commensale du patient afin d'éviter leur

colonisation par des hôtes pathogènes. La prescription de probiotiques associés à des antibiotiques pour diminuer la fréquence des AAD a été abondamment étudiée dans la littérature. Goodman et al. ont réalisé en 2021 une Méta-Analyse de 42 études afin d'étudier cette question (104). Les auteurs ont conclu que les patients prenant des probiotiques avaient moins de chance de développer des AAD (RR de 0,63). L'hétérogénéité des études était cependant élevée notamment car des espèces différentes de probiotiques étaient étudiées dans ces différentes études, à des doses différentes, pour des patients n'ayant pas tous le même risque de développer des AAD.

En fonction des autres facteurs de risque de présenter des effets secondaires du patient, de ses appréhensions face au traitement antibiotique ou de ses antécédents d'effets secondaires la prescription de probiotiques, préférentiellement *L. acidophilus*, *L. casei*, *S. boulardii*, *B. licheniformis*, *B. longum* et *B. subtilis* à des doses élevés peut être envisagée pour limiter les risques du traitement antibiotique et améliorer la compliance du patient. Il faut cependant rappeler que les « inconvénients liés au fait de devoir prendre des médicaments plusieurs fois par jour » font aussi partie des raisons invoquées par les patients pour expliquer une mauvaise compliance (112). Il convient donc de s'assurer que le patient auquel on prescrit des probiotiques comprend l'intérêt de prendre ses médicaments complémentaires.

Nous n'avons pu trouver aucune étude qui s'intéresse spécifiquement à l'influence des probiotiques pour prévenir les effets secondaires d'un traitement antibiotique utilisé en parodontologie. Il convient cependant de noter que de nombreuses études s'intéressent à l'intérêt des probiotiques comme thérapeutique complémentaire au DSR (141).

### ***Gestion de la prescription d'antibiotiques, ce qu'il faut retenir :***

- *Améliorer la diffusion d'une information et de formation de qualité auprès des patients et des praticiens permet de lutter contre les résistances bactériennes en limitant les mésusages*
- *Améliorer la compliance d'un patient*
- *Prévenir les effets secondaires en identifiant les facteurs de risque*
- *Proposer des traitements complémentaires, antifongique et probiotique pour limiter les effets secondaires*

### **5.3 Sélections des indications**

Afin de limiter le risque des antibiotiques et d'améliorer leur bénéfice, il convient de cibler les patients pour lesquels l'intérêt de l'association AMX-MTZ est maximal. Les récentes recommandations de type EFP tenant compte de la classification reste assez limitées et floues « parodontite stade III généralisée chez patient adulte jeune » (10). Il a notamment été vu précédemment que l'efficacité des antibiotiques est surtout visible au niveau des PP profondes (142). Deux études récentes Eickholz et al. (2019) et Pretzl et al. (2019) ont cherché à définir les facteurs cliniques permettant d'identifier les patients pouvant bénéficier au mieux d'une antibiothérapie (24,143).

#### ***5.3.1 Étude d'Eickholz et al.***

Afin de pouvoir déterminer des seuils cliniques à partir desquels la prescription de l'association AMX-MTZ apporte un bénéfice clinique, Eickholz et al. (2019) (24) ont réalisé une analyse exploratoire de la cohorte étudiée dans le cadre de l'essai ABPARO. Cet essai compare l'efficacité de l'AMX-MTZ chez des patients âgés de 18

à 75 ans présentant des parodontites agressives ou des parodontites chroniques sévères (au moins 4 dents avec des PP  $\geq$  6mm). Les antibiotiques sont prescrits en complément du DSR lors de la phase de traitement initial avec le dosage suivant : AMX : 500 mg 3 fois par jour MTZ 400 mg 3 fois par jour le tout pendant 7 jours. Le critère de succès du traitement parodontal retenu dans l'étude est le pourcentage de site par patient présentant une nouvelle perte d'attache clinique égale ou supérieure à 1,3 mm au bout de 27 mois. (24)

En menant des analyses statistiques, ils ont cherché à évaluer l'influence des caractéristiques cliniques initiales du patient sur les gains apportés par la thérapeutique antibiotique.

Figure 020 : Influence de l'âge initial des patients sur la différence entre la proportion de site présentant une nouvelle perte de NA  $\geq$  1,3 mm avec ou sans antibiotique (24):

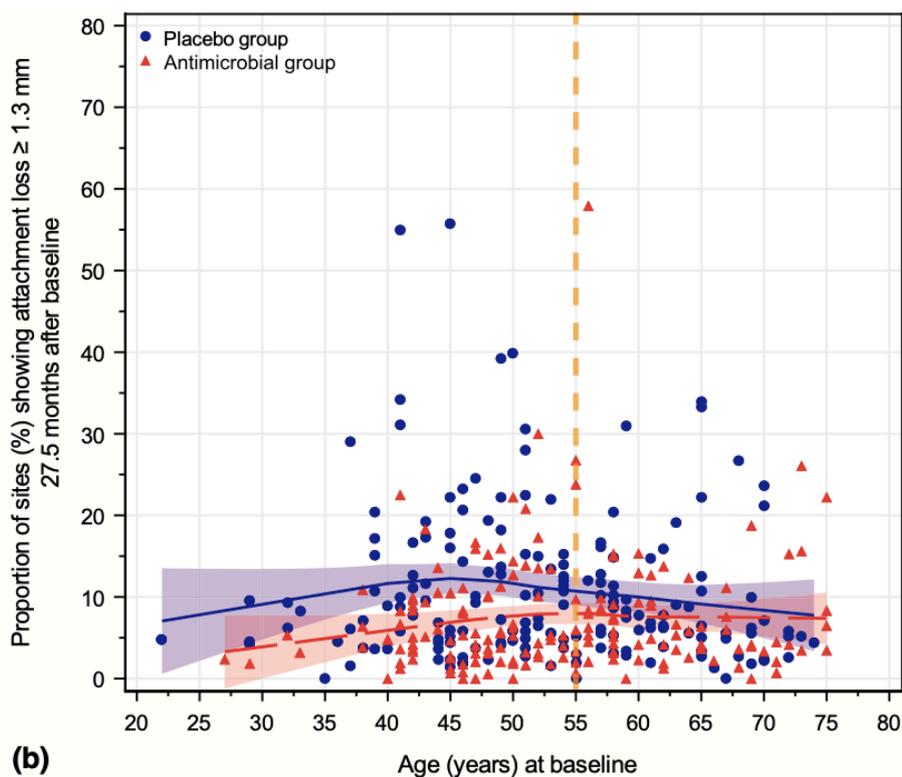
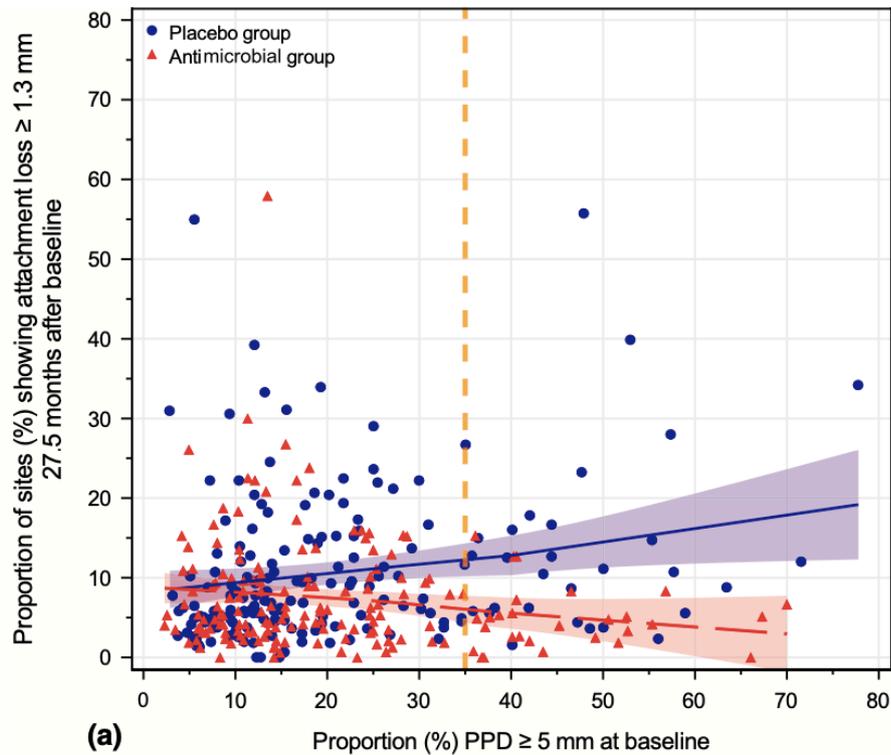


Figure 021 : Influence du nombre initial de PP  $\geq$  5mm sur la différence entre la proportion de site présentant une nouvelle perte de NA  $\geq$  1,3 mm avec ou sans antibiotique (24):



Il en ressort que :

- plus un patient est jeune plus le bénéfice d'un traitement antibiotique est important (Figure 020)
- plus le patient présente de PP  $\geq$  à 5mm plus le bénéfice d'un traitement antibiotique est important (Figure 021)
- Plus le niveau moyen de NA est élevé plus le bénéfice d'un traitement antibiotique est important

Les auteurs ont identifié des seuils dans ces paramètres cliniques où il y a une différence statistiquement significative entre le groupe placebo et le groupe test dans le critère de réussite du traitement parodontal étudié. Un patient ayant soit un seuil supérieur à de PP  $\geq$  5mm  $\geq$  35%, soit un âge  $\leq$  55 ans, soit perte de NA moyen  $\geq$  5 mm bénéficiera le plus d'un traitement antibiotique dans le critère de réussite du traitement parodontal étudié (24).

La combinaison de l'âge et la proportion de PP  $\geq$  5mm montre que l'âge semble être le principal critère de choix. Car tous les patients de moins de 55 ans quel que soit le nombre de PP bénéficie d'un traitement antibiotique.

Figure 022 : Influence combinée de l'âge des patients et du nombre initial de PP  $\geq$  5mm sur la différence entre la proportion de site présentant une nouvelle perte de NA  $\geq$  1,3 mm avec ou sans antibiotique (24):

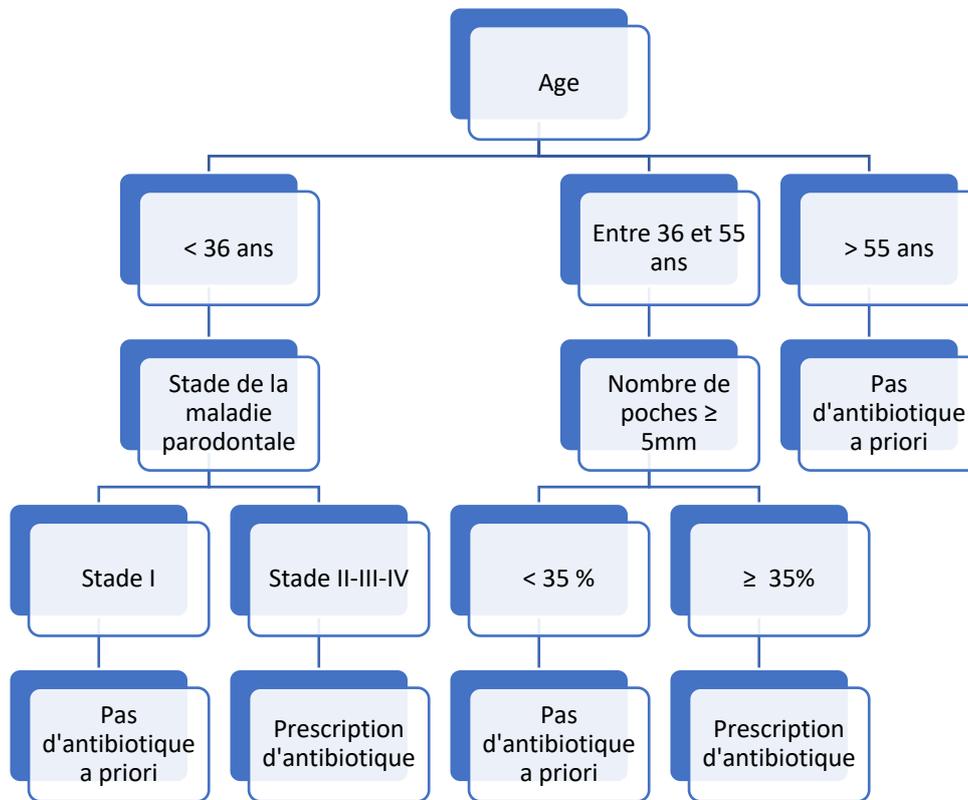
	Proportion of new attachment loss $\geq$ 1.3 mm between baseline and 27.5 months			
	Placebo group	Antimicrobial group	p-value	P(A < P)
Percentage of pocket probing depths $\geq$ 5 mm and age at baseline				
% PPD $\geq$ 5 mm < 35% & age $\geq$ 55 years	n = 60 6.2 (3.3, 10.1)	n = 65 6.0 (3.6, 9.5)	0.730	51.5%
% PPD $\geq$ 5 mm < 35% & age < 55 years	n = 84 8.1 (4.6, 14.7)	n = 77 5.3 (3.1, 10.5)	0.007	62.1%
% PPD $\geq$ 5 mm $\geq$ 35% & age $\geq$ 55 years	n = 11 10.8 (5.6, 14.7)	n = 11 4.9 (1.9, 7.2)	0.037	78.5%
% PPD $\geq$ 5 mm $\geq$ 35% & age < 55 years	n = 19 12.0 (5.8, 23.2)	n = 17 4.0 (2.5, 5.4)	0.003	82.0%

### 5.3.2 Étude de Pretzl et al.

Pretz et al. (2019) ont réalisé une revue de 19 méta-analyses et essais cliniques randomisés récents (sur 296 sélectionnés initialement) entre 2015 et 2017 afin de caractériser les patients pouvant profiter d'un traitement antibiotique (143). Les résultats de cette revue ont été jugés en regard des critères DELBI par un ensemble d'experts en parodontologie et en statistique. L'efficacité du traitement antibiotique sont : l'évolution de la PP moyenne et de le NA moyenne.

Les conclusions de cette revue sont résumées dans le diagramme décisionnel suivant (143) :

Figure 023 : Sélection des patients pouvant profiter d'une thérapeutique antibiotique selon Pretzl et al. (2019) (143)



On retrouve les mêmes principes généraux que chez Eickholz et al. (2019) (24) : un patient jeune et un nombre important de PP  $\geq$  à 5mm augmente le bénéfice d'un traitement antibiotique. L'âge est là aussi un facteur plus important que le nombre de PP profondes (24,143).

### 5.3.3 Comparaison entre indications et résultats à l'aide des tableaux 001 à 004 :

Dans les études classifiées dans les tableaux 01 à 04, les patients ont entre 36 et 55 ans (77,79,80). Ce sont donc des candidats potentiels pour une prescription d'antibiotiques pour Pretz et al. (2019) (143). Dans ces études il n'y a pas/peu de patients jeunes <36 ans pour éviter d'inclure des patients présentant potentiellement des parodontites de type agressif selon la classification d'Armitage (76), dont le

bénéfice des traitements antibiotiques a été prouvé et l'utilisation recommandée depuis les années 80s.

Les critères d'inclusions basés sur l'état parodontal initial de ces trois études sont plus ouverts que ceux dégagés par Pretz et al. (2019) (143) : Minimum 6 dents avec au moins une PPP > 5 mm présente et un minimum de 30% des sites avec PP et NA  $\geq$  à 4mm et BOP positif (77,79,80). Cependant, les % moyens de PP  $\geq$  5mm sont entre 30% et 40% dans ces études suggérant que la sévérité de la parodontite de la plupart des patients traités se situe au-delà du seuil bénéfique.

#### 5.3.4 Limites des études de Pretzl et al. (2019) et Eickholz et al. (2019)

Les critères d'évaluation du succès du traitement choisi par Pretzl et al. (2019) ou Eickholz et al. (2019) (24,143) semblent assez limités comparé aux critères développés dans les études cliniques de Feres et al. (2012) et Borges et al. (2017) (77,80) et peuvent sembler assez éloignés des critères utilisés en clinique habituelle où la réduction du nombre de poches profondes et de l'inflammation reste l'objectif principal.

L'impact des facteurs de risques (tabagisme, diabète, furcation...) autres que ceux définissant l'état parodontal est aussi peu développé par Eickholz. (2019) (24). Pour les diabétiques et les fumeurs Pretzl et al. (2019) précise que les recommandations sont les mêmes que dans la population générale (143). Dans l'étude de Miranda et al. (2014) on obtient de bons résultats pour l'association AMX-MTZ alors que l'âge moyen des patients est de  $54.0 \pm 8.2$  ans pour le groupe test (78) donc une partie non négligeable des patients est au-dessus du seuil de 55 ans. Les patients inclus dans cette étude présentaient en moyenne  $28,3 \pm 14,7$  % de PP  $\geq$  5 mm pour le groupe contrôle et en moyenne  $26,0 \pm 14$  % de PP  $\geq$  5 mm pour le groupe test ce qui est aussi inférieur au seuil de 35% retenu par Eickholz (24). Ces données suggèrent quand dehors de l'âge et des PP profondes, d'autres facteurs de risque (ici le diabète) peuvent élargir le champs d'application des antibiothérapies curatives.

#### 5.4 Conclusion :

L'ensemble des données analysées ci-dessus a pour vocation de guider le praticien dans la définition d'une balance bénéfique/risque adaptée au cas clinique rencontré. Des seuils cliniques ont pu être dégagés par la littérature mais il s'agit avant tout d'indicateurs. Le praticien devra au moment du choix de sa thérapeutique prendre en compte tout un ensemble d'autres facteurs dont il aura appris à jauger l'influence sur la balance bénéfique/risque.

#### ***Sélection des indications, ce qu'il faut retenir :***

- *L'effet des antibiotiques est plus marqué pour les patients jeunes (moins de 55 ans) ce facteur est celui qui a le plus de poids*
- *L'effet des antibiotiques est plus marqué lorsque le nombre de PP  $\geq 5$  mm augmente, de même pour la perte de NA*
- *Les patients de moins de 36 ans atteints d'une maladie parodontale avancée (ancienne forme agressive) bénéficient fortement des antibiotiques*
- *Les seuils de 55 ans et de 35% de PP  $\geq 5$  mm est un bon indicateur clinique pour guider la prescription des praticiens*
- *De nombreux facteurs de risque systémique, comportementaux, et locaux doivent être aussi pris en compte*

## **6 CONCLUSION :**

Si les résultats des soins primaires parodontaux peuvent être considérés comme satisfaisants comparés à ceux d'autres pathologies chroniques et/ou infectieuses, il reste cependant une part non négligeable de la population traitée qui présente des risques d'aggravation/récidive de leur maladie. Les antibiotiques sont une thérapeutique complémentaire au DSR et leur intérêt a été régulièrement étudié dans la littérature depuis les années 1980. L'évolution des connaissances microbiologiques, cliniques sur les maladies parodontales et les antibiotiques, associée aux nouvelles classifications et à l'émergence des résistances bactériennes a conduit à la mise en place de recommandations. Les recommandations actuelles s'appuient sur la notion de balance bénéfice/risque. Cette notion au centre de l'utilisation des antibiothérapies curatives en parodontologie est un « outil » dynamique qui intègre les nouvelles connaissances (nouvelles classification, études récentes, etc...) et qui doit être constamment réévalué. Cependant au regard des différentes recommandations internationales et nationales, on voit qu'il s'agit plus d'une balance entre prédominance de considérations en santé publique (AFSSAPS) versus santé individuelle (Sociétés scientifiques de parodontologie).

A l'heure actuelle, les antibiotiques sont couramment utilisés en parodontologie en France comme à l'étranger. Les enquêtes ont montré que ces prescriptions augmentent régulièrement depuis 20 ans, mais qu'elles n'obéissent pas forcément aux recommandations édictées par les pouvoirs publics et les sociétés scientifiques et/ou professionnelles. Les raisons principales en sont le manque d'information et de formation des praticiens. L'association AMX-MTZ est aujourd'hui l'association antibiotique la plus étudiée et la plus bénéfique pour réduire la morbidité parodontale. La littérature présente des résultats variés notamment en raison des différents critères d'évaluation retenus pour suivre l'avancement de la maladie parodontale. Une Méta-analyse récente a montré que l'utilisation de critères d'évaluation adaptés permet de mettre en évidence les bénéfices cliniques importants (60% d'efficacité en plus) que la prescription d'AMX-MTZ peut apporter chez certains patients spécialement au

niveau des PP profondes à court/ moyen terme. Ce bénéfice existe aussi bien à l'échelle d'un site (amélioration de PP et des NA) qu'à l'échelle d'un patient (amélioration du PRA) et peut se révéler considérable avec des réductions de plus de 4 fois des risques d'aggravation/récidive dans certaines études cas-témoins. Sur les PP modérés et peu profondes le bénéfice des antibiotiques est moindre. Par rapport à d'autres thérapeutiques complémentaires (antiseptiques, photodynamie) les résultats des antibiotiques sont mieux établis.

Les risques/inconvénients du traitement antibiotique se situent entre autres à une échelle individuelle, spécialement en raison des effets secondaires induit par l'AMX et le MTZ. Ceux-ci (problèmes digestifs...) sont relativement peu fréquents (10%) et bénins, et, dans une certaine mesure, évitables. Cependant, la présence voire la peur de ces effets secondaire s'inscrit d'ailleurs dans une problématique globale celle de la compliance des patients. Une mauvaise compliance diminue le bénéfice du traitement mais aussi peut entraîner une augmentation du risque de résistance bactérienne.

Le lien entre prescription d'antibiotiques et risque d'émergence de résistance bactérienne se situe surtout à une échelle collective dans une problématique de santé publique extrêmement vaste qui couvre à la fois la santé humaine, la santé animale et l'agro-alimentaire. L'impact de ces résistances sur la mortalité des maladies infectieuses en font un problème prioritaire en santé publique. La situation peut sembler d'autant plus préoccupante que contrairement aux médecins les chirurgiens-dentistes prescrivent de plus en plus souvent des antibiotiques. Cette augmentation est cependant surtout liée à des mauvaises pratiques lors de la prise en charge des urgences ou à l'essor de l'implantologie et n'est pas due à l'usage des antibiotiques en parodontologie. Classés « Accès » par l'OMS, l'AMX-MTZ peut être utilisé pour le traitement des maladies infectieuses si son usage est raisonné. De plus, ces antibiotiques n'induisent pas de résistance des principaux parodontopathogènes à long terme.

La balance bénéfice/coût peut être à la fois améliorée par une meilleure gestion des conditions de prescription (informations/conseils aux patients, probiotiques) et une meilleure sélection des patients pouvant au mieux profiter d'un traitement antibiotique

curatif. Les revues de littérature comme les études récentes analysées dans cette thèse montrent que les patients âgés de moins de 55 ans présentant des parodontites sévères (35 % de PP  $\geq$  5 mm) sont les plus aptes à bénéficier du traitement AMX-MTZ. Cependant en présence d'autres facteurs de risque systémiques (diabète), comportementaux (tabac), et locaux (furcation), le bénéfice du traitement antibiotique pour le patient peut se voir modifié.

Il apparaît donc que les recommandations actuelles françaises restreignent à l'excès les indications de AMX-MTZ considérant leur balance bénéfice/risque. L'utilisation des antibiotiques que pour les formes agressives ne semble plus justifiée avec de plus le problème de la « disparition » de cette entité nosologique dans la nouvelle classification diagnostique. A l'instar des recommandations internationales, c'est le praticien qui doit décider en dernier ressort de la balance bénéfice/risque en fonction des informations qu'il a à sa disposition. AMX-MTZ utilisés en complément d'une thérapeutique initiale non-chirurgicale peut réduire fortement la morbidité et le coût des traitements parodontaux, l'impact de cette association sur les résistances bactériennes restant à l'heure actuelle mesuré.



## SIGNATURE DES CONCLUSIONS

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

Nom - prénom de l'impétrant : SAAD Pierre

Titre de la thèse : Evaluation de la balance bénéfique/risque de la prescription des antibiotiques en thérapeutique initiale parodontale : une relecture au vu des données récentes

Directeur de thèse : Professeur Jean-Luc DAVIDEAU

VU

Strasbourg, le : **01 JUIN 2023**

Le Président du Jury,

Professeur J.L. DAVIDEAU

VU

Strasbourg, le : **02 JUIN 2023**

Le Doyen de la Faculté  
de Chirurgie Dentaire de Strasbourg,

Professeur F. MEYER

### **Références bibliographiques :**

1. Pihlstrom BL. Periodontal risk assessment, diagnosis and treatment planning. *Periodontol 2000*. 2001;25:37-58.
2. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol Am Acad Periodontol*. déc 1999;4(1):1-6.
3. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol*. juin 2018;89 Suppl 1:S159-72.
4. Armitage GC, Cullinan MP. Comparison of the clinical features of chronic and aggressive periodontitis. *Periodontol 2000*. juin 2010;53:12-27.
5. Bourgeois D, Bouchard P, Mattout C. Epidemiology of periodontal status in dentate adults in France, 2002-2003. *J Periodontal Res*. juin 2007;42(3):219-27.
6. Aida J, Ando Y, Akhter R, Aoyama H, Masui M, Morita M. Reasons for Permanent Tooth Extractions in Japan. *J Epidemiol*. 2006;16(5):214-9.
7. Shanbhag S, Dahiya M, Croucher R. The impact of periodontal therapy on oral health-related quality of life in adults: a systematic review. *J Clin Periodontol*. août 2012;39(8):725-35.
8. Preshaw PM, Bissett SM. Periodontitis and diabetes. *Br Dent J*. oct 2019;227(7):577-84.
9. Martin-Cabezas R, Seelam N, Petit C, Agossa K, Gaertner S, Tenenbaum H, et al. Association between periodontitis and arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Am Heart J*. oct 2016;180:98-112.

10. Sanz M, Herrera D, Kerschull M, Chapple I, Jepsen S, Beglundh T, et al. Treatment of stage I-III periodontitis-The EFP S3 level clinical practice guideline. *J Clin Periodontol*. juill 2020;47 Suppl 22:4-60.
11. Frédéric N. Haute Autorité de santé. 2018;68.
12. Claffey N, Polyzois I, Ziaka P. An overview of nonsurgical and surgical therapy. *Periodontol 2000*. 2004;36:35-44.
13. Heitz-Mayfield LJA. How effective is surgical therapy compared with nonsurgical debridement? *Periodontol 2000*. 2005;37:72-87.
14. Feres M, Figueiredo LC, Soares GMS, Faveri M. Systemic antibiotics in the treatment of periodontitis. *Periodontol 2000*. févr 2015;67(1):131-86.
15. Matuliene G, Pjetursson BE, Salvi GE, Schmidlin K, Brägger U, Zwahlen M, et al. Influence of residual pockets on progression of periodontitis and tooth loss: results after 11 years of maintenance. *J Clin Periodontol*. août 2008;35(8):685-95.
16. Colombo APV, Bennet S, Cotton SL, Goodson JM, Kent R, Haffajee AD, et al. Impact of periodontal therapy on the subgingival microbiota of severe periodontitis: comparison between good responders and individuals with refractory periodontitis using the human oral microbe identification microarray. *J Periodontol*. oct 2012;83(10):1279-87.
17. Jepsen K, Jepsen S. Antibiotics/antimicrobials: systemic and local administration in the therapy of mild to moderately advanced periodontitis. *Periodontol 2000*. juin 2016;71(1):82-112.
18. Slots J, Research, Science and Therapy Committee. Systemic antibiotics in periodontics. *J Periodontol*. nov 2004;75(11):1553-65.
19. Graziani F, Karapetsa D, Alonso B, Herrera D. Nonsurgical and surgical

treatment of periodontitis: how many options for one disease? *Periodontol* 2000. oct 2017;75(1):152-88.

20. Costa FO, Cota LOM, Cortelli JR, Cortelli SC, Cyrino RM, Lages EJP, et al. Surgical and Non-Surgical Procedures Associated with Recurrence of Periodontitis in Periodontal Maintenance Therapy: 5-Year Prospective Study. *PloS One*. 2015;10(10):e0140847.

21. Miremadi SR, De Bruyn H, Steyaert H, Princen K, Sabzevar MM, Cosyn J. A randomized controlled trial on immediate surgery *versus* root planing in patients with advanced periodontal disease: a cost-effectiveness analysis. *J Clin Periodontol*. févr 2014;41(2):164-71.

22. Theilade E. The non-specific theory in microbial etiology of inflammatory periodontal diseases. *J Clin Periodontol*. nov 1986;13(10):905-11.

23. Socransky SS, Haffajee AD. Periodontal microbial ecology. *Periodontol* 2000. 2005;38:135-87.

24. Eickholz P, Koch R, Kocher T, Hoffmann T, Kim TS, Meyle J, et al. Clinical benefits of systemic amoxicillin/metronidazole may depend on periodontitis severity and patients' age: An exploratory sub-analysis of the ABPARO trial. *J Clin Periodontol*. avr 2019;46(4):491-501.

25. Glickman I. The Use of Penicillin Lozenges in the Treatment of Vincent's Infection and other Acute Gingival Inflammations. *J Am Dent Assoc*. 15 mars 1947;34(6):406-9.

26. Saffar JL, Sauvan JL, Brion M. [Antibiotics in periodontics]. *Inf Dent*. 16 oct 1980;62(35):3125-31.

27. Socransky SS. Microbiology of periodontal disease -- present status and future considerations. *J Periodontol*. sept 1977;48(9):497-504.

28. Goodson JM, Haffajee A, Socransky SS. Periodontal therapy by local delivery of tetracycline. *J Clin Periodontol.* avr 1979;6(2):83-92.
29. Williams BL, Osterberg SK, Jorgensen J. Subgingival microflora of periodontal patients on tetracycline therapy. *J Clin Periodontol.* août 1979;6(4):210-21.
30. Slots J, Mashimo P, Levine MJ, Genco RJ. Periodontal therapy in humans. I. Microbiological and clinical effects of a single course of periodontal scaling and root planing, and of adjunctive tetracycline therapy. *J Periodontol.* oct 1979;50(10):495-509.
31. 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.* févr 1989;16(2):128-31.
32. Bourguin H, Durand BM, Hanachowicz PY, Perdrix G. [Antibiotics in periodontics. Survey of 350 periodontologists]. *J Parodontol.* févr 1987;6(1):55-60.
33. Slots J, Rams TE. Antibiotics in periodontal therapy: advantages and disadvantages. *J Clin Periodontol.* août 1990;17(7 ( Pt 2)):479-93.
34. Walker C, Karpinia K. Rationale for use of antibiotics in periodontics. *J Periodontol.* oct 2002;73(10):1188-96.
35. Lesclous P. Prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire: Recommandations Afssaps 2011. *Médecine Buccale Chir Buccale.* nov 2011;17(4):334-46.
36. [etat\\_des\\_lieux\\_niveau\\_preuve\\_gradation.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf) [Internet]. [cité 20 mars 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat\\_des\\_lieux\\_niveau\\_preuve\\_gradation.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf)
37. Stein K, Farmer J, Singhal S, Marra F, Sutherland S, Quiñonez C. The use and

misuse of antibiotics in dentistry: A scoping review. *J Am Dent Assoc* 1939. oct 2018;149(10):869-884.e5.

38. Baudet A, Kichenbrand C, Pulcini C, Descroix V, Lesclous P, Thilly N, et al. Antibiotic use and resistance: a nationwide questionnaire survey among French dentists. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. juill 2020;39(7):1295-303.

39. Dormoy J, Vuillemin MO, Rossi S, Boivin JM, Guillet J. Perceptions of Antibiotic Use and Resistance: Are Antibiotics the Dentists' Anxiolytics? *Antibiot Basel Switz*. 17 juin 2021;10(6):735.

40. Agossa K, Sy K, Mainville T, Gosset M, Jeanne S, Grosogeat B, et al. Antibiotic Use in Periodontal Therapy among French Dentists and Factors Which Influence Prescribing Practices. *Antibiot Basel Switz*. 15 mars 2021;10(3).

41. Marra F, George D, Chong M, Sutherland S, Patrick DM. Antibiotic prescribing by dentists has increased. *J Am Dent Assoc*. mai 2016;147(5):320-7.

42. Stein K, Farmer J, Singhal S, Marra F, Sutherland S, Quiñonez C. The use and misuse of antibiotics in dentistry: A scoping review. *J Am Dent Assoc* 1939. oct 2018;149(10):869-884.e5.

43. Dormoy J, Vuillemin MO, Rossi S, Boivin JM, Guillet J. Perceptions of Antibiotic Use and Resistance: Are Antibiotics the Dentists' Anxiolytics? *Antibiotics*. 17 juin 2021;10(6):735.

44. *PlaquetteGSK\_NvllleCalssificationMalParo.pdf* [Internet]. [cité 20 mars 2023]. Disponible sur: [https://www.sfpio.com/images/Articles/PlaquetteGSK\\_NvllleCalssificationMalParo.pdf](https://www.sfpio.com/images/Articles/PlaquetteGSK_NvllleCalssificationMalParo.pdf)

45. Deas DE, Moritz AJ, Sagun RS, Gruwell SF, Powell CA. Scaling and root planing vs. conservative surgery in the treatment of chronic periodontitis. *Periodontol* 2000. juin 2016;71(1):128-39.

46. Petit C, Schmeltz S, Burgy A, Tenenbaum H, Huck O, Davideau JL. Risk factors associated with long-term outcomes after active and supporting periodontal treatments: impact of various compliance definitions on tooth loss. *Clin Oral Investig*. nov 2019;23(11):4123-31.
47. Mombelli A. Microbial colonization of the periodontal pocket and its significance for periodontal therapy. *Periodontol 2000*. févr 2018;76(1):85-96.
48. Mombelli A. Clinical parameters: biological validity and clinical utility. *Periodontol 2000*. 2005;39:30-9.
49. Mombelli A. Maintenance therapy for teeth and implants. *Periodontol 2000*. 2019;79(1):190-9.
50. Shaddox LM, Walker C. Microbial testing in periodontics: value, limitations and future directions. *Periodontol 2000*. 2009;50:25-38.
51. Foessel S, Davideau JL, Simonis P. Inté'ret de la combinaison mé'tronidazole/spiramycine dans le traitement des parodontites chroniques. *J Parodontol*. 2019;10.
52. Teughels W, Feres M, Oud V, Martín C, Matesanz P, Herrera D. Adjunctive effect of systemic antimicrobials in periodontitis therapy: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*. juill 2020;47 Suppl 22:257-81.
53. Cosgarea R, Juncar R, Heumann C, Tristiu R, Lascu L, Arweiler N, et al. Non-surgical periodontal treatment in conjunction with 3 or 7 days systemic administration of amoxicillin and metronidazole in severe chronic periodontitis patients. A placebo-controlled randomized clinical study. *J Clin Periodontol*. sept 2016;43(9):767-77.
54. Rocuzzo M, Bonino L, Dalmaso P, Aglietta M. Long-term results of a three arms prospective cohort study on implants in periodontally compromised patients: 10-year data around sandblasted and acid-etched (SLA) surface. *Clin Oral Implants Res*.

oct 2014;25(10):1105-12.

55. Harmouche L, Courval A, Mathieu A, Petit C, Huck O, Severac F, et al. Impact of tooth-related factors on photodynamic therapy effectiveness during active periodontal therapy: A 6-months split-mouth randomized clinical trial. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* sept 2019;27:167-72.

56. Leininger M, Tenenbaum H, Davideau JL. Modified periodontal risk assessment score: long-term predictive value of treatment outcomes. A retrospective study. *J Clin Periodontol.* mai 2010;37(5):427-35.

57. Lang NP, Suvan JE, Tonetti MS. Risk Factor Assessment Tools for the Prevention of Periodontitis Progression A Systematic Review. *J Clin Periodontol.* 12 déc 2014;

58. Sarbacher A, Papalou I, Vagia P, Tenenbaum H, Huck O, Davideau JL. Comparison of Two Risk Assessment Scores in Predicting Peri-Implantitis Occurrence during Implant Maintenance in Patients Treated for Periodontal Diseases: A Long-Term Retrospective Study. *J Clin Med.* 20 mars 2022;11(6):1720.

59. 2019\_MUNCH\_Elsa.pdf [Internet]. [cité 20 mars 2023]. Disponible sur: [https://publication-theses.unistra.fr/restreint/theses\\_exercice/ODO/2019/2019\\_MUNCH\\_Elsa.pdf](https://publication-theses.unistra.fr/restreint/theses_exercice/ODO/2019/2019_MUNCH_Elsa.pdf)

60. Haffajee AD, Teles RP, Socransky SS. The effect of periodontal therapy on the composition of the subgingival microbiota. *Periodontol 2000.* 2006;42:219-58.

61. 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.* mars 2007;34(3):243-53.

62. Colombo APV, Boches SK, Cotton SL, Goodson JM, Kent R, Haffajee AD, et al. Comparisons of subgingival microbial profiles of refractory periodontitis, severe periodontitis, and periodontal health using the human oral microbe identification microarray. *J Periodontol.* sept 2009;80(9):1421-32.

63. Mombelli A, Cionca N, Almaghlouth A, Décaillet F, Courvoisier DS, Giannopoulou C. Are there specific benefits of amoxicillin plus metronidazole in *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*-associated periodontitis? Double-masked, randomized clinical trial of efficacy and safety. *J Periodontol.* juin 2013;84(6):715-24.
64. Tonetti MS, Claffey N, European Workshop in Periodontology group C. Advances in the progression of periodontitis and proposal of definitions of a periodontitis case and disease progression for use in risk factor research. Group C consensus report of the 5th European Workshop in Periodontology. *J Clin Periodontol.* 2005;32 Suppl 6:210-3.
65. Schätzle M, Loe H, Lang NP, Bürgin W, Anerud A, Boysen H. The clinical course of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* déc 2004;31(12):1122-7.
66. Herrera D, Sanz M, Kerschull M, Jepsen S, Sculean A, Berglundh T, et al. Treatment of stage IV periodontitis: The EFP S3 level clinical practice guideline. *J Clin Periodontol.* juin 2022;49 Suppl 24:4-71.
67. Ioannidou E, Geurs N, Lipman R, Araujo MWB, Elkareh J, Engebretson S, et al. Antibiotic prescription patterns among US general dentists and periodontists. *J Am Dent Assoc* 1939. oct 2022;153(10):979-88.
68. Martin-Cabezas R, Davideau JL, Tenenbaum H, Huck O. Clinical efficacy of probiotics as an adjunctive therapy to non-surgical periodontal treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* juin 2016;43(6):520-30.
69. Sgolastra F, Petrucci A, Ciarrocchi I, Masci C, Spadaro A. Adjunctive systemic antimicrobials in the treatment of chronic periodontitis: A systematic review and network meta-analysis. *J Periodontal Res.* avr 2021;56(2):236-48.
70. Khattri S, Kumbargere Nagraj S, Arora A, Eachempati P, Kusum CK, Bhat KG, et al. Adjunctive systemic antimicrobials for the non-surgical treatment of periodontitis.

Cochrane Database Syst Rev. 16 nov 2020;11:CD012568.

71. Duarte PM, Bastos MF, Fermiano D, Rabelo CC, Perez-Chaparro PJ, Figueiredo LC, et al. Do subjects with aggressive and chronic periodontitis exhibit a different cytokine/chemokine profile in the gingival crevicular fluid? A systematic review. *J Periodontal Res.* févr 2015;50(1):18-27.

72. Mombelli A, Casagni F, Madianos PN. Can presence or absence of periodontal pathogens distinguish between subjects with chronic and aggressive periodontitis? A systematic review. *J Clin Periodontol.* 2002;29 Suppl 3:10-21; discussion 37-38.

73. Oh TJ. Adjunctive Use of Systemic Antibiotics (Amoxicillin 500 MG plus Metronidazole 500 MG 3 times a Day for 3 or 7 Days) to Nonsurgical Periodontal Therapy may Improve Clinical Outcomes in Treating Severe Chronic Periodontitis. *J Evid Based Dent Pract.* mars 2017;17(1):62-4.

74. Liaw A, Miller C, Nimmo A. Comparing the periodontal tissue response to non-surgical scaling and root planing alone, adjunctive azithromycin, or adjunctive amoxicillin plus metronidazole in generalized chronic moderate-to-severe periodontitis: a preliminary randomized controlled trial. *Aust Dent J.* juin 2019;64(2):145-52.

75. Lu H, He L, Jin D, Zhu Y, Meng H. Effect of adjunctive systemic antibiotics on microbial populations compared with scaling and root planing alone for the treatment of periodontitis: A pilot randomized clinical trial. *J Periodontol.* avr 2022;93(4):570-83.

76. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions ». *Ann Periodontol Am Acad Periodontol.* 1999;4(1):1-6.

77. Borges I, Faveri M, Figueiredo LC, Duarte PM, Retamal-Valdes B, Montenegro SCL, et al. Different antibiotic protocols in the treatment of severe chronic periodontitis: A 1-year randomized trial. *J Clin Periodontol.* août 2017;44(8):822-32.

78. Miranda TS, Feres M, Perez-Chaparro PJ, Faveri M, Figueiredo LC, Tamashiro NS, et al. Metronidazole and amoxicillin as adjuncts to scaling and root planing for the

treatment of type 2 diabetic subjects with periodontitis: 1-year outcomes of a randomized placebo-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.* sept 2014;41(9):890-9.

79. Theodoro LH, Assem NZ, Longo M, Alves MLF, Duque C, Stipp RN, et al. Treatment of periodontitis in smokers with multiple sessions of antimicrobial photodynamic therapy or systemic antibiotics: A randomized clinical trial. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* juin 2018;22:217-22.

80. 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.* déc 2012;39(12):1149-58.

81. Lang NP, Tonetti MS. Periodontal risk assessment (PRA) for patients in supportive periodontal therapy (SPT). *Oral Health Prev Dent.* 2003;1(1):7-16.

82. Cosgarea R, Heumann C, Juncar R, Tristiu R, Lascu L, Salvi GE, et al. One year results of a randomized controlled clinical study evaluating the effects of non-surgical periodontal therapy of chronic periodontitis in conjunction with three or seven days systemic administration of amoxicillin/metronidazole. *PloS One.* 2017;12(6):e0179592.

83. McGowan K, McGowan T, Ivanovski S. Optimal dose and duration of amoxicillin-plus-metronidazole as an adjunct to non-surgical periodontal therapy: A systematic review and meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Periodontol.* janv 2018;45(1):56-67.

84. Martín-Cabezas R, Huck O. No evidence to support benefit of 14-day courses of amoxicillin-plus-metronidazole as adjunct to non-surgical periodontal treatment at three months. *Evid Based Dent.* mars 2019;20(1):16-7.

85. 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.* juin

2012;39(6):526-36.

86. Belibasakis GN, Belstrøm D, Eick S, Gursøy UK, Johansson A, Könönen E. Periodontal microbiology and microbial etiology of periodontal diseases: Historical concepts and contemporary perspectives. *Periodontol 2000*. 20 janv 2023;

87. Preus HR, Gjermo P, Baelum V. A Randomized Double-Masked Clinical Trial Comparing Four Periodontitis Treatment Strategies: 5-Year Tooth Loss Results. *J Periodontol*. févr 2017;88(2):144-52.

88. Preus HR, Gjermo P, Baelum V. A Randomized Double-Masked Clinical Trial Comparing Four Periodontitis Treatment Strategies: 5-Year Tooth Loss Results ». *J Periodontol*. 2017;88(2):144-52.

89. Costa FO, Vieira TR, Cortelli SC, Cota LOM, Costa JE, Aguiar MCF, et al. Effect of compliance during periodontal maintenance therapy on levels of bacteria associated with periodontitis: A 6-year prospective study. *J Periodontol*. mai 2018;89(5):519-30.

90. Sarbacher A, Papalou I, Vagia P, Tenenbaum H, Huck O, Davideau JL. Comparison of Two Risk Assessment Scores in Predicting Peri-Implantitis Occurrence during Implant Maintenance in Patients Treated for Periodontal Diseases: A Long-Term Retrospective Study ». *J Clin Med*. 2022;11(6):1720.

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

92. Cunha-Cruz J, Hujoel PP, Maupome G, Saver B. Systemic antibiotics and tooth loss in periodontal disease. *J Dent Res*. sept 2008;87(9):871-6.

93. Eickholz P, Runschke M, Dannewitz B, Nickles K, Petsos H, Kronsteiner D, et al. Long-term prognosis of teeth with class III furcation involvement. *J Clin Periodontol*. déc 2021;48(12):1528-36.

94. Herrera D, Matesanz P, Bascones-Martínez A, Sanz M. Local and systemic antimicrobial therapy in periodontics. *J Evid-Based Dent Pract*. sept 2012;12(3

Suppl):50-60.

95. Kaner D, Bernimoulin JP, Hopfenmüller W, Kleber BM, Friedmann A. Controlled-delivery chlorhexidine chip versus amoxicillin/metronidazole as adjunctive antimicrobial therapy for generalized aggressive periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*. oct 2007;34(10):880-91.

96. Al-Khureif AA, Mohamed BA, Siddiqui AZ, Khan AA, Divakar DD. Repeated application of photodynamic and antibiotic therapy as an adjunct to root surface debridement in patients with grade C and stage III or IV aggressive periodontitis. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 1 mars 2020;29:101610.

97. Cunha BA. Antibiotic side effects. *Med Clin North Am*. janv 2001;85(1):149-85.

98. Soukavong M, Kim J, Park K, Yang BR, Lee J, Jin XM, et al. Signal Detection of Adverse Drug Reaction of Amoxicillin Using the Korea Adverse Event Reporting System Database. *J Korean Med Sci*. sept 2016;31(9):1355-61.

99. Retamal-Valdes B, Tavares APL, Monique S, Pereira da Silva HD, Mestnik MJ, Duarte PM, et al. Adverse events of metronidazole and amoxicillin: Retrospective analysis of a large data set of five randomized clinical trials. *J Clin Periodontol*. nov 2022;49(11):1121-32.

100. Blumenthal KG, Peter JG, Trubiano JA, Phillips EJ. Antibiotic allergy. *Lancet Lond Engl*. 12 janv 2019;393(10167):183-98.

101. Zwetchkenbaum SR, Overbeck KJ, Pomerantz SC. Antibiotic-associated diarrhea and the older dental patient: how do dentists respond? *Spec Care Dent Off Publ Am Assoc Hosp Dent Acad Dent Handicap Am Soc Geriatr Dent*. 2015;35(6):279-84.

102. Ceruelos AH, Romero-Quezada LC, Ruvalcaba JC, Contreras LL. Therapeutic uses of metronidazole and its side effects: an update.

103. Mullish BH, Williams HR. *Clostridium difficile* infection and antibiotic-associated

diarrhoea. Clin Med. juin 2018;18(3):237-41.

104. Goodman C, Keating G, Georgousopoulou E, Hespe C, Levett K. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhoea: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. août 2021;11(8):e043054.

105. Hägi TT, Stirnimann G, Stutz A, Lang NP. Akute Pankreatitis nach nicht chirurgischer Parodontaltherapie in Kombination mit systemischer Antibiotikatherapie. Swiss Dent J. 2017;127(4):315-23.

106. Sura ME, Heinrich KA, Suseno M. Metronidazole-associated pancreatitis. Ann Pharmacother. oct 2000;34(10):1152-5.

107. Nigwekar SU, Casey KJ. Metronidazole-induced pancreatitis. A case report and review of literature. JOP J Pancreas. 10 nov 2004;5(6):516-9.

108. Badalov N, Baradaran R, Iswara K, Li J, Steinberg W, Tenner S. Drug-induced acute pancreatitis: an evidence-based review. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. juin 2007;5(6):648-61; quiz 644.

109. Spinillo A, Capuzzo E, Acciano S, De Santolo A, Zara F. Effect of antibiotic use on the prevalence of symptomatic vulvovaginal candidiasis. Am J Obstet Gynecol. janv 1999;180(1 Pt 1):14-7.

110. Villar CC, Dongari-Bagtzoglou A. Fungal diseases: Oral dysbiosis in susceptible hosts. Periodontol 2000. oct 2021;87(1):166-80.

111. Mergenhagen KA, Wattengel BA, Skelly MK, Clark CM, Russo TA. Fact versus Fiction: a Review of the Evidence behind Alcohol and Antibiotic Interactions. Antimicrob Agents Chemother. 21 févr 2020;64(3):e02167-19.

112. Almomani BA, Hijazi BM, Awwad O, Khasawneh RA. Prevalence and predictors of non-adherence to short-term antibiotics: A population-based survey. PloS One. 2022;17(5):e0268285.

113. Perrell-Jones C, Ireland RS. What factors influence patient compliance with supportive periodontal therapy in a general practice setting? *Br Dent J.* 9 déc 2016;221(11):701-4.
114. Ernst EJ, Ernst ME, Hoehns JD, Bergus GR. Women's quality of life is decreased by acute cystitis and antibiotic adverse effects associated with treatment. *Health Qual Life Outcomes.* 27 juill 2005;3:45.
115. Faure H, Leguelinel-Blache G, Salomon L, Poujol H, Kinowski JM, Sotto A. Assessment of patient adherence to anti-infective treatment after returning home. *Médecine Mal Infect.* sept 2014;44(9):417-22.
116. Kwon YS, Han M, Kwon BS, Kim OH, Lee HY, Shim TS, et al. Discontinuation rates attributed to adverse events and treatment outcomes between clarithromycin and azithromycin in *Mycobacterium avium* complex lung disease: A propensity score analysis. *J Glob Antimicrob Resist.* sept 2020;22:106-12.
117. Morehead MS, Scarbrough C. Emergence of Global Antibiotic Resistance. *Prim Care Clin Off Pract.* sept 2018;45(3):467-84.
118. Chabaud A, Jouzeau A, Dugravot L, Péfau M, Couvé-Deacon E, Martin C. pour la mission Spares. Consommation d'anti-biotiques et résistances bactériennes en établissement de santé. Données Spares 2020. *Bull Epidémiol Hebd.* 2021;18-19);342-50:18-19 2021 18-19 3.
119. eEML - Electronic Essential Medicines List [Internet]. [cité 20 mars 2023]. Disponible sur: <https://list.essentialmeds.org/medicines/299>
120. Antibiorésistance en France en 2021 : une menace sous surveillance / Antimicrobial resistance in France in 2021: A threat under close observation. 2021;
121. Zouari A, Auger G, Nogues S, Collet A, Lecourt M, Guérin F. Caractéristiques et évolution des souches cliniques d'entérocoques résistantes aux glycopeptides et/ou au liné-zolide isolées en France, 2006-2020. *Bull Epidémiol Hebd* [Internet]. 2021;18-

19):359-64. Disponible sur: <http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/>

122. Lemenand O, Caillon J, Coeffic T, Colomb-Cotinat M, Thibaut S. Surveillance nationale de la résistance aux céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération et aux fluoroquinolones des isolats urinaires d'*Escherichia coli* en soins de ville : tendances 2015-2019 en France. Bull Epidemiol Hebd. 2021 [Internet]. Disponible sur: <http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2021/>

123. Jousset AB, Emeraud C, Bonnin RA, Naas T, Dortet L. Caractéristiques et évolution des souches d'entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) isolées en France, 2012-2020. Bull Epidemiol Hebd [Internet]. 2021;18-19):351-8. Disponible sur: <http://beh.santepu>

124. McEwen SA, Collignon PJ. Antimicrobial Resistance: a One Health Perspective. Aarestrup FM, Schwarz S, Shen J, Cavaco L, éditeurs. Microbiol Spectr. 6 avr 2018;6(2):6.2.10.

125. Abushaheen MA, Muzahed, Fatani AJ, Alosaimi M, Mansy W, George M, et al. Antimicrobial resistance, mechanisms and its clinical significance. Dis Mon. juin 2020;66(6):100971.

126. Pechère JC, Hughes D, Kardas P, Cornaglia G. Non-compliance with antibiotic therapy for acute community infections: a global survey. Int J Antimicrob Agents. mars 2007;29(3):245-53.

127. Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H, Pringle M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. BMC Infect Dis. déc 2014;14(1):13.

128. Conrads G, Klomp T, Deng D, Wenzler JS, Braun A, Abdelbary MMH. The Antimicrobial Susceptibility of *Porphyromonas gingivalis*: Genetic Repertoire, Global Phenotype, and Review of the Literature. Antibiotics. 24 nov 2021;10(12):1438.

129. Dahlen G, Preus HR. Low antibiotic resistance among anaerobic Gram-negative bacteria in periodontitis 5 years following metronidazole therapy. Anaerobe. févr

2017;43:94-8.

130. Feres M, Haffajee AD, Allard K, Som S, Goodson JM, Socransky SS. Antibiotic resistance of subgingival species during and after antibiotic therapy: Antibiotic resistance. *J Clin Periodontol.* août 2002;29(8):724-35.

131. 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.* août 2005;32(8):893-8.

132. Jepsen K, Falk W, Brune F, Fimmers R, Jepsen S, Bekeredjian-Ding I. Prevalence and antibiotic susceptibility trends of periodontal pathogens in the subgingival microbiota of German periodontitis patients: A retrospective surveillance study. *J Clin Periodontol.* sept 2021;48(9):1216-27.

133. Carlet J, Jarlier V, Acar J, Debaere O, Dehaumont P, Grandbastien B, et al. Trends in Antibiotic Consumption and Resistance in France Over 20 Years: Large and Continuous Efforts but Contrasting Results. *Open Forum Infect Dis.* 1 nov 2020;7(11):ofaa452.

134. strategie\_nationale\_2022-2025\_prevention\_des\_infections\_et\_de\_l\_antibioresistance.pdf [Internet]. [cité 21 mars 2023]. Disponible sur: [https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/strategie\\_nationale\\_2022-2025\\_prevention\\_des\\_infections\\_et\\_de\\_l\\_antibioresistance.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/strategie_nationale_2022-2025_prevention_des_infections_et_de_l_antibioresistance.pdf)

135. McDonnell L, Armstrong D, Ashworth M, Dregan A, Malik U, White P. National disparities in the relationship between antimicrobial resistance and antimicrobial consumption in Europe: an observational study in 29 countries. *J Antimicrob Chemother.* 1 nov 2017;72(11):3199-204.

136. Friedman ND, Temkin E, Carmeli Y. The negative impact of antibiotic resistance. *Clin Microbiol Infect.* mai 2016;22(5):416-22.

137. Rams TE, Degener JE, van Winkelhoff AJ. Antibiotic Resistance in Human Chronic Periodontitis Microbiota. *J Periodontol.* janv 2014;85(1):160-9.

138. Haffajee AD, Patel M, Socransky SS. Microbiological changes associated with four different periodontal therapies for the treatment of chronic periodontitis. *Oral Microbiol Immunol.* avr 2008;23(2):148-57.
139. Sanz M, Herrera D, Kebschull M, Chapple I, Jepsen S, Berglundh T, et al. Treatment of stage I–III periodontitis—The EFP S3 level clinical practice guideline. *J Clin Periodontol.* juill 2020;47(S22):4-60.
140. Dormoy J, Vuillemin MO, Rossi S, Boivin JM, Guillet J. Perceptions of Antibiotic Use and Resistance: Are Antibiotics the Dentists' Anxiolytics? » *Antibiotics* [Internet]. Vol. 10. Basel, Switzerland; 2021. p. 735. Disponible sur: <https://doi.org/10.3390/antibiotics10060735>.
141. Ng E, Tay JRH, Saffari SE, Lim LP, Chung KM, Ong MMA. Adjunctive probiotics after periodontal debridement versus placebo: a systematic review and meta-analysis. *Acta Odontol Scand.* mars 2022;80(2):81-90.
142. Teughels W, Feres M, Oud V, Martín C, Matesanz P, Herrera D. Adjunctive effect of systemic antimicrobials in periodontitis therapy: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* juill 2020;47(S22):257-81.
143. Pretzl B, Sälzer S, Ehmke B, Schlagenhaut U, Dannewitz B, Dommisch H, et al. Administration of systemic antibiotics during non-surgical periodontal therapy—a consensus report. *Clin Oral Investig.* juill 2019;23(7):3073-85.

SAAD (Pierre) - Évaluation de la balance bénéfique/risque de la prescription des antibiotiques en thérapeutique initiale parodontale : une relecture au vu de données récentes  
(Thèse : 3ème cycle Sci. Odontol. : Strasbourg : 2023 ; N°46)  
N° 43.22.23.46

Résumé : Le traitement anti-infectieux des parodontites consiste essentiellement dans l'élimination mécanique des biofilms. Les antibiotiques sont utilisés depuis plus de 50 ans comme thérapeutique complémentaire des traitements mécaniques en parodontologie avec des résultats globalement positifs. Cependant, l'utilisation des antibiotiques peut entraîner différents effets secondaires tels que l'apparition de résistances bactériennes.

Les recommandations cliniques actuelles mentionnent que l'antibiothérapie doit être réservée à certains types de parodontite et un nombre limité de patient (moins de 4% des patients). Cependant, les antibiotiques peuvent aussi réduire de près de 80% les taux d'échecs chez une grande majorité de patients. Cette absence de recommandations claires sur l'évaluation de la balance bénéfique-risque et la multiplicité des molécules/posologies antibiotiques disponibles, font que leur prescription reste encore très variable en fonction des praticiens.

Le but de cette thèse est d'évaluer la balance bénéfique/risque, pour la prescription la plus répandue en parodontologie (association Amoxicilline + Métronidazole). Les formes cliniques de la nouvelle classification des maladies parodontales de 2017 qui peuvent le plus bénéficier de ce traitement seront définies en se basant sur la littérature récente et des études cliniques réalisées à Strasbourg. Les effets négatifs seront aussi réévalués et précisés. L'objectif final de ce travail serait de fournir à l'usage des praticiens un guide basé sur une synthèse de ces données permettant de l'informer et de l'aider dans ses choix et propositions thérapeutiques.

Rubrique de classement : Parodontologie

Mots clés : Débridement parodontal non chirurgical – Bon usage des antibiotiques – Guide de bonnes pratiques – Évaluation du rapports bénéfiques/ risques

Me SH : Periodontal Debridement – Antimicrobial Stewardship – Practice Guideline – Risk Assessment

Jury :

Président : Professeur DAVIDEAU Jean-Luc

Assesseurs : Professeur JUNG Sophie

Docteur FERNANDEZ DE GRADO Gabriel

Docteur JOLIVET Guilhem

Coordonnées de l'auteur :

Adresse postale :

Pierre SAAD

54 rue du général Offenstein

67100 STRASBOURG

Adresse de messagerie : [pierresaad9@gmail.com](mailto:pierresaad9@gmail.com)