



Thèse

2009

Public access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

---

Amoxicilline et métronidazole en association au traitement non chirurgical  
de la parodontite chronique

---

Cionca, Norbert

**How to cite**

CIONCA, Norbert. Amoxicilline et métronidazole en association au traitement non chirurgical de la parodontite chronique. Doctoral Thesis, 2009. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:2625

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:2625>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:2625](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:2625)

© This document is protected by copyright. Please refer to copyright holder(s) for terms of use.

Last deposit update in Archive ouverte UNIGE on 12.05.2025 12:27

**Université de Genève**

**Faculté de Médecine**

**Section de *Médecine Dentaire***

Division de Physiopathologie buccale et  
Parodontie

Thèse préparée sous la direction du Professeur Andrea Mombelli

---

**"Amoxicilline et métronidazole en association au traitement  
non chirurgical de la parodontite chronique."**

**Thèse**

présentée à la Faculté de Médecine  
de l'Université de Genève  
pour obtenir le grade de Docteur en médecine  
par

**Norbert Simion CIONCA**

de

GENEVE (GE)

**Thèse n° 674**

Genève 2009



**UNIVERSITÉ  
DE GENÈVE**

**FACULTÉ DE MÉDECINE**

## Doctorat en médecine dentaire

Thèse de :

**Monsieur Norbert Simion CIONCA**

originaire de Genève (GE)

Intitulée :

**« AMOXICILLINE ET METRONIDAZOLE EN ASSOCIATION  
AU TRAITEMENT NON CHIRURGICAL  
DE LA PARODONTITE CHRONIQUE »**

La Faculté de médecine, sur le préavis de Monsieur Andrea Mombelli, professeur ordinaire à la Section de médecine dentaire, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 29 juin 2009

Thèse n° **674**

Jean-Louis CARPENTIER  
Doyen

N.B. - La thèse doit porter la déclaration précédente et remplir les conditions énumérées dans les "Informations relatives à la présentation des thèses de doctorat à l'Université de Genève".

# Table des matières

1. Résumé	1
2. Introduction	2
2.1 Définition	2
2.2 Examen clinique	3
2.3 Facteurs de risque et effets systémiques	4
2.4 Traitement non chirurgical et chirurgical	6
2.5 Facteurs microbiologiques	7
2.6 Full mouth désinfection	9
2.7 Antibiotiques dans le traitement parodontal	11
2.8 Besoins en thérapie additionnelle	17
3. Objectifs	19
4. Matériels et Méthodes	19
4.1 Sujets	19
4.2 Produits test et randomisation	20
4.3 Protocole clinique	20
4.4 Analyses statistiques	22
5. Résultats	24
6. Discussion	28
7. Références	33
8. Tableaux et Figures	42
9. Article publié	43

*Je tiens à remercier chaleureusement toutes les personnes qui m'ont aidé dans la réalisation de ce travail.*

*Tout particulièrement :*

*Le Professeur Andrea Mombelli qui m'a guidé et soutenu tout au long de cette aventure ainsi que donné goût au travail de recherche.*

*Mon confrère et ami, le Docteur Giovanni Ugolotti, pour sa collaboration à la partie clinique, ses multiples réflexions sur le sujet et sa bonne humeur communicative.*

*Le Docteur Catherine Giannopoulou pour son aide au bon déroulement de l'étude.*

*Mesdames Elene Andersen et Anna Filieri pour leur aide dans l'analyse statistique.*

*Mes parents, Elisabeth et Sorin, qui m'ont appuyé et encouragé de tout temps.*

*L'équipe de la Perle qui m'a apporté son soutien durant ce travail.*

# **Amoxicilline et métronidazole en association au traitement non chirurgical de la parodontite chronique.**

## **1. Résumé**

Le but de cette étude clinique était d'évaluer le bénéfice obtenu suite à l'administration d'amoxicilline et de métronidazole immédiatement après le traitement non chirurgical de patients atteints de parodontite chronique.

Ce fut une étude longitudinale, randomisée, en double aveugle, avec un groupe contrôle. 51 patients furent traités par surfaçages sur une période de 48h. 25 sujets avaient reçu 500 mg de métronidazole et 375 mg d'amoxicilline trois fois par jour durant 7 jours, et 26 avaient reçu un placebo. Les patients ont été suivis à une semaine, 3 mois et 6 mois.

47 patients ont pu être suivis jusqu'au mois 6. Avant traitement, aucune différence significative concernant les paramètres cliniques ne fut constatée entre les deux groupes. La profondeur de sondage moyenne diminua de  $4.3 \pm 0.4$  mm à  $3.0 \pm 0.2$  mm dans le groupe test et de  $4.4 \pm 0.4$  mm à  $3.1 \pm 0.3$  mm dans le groupe contrôle ( $P=0.05$ , différence entre les groupes).

Le plus important était que les sujets du groupe test présentaient significativement un nombre plus faible de poches résiduelles de plus de 4 mm, saignant au sondage et nécessitant des traitements supplémentaires ( $P=0.005$ ): dans le groupe antibiotique, seulement  $0.4 \pm 0.8$  poches persistantes étaient encore présentes, alors que  $3.0 \pm 4.3$  poches persistantes étaient encore détectées dans le groupe placebo. Le risque protecteur des antibiotiques de développer plus d'une poche plus profonde que 4 mm et saignant au sondage par sujet après six mois était de 8.85.

Conclusions : L'administration par voie systémique d'amoxicilline et de métronidazole améliore significativement à 6 mois les résultats cliniques d'un traitement non chirurgical d'une parodontite chronique, réduisant ainsi les besoins en thérapie additionnelle.

## **2. Introduction**

### **2.1 Définition**

Les maladies parodontales regroupent les infections causées par des micro-organismes colonisant les surfaces dentaires à la fois juxta et sous gingivales. Ces dépôts bactériens ont été définis comme plaque dentaire ou plaque bactérienne. Le tartre représente la plaque minéralisée. Dans les années soixante déjà, il a été démontré que les bactéries jouent un rôle important dans l'initiation et la progression de la maladie parodontale (Loe et al. 1965; Theilade et al. 1966). Il a été estimé que plus de sept cents espèces de bactéries sont à même d'envahir le milieu buccal et que chaque individu présente de manière générale environ cent cinquante espèces différentes (Paster et al. 2001; Socransky et al. 2005). Toutefois, seulement certains micro-organismes sont spécifiquement associés à la maladie. La maladie parodontale est le résultat d'un déséquilibre entre les bactéries adhérant sur les dents et les tissus attachant les dents à l'os. Le terme parodonte regroupe les différentes parties constituant l'appareil de soutien dentaire. Il comprend la gencive, le ligament parodontal, le cément radiculaire et l'os alvéolaire. La dénomination de maladies parodontales rassemble les modifications inflammatoires et les pertes d'attache de la gencive et du parodonte ; autrement dit les notions de gingivite et de parodontite (Page et al. 1982; Armitage 1999). La gingivite est définie comme une inflammation limitée à la gencive sans dégât osseux. La parodontite, quant à elle, comporte une destruction de l'os et des tissus mous de soutien pouvant conduire à la perte de la dent. Une classification a été éditée décrivant les différents types de gingivite et parodontite (International Workshop for a Classification of periodontal Diseases and Conditions ; Annals of Periodontology, Vol.4:1, December 1999). A la différence de la parodontite, la gingivite est un état réversible. Il est à noter qu'une gingivite n'évolue pas nécessairement en parodontite. La quantité et surtout la virulence des micro-organismes d'une part, la réponse de l'hôte (état immunitaire, génétique et hérédité, de même que la présence de facteurs de risque)

d'autre part, sont décisives dans le déclenchement et la progression de la destruction parodontale. Les parodontites sont classées selon des critères pathobiologiques et dynamiques, conformément aux recommandations de l'American Academy of Periodontology (AAP) (Armitage 1999). On y distingue : la parodontite chronique, la parodontite agressive, la parodontite en tant que manifestation d'une maladie systémique, la parodontite nécrosante aiguë. Les deux formes principales, à savoir la parodontite chronique et agressive, sont encore distinguées en fonction de leur étendue en tant que parodontite localisée ( $\leq 30\%$  de toutes les faces de dents/sites touchées) ou généralisée ( $\geq 30\%$  de tous les sites touchés). De la même manière, on distingue, en fonction de la perte d'attache clinique, des degrés de sévérité léger (1-2 mm), modérée (3-4 mm) et sévère ( $\geq 5$  mm). La prévalence en Suisse de la gingivite varie de 91% à 100%, celle de la parodontite modérée de 15% à 33% et celle de la parodontite sévère de 4% à 7% (Schurch et al. 2004). Quant aux parodontites agressives, elles sont généralement diagnostiquées entre 20 et 30 ans, ne touchent que 5 à 15% de tous les patients atteints de maladie parodontale. Leurs crises d'activité sont causées par des micro-organismes spécifiques (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, ...).

## **2.2 Examen clinique**

Les réactions inflammatoires à la plaque microbienne affectant le parodonte sont visibles cliniquement et au microscope (Fowler et al. 1982; Mombelli 2005). Les aspects cliniques de la parodontite chronique incluent les symptômes suivants : altérations de la couleur, de la texture et tuméfaction de la gencive, saignement au sondage, formation de poches parodontales (le sillon gingival voit sa profondeur augmentée, dépassant ainsi les 3 mm considérées comme la limite physiologique), perte du niveau d'attache, destruction de l'os alvéolaire, exposition des furcations radiculaires, augmentation de la mobilité dentaire. Cette forme de parodontite, la plus répandue, se développe progressivement entre 30 et 40 ans à

partir d'une gingivite. Bien que la parodontite soit provoquée par la plaque bactérienne, les facteurs de l'hôte déterminent la pathogenèse et la progression de la maladie. L'avancement de la parodontite chronique est dans la plupart des cas lent à modéré ; néanmoins des périodes d'exacerbation sont possibles (Goodson et al. 1982). Ces différentes phases d'activité accrue n'apparaissent qu'à intervalles espacés et sont suivies de stades de stagnation ou rémission. On parle de « random burst theory ». De plus, la destruction tissulaire n'affecte pas les dents de façon uniforme mais touche plus spécifiquement certains sites de prédilection. En d'autres mots, chez un même patient, certaines dents peuvent être touchées par la parodontite alors que d'autres sont exemptes de tout symptôme (Flemmig 1999). Les réactions inflammatoires et immunitaires permettent de protéger les tissus parodontaux de l'attaque microbienne locale en empêchant la prolifération des bactéries et leur envahissement des tissus mous. Cependant, les réactions de l'hôte sont considérées comme délétères pour lui-même du fait que l'inflammation peut endommager les cellules et les structures du tissu conjonctif. Ainsi, paradoxalement, le système de défense contribue à l'endommagement des tissus observés dans la parodontite (Page et al. 1976).

### **2.3 Facteurs de risque et effets systémiques**

La parodontite, comme d'autres maladies infectieuses, possède une étiologie multifactorielle. Ainsi le développement de la pathologie peut dépendre ou être modifié par divers facteurs additionnels, incluant la réponse de l'hôte, l'exposition à des toxiques, les influences environnementales et sociales. Le tabagisme et le diabète sont les deux facteurs de risque principaux pour la progression de la parodontite. Des revues ont indiqué que le tabac affecte le système vasculaire, les réponses immunitaires cellulaires et humorales de même que l'homéostasie tissulaire (Kinane et al. 2000; Palmer et al. 2005). Une méta analyse faite sur six études longitudinales, incluant 2361 patients, a calculé que le tabac augmente le risque

d'un facteur de 2.82 de développer une parodontite sévère (Papapanou 1996). De plus, chez les fumeurs, la réponse au traitement parodontal est inférieure à celle des non-fumeurs. Deux méta analyses supportent ces conclusions (Garcia 2005; Labriola et al. 2005). Concernant le diabète, différents mécanismes biologiques ont été identifiés comme pouvant contribuer à l'aggravation des paramètres parodontaux (Lalla et al. 2000; Mealey et al. 2006). Cette association est particulièrement prononcée chez les sujets ayant un contrôle métabolique insuffisant et diabétiques depuis longtemps. Chez le patient diabétique, la production de radicaux libres, de TNF ou de produits avancés de glycation peut avoir un effet direct sur la réparation en inhibant la production du collagène par les ostéoblastes ou les fibroblastes du parodonte, De même, ils peuvent agir indirectement en activant la réponse inflammatoire ou l'apoptose cellulaire (Graves et al. 2006). D'un autre côté, différentes études cliniques ont conclu que le traitement parodontal non chirurgical améliore le contrôle métabolique chez les patients diabétiques et devrait faire partie intégrante du contrôle du diabète (Westfelt et al. 1996; Kiran et al. 2005).

En outre, des études ont montré l'impact de la maladie parodontale et de son traitement sur la santé générale (Janket et al. 2003; Pussinen et al. 2003; Pussinen et al. 2003; Pussinen et al. 2004; Pussinen et al. 2004; Pussinen et al. 2004; Pussinen et al. 2004; Dietrich et al. 2005; Janket et al. 2005; Geismar et al. 2006). La parodontite a été associée avec une élévation du taux plasmatique de la protéine C-réactive, qui est considérée comme un haut risque de maladie cardio-vasculaire. Des études cliniques, montrant une diminution de cette concentration plasmatique après traitement parodontal, supportent cette hypothèse (Noack et al. 2001; D'Aiuto et al. 2004; D'Aiuto et al. 2005).

## **2.4 Traitement non-chirurgical et chirurgical**

Le but du traitement parodontal est d'éliminer les dépôts bactériens (plaque et tartre) par un traitement mécanique connu sous le nom de surfaçage. Ce traitement peut être non chirurgical ou chirurgical. Le surfaçage s'inscrit dans un plan de traitement global du patient et fait partie de la thérapeutique initiale. Après diagnostic d'une parodontite chronique, le patient passe par plusieurs étapes cliniques comprenant : l'information de sa maladie, la motivation et l'instruction à l'hygiène buccale, des détartrages supra gingivaux, des surfaçages sous gingivaux et des suivis réguliers jusqu'à la réévaluation effectuée 3 à 6 mois après débridement sous gingival. Par la suite, une phase correctrice peut avoir lieu ; il s'agit d'interventions chirurgicales parodontales ou de poses d'implants. A la fin des traitements, le patient est placé en phase de maintien dont le but est de prévenir la réinfection et la récurrence de la maladie. Ceci représente le schéma standard de prise en charge du patient atteint de parodontite chronique. L'élimination totale du tartre sous gingival est difficilement obtenue (Sherman et al. 1990). Néanmoins, l'élimination de la plaque sous gingivale (Breininger et al. 1987; Gaare et al. 1990; Mombelli et al. 1995) apparaît suffisante pour rendre la surface radiculaire contaminée ainsi que le tartre sous gingival résiduel biologiquement acceptables pour la guérison des tissus (Proceedings of the 1st European Workshop of Periodontology 1993). Cependant, des études ont montré les limites du surfaçage non chirurgical, particulièrement lors de la présence de poches plus profondes que 5 mm (Rabbani et al. 1981; Caffesse et al. 1986; Badersten et al. 1987). La chirurgie parodontale permet d'obtenir un meilleur accès visuel aux lésions et faciliter ainsi le surfaçage. Elle ne s'effectue pas en première intention. Basées sur de nombreuses études cliniques à court et long terme, deux revues systématiques ont conclu que cette prise en charge est efficace (Heitz-Mayfield et al. 2002; Van der Weijden et al. 2002). Cependant, cette dernière nécessite du personnel qualifiée, du temps à disposition, induit une perte de

substance dentaire, surtout si l'instrumentation est souvent répétée (Cadosch et al. 2003), et peut provoquer des récessions gingivales engendrant des sensibilités dentinaires (Tammaro et al. 2000).

## **2.5 Facteurs microbiologiques**

Au vu de la diversité de la flore sous gingivale, il serait irrationnel de penser que la thérapie mécanique seule pouvait éliminer toutes les bactéries des sites infectés (Renvert et al. 1990; Mombelli et al. 1994; Mombelli et al. 2000). La thérapie mécanique permet de réduire significativement la charge bactérienne supra et sous gingivale, néanmoins des pathogènes majeurs peuvent résister au traitement grâce à leur capacité d'envahir les tissus (Christersson et al. 1987) ou à cause d'un accès limité des instruments dans les poches profondes (Walker et al. 1976). Différentes bactéries ont été identifiées comme tenaces au simple traitement mécanique, telles que *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Mombelli et al. 1994) (connue auparavant sous le nom de *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, (Norskov-Lauritsen et al. 2006), *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* (Sato et al. 1993; Haffajee et al. 1997; Chaves et al. 2000; Mombelli et al. 2000), *Fusobacterium nucleatum*, *Tannerella forsythia* (Sato, Yoneyama et al. 1993; Haffajee, Cugini et al. 1997) et *Treponema denticola* (Simonson et al. 1992). En tenant compte de la complexité de la flore sous gingivale, Socransky (Socransky et al. 1998) regroupa les principaux agents pathogènes en complexes. Les études ont établi que les bactéries appartenant au complexe rouge (à savoir *P. gingivalis*, *T. forsythia* et *T. denticola*) et au complexe orange (*Campylobacter rectus*, *Eubacterium nodatum*, *F. nucleatum*, *P. intermedia*) semblent participer à la différenciation de l'état parodontal malade du sain (Socransky et al. 2005). *A. actinomycetemcomitans* forme un complexe à part. Néanmoins, ces bactéries se retrouvent aussi chez les individus avec un parodonte sain (Lamell et al. 2000); il semble alors que leur concentration fasse une

différence sur l'état du parodonte. Les patients atteints de parodontite sont infectés par de plus grande quantité bactérienne. Il a été rapporté que la simple présence d'agents pathogènes parodontaux (*P. gingivalis*, *P. intermedia*, *C. rectus*) ne suffit pas à prédire la récurrence de la parodontite. Cependant, le risque de récurrence sur une année augmente de 2.5 si les taux de ces bactéries dépassent les proportions limites (0.01% - 3%) au début du traitement (Rams et al. 1996). Il est plausible que ces bactéries soient des agents pathogènes opportunistes plutôt qu'exogènes et que l'interaction entre leur présence/proportion et l'hôte joue un rôle prépondérant dans l'initiation et la progression de la maladie.

Parmi les micro-organismes précités, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* a retenu l'attention de nombreuses études longitudinales ou rétrospectives ; lesquelles ont conclu à une augmentation du risque de destruction parodontale dans les sites positifs et à de meilleurs résultats cliniques en cas de non détection lors de la réévaluation (Bragd et al. 1987; Dahlen et al. 1996; Rams et al. 1996). Cette bactérie est souvent associée à la parodontite agressive (Zambon et al. 1983; Sweeney et al. 1987). De par sa diversité génétique et phénotypique et de sa distribution au sein de population variée (Kilian et al. 2006; Haubek et al. 2008), *A. actinomycetemcomitans* peut aussi être considéré comme un pathogène opportuniste ; alors qu'une sous population de cette bactérie, le clone JP2 (Tsai et al. 1984), se présente comme un vrai pathogène chez une population nord africaine particulière. Cette souche de *A. actinomycetemcomitans* se caractérise par sa production élevée de leucotoxine (Haubek et al. 1996).

L'hôte tient aussi une place essentielle, non seulement dans son interaction avec les bactéries parodontales, mais aussi en fournissant un environnement favorable à la croissance du biofilm. Les facteurs de l'hôte affectent la composition de la plaque sous gingivale. Ceux-ci incluent le patrimoine génétique du sujet, des facteurs environnementaux tels que le tabagisme et le régime alimentaire, des conditions systémiques comme le diabète, l'obésité ou

un déficit immunitaire et même la localisation géographique. Des sujets testés positifs pour le polymorphisme du gène de l'interleukine 1 ont un risque accru de développer une parodontite (Kornman et al. 1997). L'obésité et son état inflammatoire chronique sont associés à une augmentation du taux de bactéries des complexes rouge et orange dans la plaque sous gingivale (Haffajee et al. 2005). La parodontite est plus souvent détectée chez les fumeurs que les non fumeurs et la réponse des fumeurs au traitement est moindre (Haffajee et al. 2001). La localisation géographique peut même influencer la composition du biofilm sous gingival. Des échantillons ont été prélevés dans les quatre sites les plus profonds de chaque quadrant chez chaque patient atteint de parodontite chronique habitant dans cinq pays différents (Brésil, Chili, Etats-Unis, Suède, Grèce). Les proportions de *P. gingivalis*, *T. denticola* et *E. nodatum* variaient considérablement entre les sujets. Ces différences peuvent être dues à l'hygiène orale, à l'alimentation, au statut socio-économique, à la génétique ou à la transmission entre individu (Socransky et al. 2005).

## **2.6 « Full-mouth disinfection »**

Il a été suggéré que l'approche traditionnelle par quadrant du traitement parodontal non-chirurgical comporte un risque de re-contamination des zones traitées par les sites non débridés et encore infectés par des pathogènes parodontaux. La persistance ou la recolonisation de ces poches sont associées à des résultats cliniques négatifs (Haffajee et al. 1997; Renvert et al. 1998; Cugini et al. 2000). Après le débridement mécanique, la charge bactérienne sous gingivale se réduit à 0.1% de sa valeur initiale (Goodson et al. 1991). Toutefois, seulement une semaine après, la poche est recolonisée par un nombre similaire de bactéries, mais de nature moins pathogène (Harper et al. 1987). L'origine de ces bactéries est encore à confirmer. La multiplication des bactéries restantes dans la poche (Petersilka et al. 2002), ou dans l'épithélium de poche (Lamont et al. 2002), et/ou dans les tubulis dentinaires

(Adriaens et al. 1988; Giuliana et al. 1997) est considérée comme la cause majeure de la recolonisation sous gingivale. Les bactéries de la salive ou de la langue, des amygdales ou de la muqueuse buccale semble avoir aussi un impact sur la contamination des poches après traitement parodontal (Petit et al. 1994; Danser et al. 1996; von Troil-Linden et al. 1996; Beikler et al. 2004). Basé sur cette hypothèse, une approche de désinfection intégrale de la bouche (full-mouth disinfection), consistant en des surfaçages de toutes les poches en une ou deux séances en association avec un traitement à base de chlorhexidine, a été proposée (Quirynen et al. 1995). Le but de ce protocole est d'éradiquer, ou au moins supprimer, tous les pathogènes parodontaux dans un intervalle de temps très court, non seulement des poches parodontales mais aussi de toute la cavité oro-pharyngienne. Ainsi, la recolonisation des poches traitées par des bactéries de sites non débridés serait retardée. L'utilisation intensive de chlorhexidine joue aussi un rôle prépondérant. Le patient doit appliquer un gel de chlorhexidine sur les sites traités, brosser sa langue et se gargariser avec un produit de rinçage aussi à base de chlorhexidine. Cet antiseptique semble avoir un réel impact (Quirynen et al. 2006; Quirynen et al. 2006). Une augmentation de la température corporelle a été notée chez les patients subissant ce traitement. Cette augmentation de la réponse immunologique, définie comme réaction de Schwartzmann, a été décrite dans de nombreuses études (Kurimoto et al. 1986; Aguilon et al. 1996). Quirynen avait montré que 7 patients sur 11, présentant une hyperthermie, affichaient une réduction de la profondeur de poche de plus de 3.5 mm ; un tel résultat n'avait été obtenu que chez 4 patients sur 13 n'ayant pas développé de fièvre (Quirynen et al. 2000). En outre, il a aussi été spéculé que cette approche pouvait réduire le besoin en thérapies supplémentaires, notamment la prescription d'antibiotiques. Des études récentes n'ont pas réussi à démontrer un quelconque avantage de cette désinfection en 24h par rapport aux surfaçages par quadrant (Apatzidou et al. 2004; Koshy et al. 2005; Wennstrom et al. 2005; Jervoe-Storm et al. 2006; Zanatta et al. 2006). Une revue systématique (Eberhard et

al. 2008) a conclu que, comparé aux surfaçages conventionnels, les effets de ce traitement étaient modestes et les implications pour le traitement parodontal faibles.

## **2.7 Antibiotiques dans le traitement parodontal**

Si la parodontite est causée par un nombre relativement limité de bactéries, leur élimination devient un objectif primordial ; et ainsi un traitement à l'aide d'antibiotiques spécifiques peut améliorer l'efficacité d'un traitement mécanique non spécifique.

Parmi les antibiotiques utilisés en parodontologie, les premiers furent les pénicillines agissant par inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire. Dans le traitement des maladies parodontales, l'amoxicilline, aux concentrations disponibles dans le fluide gingival, connaît un certain succès grâce à sa considérable action envers les bactéries pathogènes. Cette molécule est bactéricide et peut être combiné à l'acide clavulanique afin de pouvoir agir contre des bactéries produisant des  $\beta$ -lactamases. Il a été rapporté qu'environ 2 à 5 % de la population serait allergique aux pénicillines, mais 12 % sont des autodiagnostiques (Shaddox et al. 2009). Les tétracyclines ont aussi été utilisées de par leur large spectre et leur faible toxicité. Elles sont bactériostatiques, inhibitrices des collagénases (Golub et al. 1985) et peuvent se lier à la surface dentaire d'où elles sont libérées lentement (Stabholz et al. 1993). Bien qu'elles fussent efficaces contre *A. actinomycetemcomitans* initialement, elles perdirent cette action suite à l'émergence d'une souche résistante aux tétracyclines. Les nitroimidazolés furent introduits dans les années soixante. Une patiente traitée pour une vaginite par métronidazole remarqua que sa gencive bénéficia aussi du traitement (Shinn et al. 1965). Le métronidazole est bactéricide, inhibe la synthèse d'ADN et n'a d'effet qu'envers les bactéries anaérobies strictes, comme *P. gingivalis*. Les bactéries anaérobies facultatives telles que *A. actinomycetemcomitans* ne sont pas concernées. Pour les patients allergiques aux

pénicillines, il a été suggéré de combiner le métronidazole avec le céfuroxime axétil ou le ciprofloxacine, bactéricide et inhibant la réplication de l'ADN (van Winkelhoff et al. 2005).

En parodontologie, les antibiotiques peuvent être administrés par voie orale ou en application locale, directement dans la poche parodontale. La prescription par voie systémique permet de cibler des bactéries largement distribuées. Les bactéries parodontales contaminent toute la cavité buccale (Mombelli et al. 1991; Mombelli et al. 1994), y compris des sites non dentaires, comme le dos de la langue ou les amygdales (Zambon et al. 1981; Van Winkelhoff et al. 1988; Pavicic et al. 1994). Le désavantage de cette méthode réside dans le fait qu'une faible proportion de la dose atteint la zone infectée. De plus, des effets secondaires peuvent survenir, ce qui a tendance à diminuer la compliance des patients (Loesche et al. 1993). La thérapie locale permet à l'agent antimicrobien de parvenir à une concentration que la voie systémique ne peut égaler. Cette méthode n'est valable que si les micro-organismes sont strictement confinés au niveau des lésions cliniques. L'agent local doit non seulement atteindre le fond de la poche mais doit aussi être maintenu à une haute concentration pendant un certain temps. Plusieurs formes existent : gel de métronidazole, microsphères de minocycline, polymère biodégradable à base de doxycycline, chips de chlorhexidine. La plupart des études rapportaient de meilleurs résultats dans les sites traités par agents locaux que par simples surfaçages (Bonito et al. 2005). Néanmoins, les auteurs ne peuvent pas établir de conclusions fermes dues à l'hétérogénéité du matériel et des études.

Deux revues systématiques ont été réalisées afin de déterminer si la prescription d'antibiotiques systémiques pouvait améliorer les résultats cliniques de la thérapie parodontale (Herrera et al. 2002; Haffajee et al. 2003). Ces deux revues ont été préparées dans le cadre de conférences de consensus. Herrera (Herrera et al. 2002) recrute des études cliniques contrôlées d'une durée minimale de six mois, dans lesquelles des patients en bonne santé générale mais atteints d'une parodontite chronique ou agressive étaient traités par

surfaçages associés ou non à des antibiotiques systémiques. Le groupe antibiotique présentait de meilleurs résultats que le groupe contrôle. La combinaison amoxicilline et métronidazole apportait un bénéfice significatif dans le changement du niveau d'attache des poches profondes. Haffajee (Haffajee et al. 2003) rechercha les effets chez des patients souffrant de parodontite d'un traitement mécanique associé ou non à des antibiotiques administrés par voie systémique. Le groupe utilisa le changement du niveau d'attache comme résultat principal. Dans toutes les études, le groupe antibiotique montra de meilleurs changements du niveau d'attache que le groupe contrôle. Les revues n'ont pas pu établir quels agents devraient être utilisés, leur dosage optimal ainsi que leur durée d'administration. Cependant la question sur le bénéfice des antibiotiques à long terme et leur contribution à la résistance des bactéries parodontales reste ouverte. Peu d'évidence existe en rapport avec le dosage nécessaire de ces médicaments alors que la concentration d'antibiotique est un des facteurs déterminants dans l'efficacité (Craig 1998). Des études ont été conduites dans le but d'analyser la susceptibilité bactérienne à différents antibiotiques et d'analyser la concentration d'antibiotiques spécifiques obtenue dans le fluide gingival (Slots et al. 1990; Gomi et al. 2007; Kuriyama et al. 2007). Etant donné les différentes souches entre espèces, les valeurs de susceptibilité ne sont pas bien définies ; elles sont définies par des moyennes avec un écart-type assez grand. Ainsi, la susceptibilité de 93 souches de *A. actinomycetemcomitans* aux pénicillines s'échelonne de 0.125 à 8 µg/ml (Pajukanta et al. 1993). Il en est de même pour la concentration médicamenteuse dans le fluide gingival qui peut varier selon les patients (Sakellari et al. 2000). Malgré les différentes souches colonisatrices et les variations du fluide gingival, la plupart des bactéries étudiées sont susceptibles à plus d'un antibiotique et il n'existe pas d'antibiotique unique pouvant affecter toutes les espèces. La combinaison de différents antibiotiques permet alors d'élargir

le spectre d'activité et d'obtenir dans certains cas un effet synergique des molécules permettant de diminuer des agents.

Dans de nombreuses études, les antibiotiques n'ont pas été sélectionnés selon l'analyse microbiologique. Cette approche ne considère pas la possibilité que quelques agents pathogènes soient résistants à certaines molécules testées. *A. actinomycetemcomitans* n'est pas susceptible au métronidazole administré seul car c'est une bactérie à Gram négatif anaérobie facultative. Le métronidazole seul est efficace contre les bactéries à Gram négatif anaérobies strictes, telles que *P. gingivalis*, *T. forsythia* ou spirochètes (Loesche et al. 1991; Soder et al. 1999). Des recherches ont indiqué que l'antibiothérapie par voie systémique n'est efficace que chez des patients au profil microbiologique précis (Flemmig et al. 1998; Winkel et al. 2001). Alors que d'autres études ont montré un bénéfice considérable de l'association d'antibiotiques au traitement mécanique même en absence de micro-organismes spécifiques (Rooney et al. 2002).

De nos jours, l'association de métronidazole et d'amoxicilline est devenue un protocole standard pour de nombreux praticiens et chercheurs. Des études corroborant le bénéfice d'une telle combinaison, par exemple dans le traitement non chirurgical d'une parodontite agressive généralisée (Guerrero et al. 2005), continuent d'être publiées. Sa remarquable capacité à éliminer des agents pathogènes parodontaux, tels que *A. actinomycetemcomitans*, aussi bien des lésions parodontales que d'autres sites oraux (Christersson et al. 1989; Kornman et al. 1989; van Winkelhoff et al. 1989; Goene et al. 1990; Pavicic et al. 1992; Van Winkelhoff et al. 1992; van Winkelhoff et al. 1992; Pavicic et al. 1994) en ont fait un traitement de choix de la parodontite associée à *A. actinomycetemcomitans*. Les troubles gastro-intestinaux, caractérisés par des diarrhées, nausées, vomissements et effet antabuse sont les effets secondaires les plus observés. Les symptômes peuvent être plus prononcés en cas de consommation d'alcool dû l'interaction des imidazoles avec les enzymes hépatiques.

Il a été démontré que les antibiotiques administrés par voie systémique améliorent le tableau clinique des cas de parodontite agressive associée à *P. gingivalis* et/ou *A. actinomycetemcomitans*. Ce type d'antibiotique est aussi indiqué en cas de parodontite généralisée réfractaire ; définie comme une parodontite restant active malgré le traitement mécanique. Bien que des études aient démontré un avantage de la prescription d'antibiotique même en absence de débridement sous gingival (Berglundh et al. 1998; Lopez et al. 2000; Lopez et al. 2006), il existe un consensus général établissant que l'administration d'antibiotiques ne devrait pas précéder le surfaçage radiculaire (Mombelli 2006). Il est important d'éliminer le biofilm bactérien jouant un rôle dans la résistance des bactéries aux antibiotiques. L'accumulation de bactéries sur une surface solide peut être observée virtuellement sur toutes les surfaces immergées dans un environnement aqueux et nommée biofilm. Ce dernier protège les bactéries des agents antimicrobiens (Anwar et al. 1990; Anwar et al. 1992). Les bactéries dans un biofilm peuvent être jusqu'à 500 fois plus résistantes aux antibiotiques que celles mises en culture (Sedlacek et al. 2007). Plusieurs mécanismes ont été proposés afin d'expliquer cette augmentation de la résistance. Une diffusion limitée empêche une concentration suffisante d'antibiotique d'atteindre les couches profondes de la plaque. Une distribution inégale des charges électriques peut se développer dans le biofilm, ce qui peut engendrer un phénomène de répulsion selon la charge de la molécule d'antibiotique. Les bactéries peuvent diminuer leur métabolisme dû à un apport nutritif limité, les rendant ainsi moins susceptibles aux agents interférant dans la synthèse protéique, d'ADN ou de la paroi cellulaire. Des expériences *in vitro* ont permis de mettre en évidence que la fixation de bactéries à une surface peut activer des gènes qui activent des mécanismes de résistance spécifiques (Costerton et al. 1995). En prenant compte de ces différents problèmes, la masse bactérienne doit d'abord être réduite quantitativement puis les structures bactériennes doivent être détruites. Seul le traitement mécanique peut réaliser ces buts. Le traitement antibiotique

ne doit pas être prescrit comme un moyen de compenser un débridement incomplet (Feres-Filho et al. 2006; Haffajee 2006; Mombelli 2006; Walter et al. 2006). En effet, certaines études ont montré de meilleurs résultats cliniques dans le groupe ayant bénéficié des antibiotiques par rapport au groupe contrôle où seul un traitement non chirurgical a été effectué (Herrera et al. 2002; Haffajee et al. 2003). Néanmoins, certaines de ces études peuvent être critiquées par rapport aux résultats obtenus dans le groupe contrôle, où les effets des surfaçages seuls étaient inférieurs à ceux établis par les méta-analyses comparant les traitements non chirurgicaux et chirurgicaux (Heitz-Mayfield et al. 2002; Van der Weijden et al. 2002).

Afin de limiter le développement de résistance bactérienne aux antibiotiques et d'éviter le risque d'effets secondaires liés aux antibiotiques, une attitude restrictive et prudente envers leur prescription a été recommandée. La problématique des effets indésirables aussi bien que le développement de résistance n'a pour l'instant pas été étudiée en détails et en rapport avec les différentes modalités du traitement parodontal (Walker 1996; Walker 1996). Un article original (Malhotra-Kumar et al. 2007) a mis en évidence un lien direct entre l'administration d'antibiotique et le développement de résistance. Les auteurs ont pu démontrer qu'après une semaine de traitement au macrolide, l'émergence de résistance au macrolide était déjà constatée, en utilisant des streptocoques oraux comme souche test. En outre, ils ont rapporté une persistance de souches bactériennes résistantes au macrolide dans la flore orale commensale au-delà de 180 jours après l'administration de l'antibiotique. La flore commensale pourrait alors servir de réservoir à résistance. Finalement, il reste incertain si l'administration précoce d'antibiotiques peut réduire la réponse inflammatoire systémique plus efficacement, plus rapidement et pour une plus longue période que si son administration est tardive.

## **2.8 Besoins en thérapie additionnelle**

Bien que le bénéfice des antibiotiques systémiques sur les paramètres cliniques locaux soit aujourd'hui clairement démontré, plusieurs questions demeurent notamment concernant leur utilisation optimale, leur combinaison avec d'autres traitements et leur rapport bénéfice/risque dans différentes situations cliniques. Le temps d'administration des antibiotiques reste sujet à controverse. Il n'a pas encore été bien établi si les antibiotiques par voie systémique doivent être prescrit durant la phase initiale de traitement ou lors de la phase correctrice. Certains auteurs ont conclu qu'une administration précoce d'antibiotique peut réduire le besoin en chirurgie parodontale, et par conséquent diminuer les coûts et l'inconfort du patient (Loesche et al. 1992). La chirurgie parodontale fait partie de la thérapie additionnelle, ou autrement dit des traitements nécessaires pour améliorer les résultats cliniques obtenus après surfaçage. Le principal objectif de la chirurgie parodontale est de contribuer à la préservation à long terme du parodonte en facilitant l'élimination de la plaque et le contrôle de l'infection. La chirurgie parodontale permet d'offrir un meilleur accès au surfaçage et d'établir une morphologie gingivale permettant au patient de contrôler son hygiène. De plus, la chirurgie parodontale inclut aussi les techniques de régénération du parodonte. Une augmentation de la profondeur de sondage n'est pas un critère suffisant pour décider de réaliser une intervention. D'autres symptômes doivent être présents pour la justifier : des signes cliniques d'inflammation, tels que le saignement au sondage, ou une gencive de forme aberrante. Il a été démontré qu'avec une technique correcte et des instruments adéquats, débrider des poches de plus de 5 mm de profondeur est possible (Caffesse et al. 1986). Cependant, cette limite de 5 mm ne peut pas être utilisée comme règle fondamentale. Des problèmes d'accessibilité, une morphologie radiculaire spécifique (concavités, fissures, furcations) empêchent le surfaçage d'être optimal. La présence de poches profondes durant la phase de maintien est associée à un fort risque de progression de la maladie (Badersten et al. 1990; Claffey et al. 1990). Le saignement au

sondage est aussi un facteur clinique important à prendre en considération. L'absence de saignement est un paramètre fiable indiquant la stabilité du parodonte (Lang et al. 1990). La présence de saignement informe de la présence d'une inflammation gingivale. Une probabilité de 30% de risque de perte d'attache a été calculée pour des sites exposant un saignement à plusieurs évaluations répétées dans le temps (Vanooteghem et al. 1987; Lang et al. 1996). Il est ainsi établi, qu'après la réévaluation d'un surfaçage, des poches plus profondes que 4 mm et saignant au sondage nécessitent un traitement supplémentaire, souvent chirurgical.

### **3. Objectifs**

Le but de cette étude était d'évaluer le bénéfice de l'administration par voie systémique d'antibiotiques, spécifiquement l'association d'amoxicilline et de métronidazole, après une phase d'hygiène et un traitement par surfaçages de toute la bouche, sur une période de 48h, chez des patients atteints de parodontite chronique.

### **4. Matériel et Méthodes**

Ce fut une étude randomisée, parallèle, contrôlée et menée en double aveugle portant sur 51 sujets. Les sujets ont été assignés à recevoir l'un des deux types de traitement. Le protocole fut approuvé par la Commission Centrale d'Ethique des Hôpitaux Universitaires de Genève et autorisé par Swissmedic. L'étude s'est déroulée selon les principes de la Déclaration d'Helsinki.

#### **4.1 Sujets**

Les patients étaient recrutés parmi les sujets se présentant à l'Ecole de Médecine Dentaire de Genève pour des traitements parodontaux. La période d'enrôlement s'étendait du mois de novembre 2006 à décembre 2007. 51 patients souffrant d'une parodontite modérée à sévère non traitée ont pu participer à l'étude selon les critères suivants : signature du formulaire de consentement, bonne santé générale, âge compris entre 25 et 70 ans, présence d'un minimum de 12 dents mesurables, diagnostic de parodontite chronique (Classe II) avec la présence d'au moins 4 dents présentant des profondeurs de poche (PPD) de plus de 4 mm, une perte d'attache (CAL) d'au moins 2 mm et une image radiographique de perte osseuse. Les critères d'exclusion étaient les suivants : maladie systémique (diabète, cancer, VIH, radiothérapie, traitement immunosuppresseur, maladies osseuses), grossesse, prise d'antibiotiques dans les 2 mois précédents, prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, allergie connue aux dérivés 5-

nitroimidazole ou amoxicilline et traitements parodontaux l'année précédente. Le tabac n'était pas un critère d'exclusion.

#### **4.2 Produits test et randomisation**

Un numéro de patient était attribué, par ordre croissant, à chaque participant en fonction de la date d'entrée dans l'étude. Les sujets étaient assignés au hasard à recevoir l'un des deux traitements. A la fin du traitement mécanique, chaque sujet recevait un emballage neutre contenant soit le médicament test soit le placebo, identique en apparence et seulement marqué par le numéro du sujet. Les patients dans le groupe test recevaient 375 mg d'amoxicilline et 500 mg de métronidazole, à raison de trois fois par jour pendant 7 jours ; les sujets du groupe contrôle obtenaient un placebo d'aspect extérieur similaire. La dose quotidienne de métronidazole correspondait à 20 mg /kg pour un sujet pesant environ 75 kg, ce qui représente la quantité estimée nécessaire pour atteindre une concentration efficace dans le corps (van Winkelhoff et al. 1989). Les capsules ont été préparées par la pharmacie de l'Hôpital Cantonal de Genève. L'assignation au groupe de traitement n'était pas connue du patient, de l'examineur, de l'opérateur et du statisticien.

#### **4.3 Protocole clinique**

Deux cliniciens indépendants ont effectué toutes les procédures médicales concernant les patients. L'examineur enrôlait les patients, éliminait le tartre supra gingival, donnait les instructions d'hygiène et enregistrait tous les paramètres cliniques. Une fois que les patients atteignaient un bon contrôle de plaque, l'opérateur effectuait les surfaçages. A l'exception de la fiche de sondage, nécessaire au traitement, ce dernier n'avait aucune connaissance des autres données. L'opérateur n'était impliqué dans aucune évaluation que ce soit avant ou après traitement.

La séquence chronologique se déroulait ainsi: à la première visite, l'examineur enregistrait l'anamnèse, obtenait le consentement écrit, éliminait le tartre supra gingival et donnait les instructions d'hygiène. Les sujets étaient revus 10 jours plus tard pour s'assurer de leur bon contrôle de plaque. Dans le mois suivant, les surfaçages étaient programmés. Immédiatement avant le traitement, l'examineur enregistrait les paramètres parodontaux et prélevait un échantillon de plaque dans la poche la plus profonde de chaque quadrant. Ensuite, l'examineur traitait au moins la moitié des dents touchées par la parodontite par des surfaçages sous anesthésie locale. Le débridement s'est effectué à l'aide d'un détartreur ultrasonique (EMS) et de curettes Gracey. Les poches étaient irriguées avec une solution aqueuse de chlorhexidine 0.1% et un bain de bouche à base de chlorhexidine 0.2 % était prescrit deux fois par jour pendant les 10 jours suivants. Dans les 48h, l'opérateur traitait le reste de la dentition de la même manière. A la fin de cette visite, les sujets recevaient les médicaments et l'examineur en expliquait la posologie.

Les patients étaient suivis après une semaine, 3 mois et 6 mois. L'anamnèse, la prise de médicaments autre que ceux prescrits et les effets secondaires étaient notés. L'hygiène était renforcée si nécessaire. Aucune tentative n'a été entreprise afin de ré instrumenter les poches résiduelles ; cependant, le tartre supra gingival détecté était éliminé. Pour tester la compliance, les patients devaient retourner les emballages des médicaments à la première visite post-traitement.

Immédiatement avant traitement, puis 3 et 6 mois après le débridement sous gingival, les paramètres cliniques suivants ont été enregistrés sur 6 sites par dent présentant une poche > 4 mm initialement : indice gingival (GI), profondeur de poche (PPD), saignement au sondage

(BOP) et récession (REC). De plus, la présence ou l'absence de plaque était enregistré sur 6 sites en incluant toutes les dents (Score de Plaque ; PS).

#### **4.4 Analyses statistiques**

Les données furent collectées dans un programme Excel et leur enregistrement fut contrôlé par deux personnes indépendantes. La moyenne de chaque paramètre clinique a été calculée pour chaque sujet à chaque visite. Le nombre de sites par sujet avec PPD > 4 mm et saignant au sondage était déterminé à chaque visite. Les poches persistantes de > 4 mm saignant au sondage sont considérées communément comme nécessitant des traitements supplémentaires, notamment des interventions chirurgicales (Cortellini et al. 1995; Lang et al. 2003). Par conséquent, le nombre absolu de sites par sujets avec PPD > 4 mm et saignant au sondage était le résultat principal de l'étude. Les paramètres suivants, nombre de sites avec PPD > 4 mm indépendamment du saignement et le nombre de sites avec PPD > 5 mm indépendamment du saignement, étaient générés et analysés pour vérifier la consistance et la robustesse des résultats.

Les résultats secondaires incluaient les différences entre les groupes pour les changements de profondeur de poches (PPD) et du niveau d'attache (CAL ;  $CAL=PPD+REC$ ) dans différentes catégories de profondeurs de poches initiales ainsi que les types et fréquences d'effets secondaires.

Les différences entre le groupe test et placebo ont été déterminées à chaque visite en utilisant le Mann Whitney U-test. La méthode « backward stepwise logistic regression » a été utilisée pour étudier la relation entre la persistance, à 6 mois, de plus d'un site par sujet saignant au sondage avec PPD > 4 mm (variable dépendante) et la présence ou l'absence de plus de 25

sites de ce type avant traitement, le groupe d'affiliation (test/contrôle), la moyenne de PS à 3 et 6 mois, le tabagisme et le genre (variables prédictives). Des analyses supplémentaires ont été accomplies pour expliquer la persistance de plus d'un site avec PPD > 4 mm, ou PPD > 5 mm, sans tenir compte du saignement.

Les effets secondaires ont été décrits par groupe de traitement.

Un seul programme statistique (SSPS 16) a été utilisé pour toutes les analyses. Une valeur de  $P < 0.05$  était acceptée comme statistiquement significative.

## 5. Résultats

La figure 1 montre le diagramme des différentes phases de l'étude. 51 patients ont pu être suivis jusqu'au mois 3. Deux sujets dans le groupe test et deux autres dans le groupe contrôle ne furent pas disponibles pour la réévaluation à 6 mois. Pour trois cas, la raison principale était un déménagement et le dernier désirait arrêter l'étude. Le tableau 1 présente les caractéristiques initiales des 47 participants ayant terminé l'étude. L'âge moyen des patients était de 50.5 ans, les femmes représentaient 59% des sujets et 34% étaient fumeurs. Les Caucasiens étaient le groupe ethnique majoritaire, 92% des sujets. Aucune différence significative entre les deux groupes n'a pu être démontrée pour ces variables démographiques. Un total de 3126 sites (6 par dent) a été enregistré au début de l'étude, à 3 mois et à 6 mois par l'examineur. Les patients du groupe placebo avaient en moyenne  $29.9 \pm 17.1$  sites avec PPD  $> 4$  mm et saignant au sondage. Les patients du groupe test avaient  $26.9 \pm 15.6$  sites de cette catégorie. Dans le groupe test, les sujets présentaient une profondeur de sondage moyenne de 4.3 et 64.2% de tous les sites saignaient au sondage. Dans le groupe placebo, la moyenne de PPD était de 4.4 et 62.5% de tous les sites saignaient au sondage. Aucune différence significative n'a été détectée entre les deux groupes pour les variables cliniques.

Le tableau 2 expose les résultats cliniques à 3 mois des 47 participants. Une amélioration clinique significative a été observée chez les patients dans les deux groupes. De plus, de meilleurs résultats ont été notés chez les patients traités par surfaçages et l'association d'amoxicilline/métronidazole par rapport à ceux ayant reçu le placebo. Chez les sujets du groupe placebo, un nombre moyen de 4.4 poches de plus de 4 mm et saignant au sondage était encore détecté. Alors que, dans le groupe test, seulement 1.3 sites de cette catégorie étaient encore décelés ( $P=0.02$  ; différence entre les deux groupes statistiquement significative). La

moyenne de PPD était de 3.2 mm dans le groupe placebo et 3.0 mm dans le groupe test (P=0.02). Concernant le pourcentage de sites saignant au sondage, on enregistrerait 25.5% dans le groupe placebo et 19.3% dans le groupe test (P=0.02). La différence pour le score de plaque (PS), l'indice gingival (GI) et le gain d'attache (CAL) n'était pas statistiquement significative entre les deux groupes.

Le tableau 3 dévoile les paramètres cliniques à 6 mois. La réduction générale de profondeur de poches obtenue à 3 mois était maintenue à 6 mois. La profondeur moyenne de poche était de 3.1 mm et 3.0 mm dans les groupes placebo et test, respectivement (P=0.05). Le résultat le plus important concerne de nouveau le nombre absolu de poches résiduelles plus profondes que 4 mm et saignant encore au sondage. Dans le groupe test, un nombre de 0.4 de telles poches était encore détecté en moyenne. Le nombre de poches persistantes avec saignement au sondage était 7.5 fois plus élevé si les sujets n'avaient pas reçu les antibiotiques après les surfaçages. En effet, une poche PPD > 4 mm et BOP positif était encore présente chez seulement 7 des 23 sujets test, alors que l'on décrivait ce phénomène chez encore 15 des 24 sujets placebo. La différence entre les deux groupes était hautement significative (P=0.005). Concernant les variables PS, GI, REC, CAL, BOP, aucune différence entre les deux groupes n'était significative.

La figure 2 montre des « boxplots » pour le nombre absolu par sujet de sites persistants ayant une profondeur > 4 mm et saignant au sondage, à 3 mois et à 6 mois. La distribution de ce nombre absolu indépendamment du saignement suit le même schéma (figure non présentée) ; indiquant que la différence entre le groupe test et contrôle n'était pas seulement due à un saignement moindre chez les sujets du groupe antibiotique. Dans le groupe placebo, les poches initialement plus profondes que 4 mm se réduisaient en moyenne de  $5.6 \pm 0.4$  mm à

3.6 ± 0.5 mm au mois 3 et à 3.4 ± 0.5 mm au mois 6. Dans le groupe antibiotique, ces mêmes poches passaient de 5.4 ± 0.4 mm à 3.2 ± 0.3 au mois 3 et à 3.2 ± 0.3 mm au mois 6. La différence, concernant ce genre de sites, n'était significative entre les deux groupes qu'au mois 3 (P=0.002).

La figure 3 montre des « boxplots » pour le nombre absolu par sujet de sites persistants ayant une profondeur > 5 mm, indépendamment du saignement. La différence entre le groupe test et contrôle était hautement significative en regard du nombre absolu de sites (P<0.001), néanmoins, la différence concernant la réduction de profondeur de poches n'était significative qu'au mois 3 (P=0.008).

L'avantage principal des antibiotiques sur le placebo était noté dans les poches initialement plus profondes que 6 mm, mais de tels sites n'étaient disponibles à 6 mois que chez seulement 30 patients. Les patients ayant reçu les antibiotiques présentaient une diminution de profondeur de tels sites de 7.3 ± 0.3 mm à 3.6 ± 0.8 mm au mois 3 et à 3.7 ± 0.6 mm au mois 6. Alors que dans le groupe placebo, la réduction était de 7.2 ± 0.7 mm à 5.2 ± 1.1 mm au mois 3 et à 4.9 ± 1.4 mm au mois 6. La différence entre les deux groupes était hautement significative à 3 mois (P<0.001) et à 6 mois (P=0.003).

En utilisant la méthode de « backward stepwise logistic regression », l'impact à 6 mois des variables suivantes sur la persistance de plus d'une poche > 4 mm, saignant au sondage, a été évalué : sévérité de la maladie initialement (présence ou absence de plus de 25 sites > 4 mm et saignant au sondage), le groupe d'affiliation (test/contrôle), le score de plaque à 3 et 6 mois, le tabagisme et le genre. La première variable éliminée était le score de plaque à 3 mois, suivie par la sévérité de la maladie. Les prochaines variables à sortir du modèle étaient le score de

plaque à 6 mois et le tabagisme. Légèrement mieux, mais toujours sans un impact significatif, on retrouvait le genre ( $P=0.11$ ). A la fin de la procédure, la seule variable restante capable de prédire si un sujet après 6 mois pouvait avoir plus d'un site persistant, nécessitant un traitement additionnel, était les antibiotiques. Puisqu'une profondeur de poche de plus de 4 mm, avec saignement, est souvent utilisée comme critère pour décider si le patient a besoin de traitements parodontaux supplémentaires, nous avons calculé un risque protecteur des antibiotiques pour une thérapie supplémentaire. Basé sur une valeur B de 0.113, le risque protecteur des antibiotiques se montait à 8.85. En d'autres mots, chaque sujet recevant l'association d'amoxicilline et de métronidazole était protégé par un facteur de 8.85 de devoir recourir à une thérapie supplémentaire, le plus souvent chirurgicale.

La même analyse a été accomplie afin d'expliquer la persistance, à 6 mois, de plus d'un site > 5 mm. Les calculs effectués, la seule variable pouvant prédire la possibilité que plus d'une poche de ce type soient présentes était la prise d'antibiotiques ( $P=0.01$ ). En s'appuyant sur une valeur B de 0.064, le risque protecteur des antibiotiques était de 15.62.

Après avoir évalué le bénéfice potentiel des antibiotiques, les conséquences de leur prescription ont été considérées. Le tableau 4 montre ces différents effets secondaires qui se sont produits durant la semaine après les surfaçages. Le nombre de patients rapportant des problèmes d'estomac était similaire dans les deux groupes (4 dans le groupe contrôle et 5 dans le groupe test). Cependant, le nombre de sujets se plaignant de troubles gastro-intestinaux, notamment de diarrhée, était plus élevé dans le groupe antibiotique que placebo (6 vs 3). Des crampes ont été enregistrées chez 5 sujets du groupe test. Deux dents, chez deux patients distincts, ont été perdues durant l'étude, et deux sujets ont montré des sites avec suppuration. Ces événements ont eu lieu exclusivement dans le groupe placebo.

## 6. Discussion

Le but de la présente étude était d'évaluer le bénéfice clinique de l'administration d'amoxicilline et de métronidazole immédiatement après un débridement non chirurgical de toute la bouche chez des patients atteints de parodontite chronique.

Les résultats obtenus ont montré que les antibiotiques diminuaient significativement le nombre de poches > 4 mm et saignant au sondage. Les poches > 4 mm saignant au sondage indiquent un état inflammatoire et augmentent le risque de progression de la parodontite et de recolonisation des sites sains (Lang et al. 1986; Claffey et al. 1990). La tendance actuelle est de corriger cette situation en réalisant une intervention chirurgicale ; l'action des antibiotiques permet alors d'envisager une réduction des besoins en traitement supplémentaire. La différence entre le groupe test et contrôle était statistiquement significative aussi bien à 3 mois qu'à 6 mois, à la fois pour les poches plus profondes que 4 mm et 5 mm, sans tenir compte de la présence ou de l'absence de saignement au sondage. L'analyse par régression logistique incluait le tabagisme, le genre, la sévérité de la maladie et le score de plaque, néanmoins elle n'a révélé que les antibiotiques comme seul paramètre ayant un impact significatif sur la persistance de signes cliniques nécessitant le recours à des traitements supplémentaires. Nos données ne permettent pas de tirer de conclusion concernant la stabilité à long terme des résultats cliniques obtenus. Néanmoins, plusieurs études, contrôlant des patients sur de longues périodes après divers traitements, indiquaient que les trois facteurs clés pour la stabilité à long terme des paramètres parodontaux sont : le niveau d'hygiène, l'inclusion dans un programme de maintien et le non tabagisme (Loe et al. 1963; van Winkelhoff et al. 1999; Eickholz et al. 2004).

Il est à noter que dans la présente étude, contrairement à l'approche de « full-mouth désinfection » (Jervoe-Storm et al. 2006), les dépôts de tartres supra gingivaux ont été

éliminés et une instruction d'hygiène a été donnée aux participants avant le traitement sous gingival. Les rendez-vous pour les débridements sous gingivaux étaient agendés après que le patient a atteint un contrôle de plaque approprié. Dans le groupe placebo de notre étude, les poches initialement plus profondes que 4 mm obtenaient un gain d'attache moyen de 1.80 mm et une réduction moyenne de la profondeur de poche de 2.18 mm. Une revue systématique sur l'efficacité clinique du débridement sous gingival chez des patients atteints de parodontite chronique rapportait un gain d'attache de 0.64 mm et une réduction de la profondeur de poche de 1.18 mm pour les sites appartenant à cette même catégorie (Van der Weijden et al. 2002). Malgré les excellents résultats du groupe contrôle, l'amoxicilline combiné au métronidazole augmente l'effet thérapeutique du traitement parodontal dans le groupe test. L'avantage significatif dans le groupe test ne peut donc pas être seulement attribué à des résultats inférieurs obtenus dans le groupe contrôle. Il ne faut pas oublier que la qualité du surfaçage influence aussi les résultats. Ce facteur peut expliquer la variabilité des changements constatés entre deux groupes. En effet, des études ont montré un niveau de plaque élevé à la fin de leur traitement (Al-Joburi et al. 1989; Bain et al. 1994), ou des différences non significatives entre les paramètres mesurés à l'examen initial et lors de la dernière visite (Ng et al. 1998; Sigusch et al. 2001). Ce niveau d'hygiène insuffisant a pu réduire le bénéfice lié à l'utilisation d'antibiotique (Al-Joburi et al. 1989) ou affecter négativement les résultats des deux groupes (Ng et al. 1998). Le contrôle de plaque supra gingival est un facteur essentiel dans l'obtention de bons résultats cliniques et microbiologiques après traitement d'une parodontite par antibiotique systémique (Kornman et al. 1994). Dans cette étude, les antibiotiques ne sont pas un moyen pour compenser un débridement incomplet ou une hygiène insuffisante et, de ce fait, sous-estimer le potentiel de guérison d'une thérapie mécanique seule.

L'attitude largement répandue est de ne prescrire des antibiotiques qu'à des groupes spécifiques de patients, par exemple ceux atteints d'une parodontite chronique sévère ou réfractaire au traitement ainsi que ceux présentant un profil microbien spécifique (Gordon et al. 1993; Addy et al. 1996; Mombelli et al. 1997; Heitz-Mayfield et al. 2002). Cette étude remet en question cette idée car les résultats indiquent que l'association d'agents antimicrobiens à un traitement mécanique peut réduire le besoin en thérapie supplémentaire. Etant donné leur faible coût en comparaison avec un traitement additionnel, qui serait probablement chirurgical, les antibiotiques peuvent augmenter l'efficacité des soins parodontaux et leur utilisation défendue d'un point de vue économique (Haffajee 2006).

Une certaine prudence envers les antibiotiques était recommandée afin de limiter le développement de résistance microbienne et éviter le risque d'effets secondaires indésirables. Concernant ce dernier point, il a été noté que le nombre de participants se plaignant de troubles gastro-intestinaux, notamment de diarrhée, était plus élevé dans le groupe test que placebo. Cependant, un tiers des sujets rapportant des épisodes de diarrhée était traité par placebo. Des suppurations ne sont apparues que chez des patients du groupe placebo ; c'est dans ce même groupe que des dents ont dû aussi être extraites. Aucun de ces événements ne s'est produit dans le groupe antibiotique. Les conséquences potentielles des effets indésirables des antibiotiques doivent être mises en balance avec les éventuelles séquelles sur la santé générale d'une infection parodontale permanente. Des recherches cliniques étudiant les effets systémiques d'une thérapie parodontale corroborent cette hypothèse (Noack et al. 2001; D'Aiuto et al. 2004; D'Aiuto et al. 2005). L'interleukine-6 (IL 6) et la protéine C-Réactive représentent des marqueurs sensibles utilisés afin d'évaluer l'état inflammatoire d'un individu (Danesh et al. 2000). L'American Heart Association a identifié trois catégories de risque de développer une maladie cardio-vasculaire en fonction de la concentration sérique de la

protéine C-Réactive (Pearson et al. 2003). La parodontite est une infection engendrant une réponse inflammatoire systémique modérée. Cette réaction systémique individuelle peut ensuite être modulée par différents facteurs génétiques (polymorphismes) et environnementaux (tabagisme, obésité,...). Il a été démontré que la parodontite a souvent été associée à une augmentation du risque d'athérosclérose (Danesh 1999). Un mécanisme, nommé dysfonction endothéliale, a été proposé pour expliquer l'accumulation intra vasculaire de cellules inflammatoires et de lipides (Libby 2002). De ce fait, un traitement parodontal permet de réduire le risque de développer une maladie cardio-vasculaire associée à la protéine C-Réactive. Une étude (Kaner et al. 2007) a montré que l'administration d'amoxicilline/métronidazole immédiatement après surfaçage donne de meilleurs résultats cliniques dans les sites profonds que si cette administration est donnée tardivement, lors du re-surfaçage après 3 mois.

Concernant le développement de résistance microbienne, il est à rappeler que les antibiotiques systémiques sont prescrits à des milliers de patients atteints de parodontite sans qu'aucun débridement sous gingival ne soit réalisé; il arrive aussi que ces mêmes patients prennent des antibiotiques pour des raisons médicales autres. Une prescription excessive, un antibiotique non approprié et un usage prophylactique sont quelques facteurs ayant certainement conduit à l'émergence de micro-organismes résistants. Bien que ce problème soit d'ordre mondial, les taux de résistance microbienne ne sont pas distribués uniformément. La consommation d'antibiotiques est plus élevée dans les pays méditerranéens que dans les pays d'Europe du nord (Baquero 1996). Une étude (Pradier et al. 1997) dévoila que l'utilisation d'antibiotiques (définie en dose journalière par 1000 individus) était de 26.2 et 23.0 en France et en Espagne respectivement, et de 10.6 en Allemagne. Les pourcentages de non compliance étaient plus élevés en Espagne (42%) et en Italie (34%) qu'en Angleterre (9%). Walker (Walker 1996;

Walker 1996) étudia la résistance aux antibiotiques chez des patients souffrant de parodontite chronique aux Etats-Unis. Durant les années 80-85, le pourcentage moyen d'isolats résistants à la tétracycline se situait à moins de 20% ; alors qu'ils avoisinaient les 30% durant la période 90-95. Cependant, il n'observa pas d'augmentation de résistance à la clindamycine, l'érythromycine ou la pénicilline G. Malgré que des études aient obtenu un certain résultat en prescrivant des antibiotiques sans débridements sous gingival (Berglundh et al. 1998; Lopez et al. 2000; Lopez et al. 2006), les bactéries sous gingivales demeurent considérablement plus résistantes si le biofilm n'est pas détruit (Sedlacek et al. 2007). Le risque de développer des résistances aux antibiotiques prescrits dans le cadre du traitement d'une parodontite n'est pour l'instant pas connu et nécessite la réalisation d'autres études dans le futur. Certains rapports (Feres et al. 1999; Feres et al. 2002) ont montré que l'administration d'antibiotique augmentait transitoirement le pourcentage d'espèces sous gingivales résistantes ; mais une majeure partie de la plaque sous gingivale restait sensible à l'agent durant la prise et la proportion d'isolats résistants aux antibiotiques déclinait après élimination de l'agent. D'autre part, une alternative anti-microbienne non antibiotique n'a pour l'instant pas prouvé une efficacité égale à la combinaison d'amoxicilline et de métronidazole. Il a été conclu que le placement de chips de chlorhexidine dans la poche parodontale résulte en un traitement moins efficace de la parodontite agressive (Kaner et al. 2007).

En conclusion, l'administration par voie systémique d'amoxicilline et de métronidazole améliorait significativement les résultats cliniques d'un traitement non chirurgical et réduisait significativement le besoin en thérapie additionnelle, qui serait chirurgicale dans de nombreux cas. Dans notre étude, l'association d'antibiotiques n'était pas un substitut au débridement ou à une hygiène adéquate, puisque d'excellents résultats, selon les normes standard, ont aussi été obtenus dans le groupe contrôle.

## 7. Références

- Addy, M. and P. Renton-Harper (1996). "Local and systemic chemotherapy in the management of periodontal disease: an opinion and review of the concept." J Oral Rehabil **23**(4): 219-31.
- Adriaens, P. A., J. A. De Boever, et al. (1988). "Bacterial invasion in root cementum and radicular dentin of periodontally diseased teeth in humans. A reservoir of periodontopathic bacteria." J Periodontol **59**(4): 222-30.
- Aguillon, J. C., V. Ferreira, et al. (1996). "Immunomodulation of LPS ability to induce the local Shwartzman reaction." Scand J Immunol **44**(6): 551-5.
- Al-Joburi, W., T. C. Quee, et al. (1989). Effects of adjunctive treatment of periodontitis with tetracycline and spiramycin. **60**: 533.
- Anwar, H., M. K. Dasgupta, et al. (1990). "Testing the susceptibility of bacteria in biofilms to antibacterial agents." Antimicrob Agents Chemother **34**(11): 2043-6.
- Anwar, H., J. L. Strap, et al. (1992). "Establishment of aging biofilms: possible mechanism of bacterial resistance to antimicrobial therapy." Antimicrob Agents Chemother **36**(7): 1347-51.
- Apatzidou, D. A. and D. F. Kinane (2004). "Quadrant root planing versus same-day full-mouth root planing." J Clin Periodontol **31**(3): 152-9.
- Armitage, G. C. (1999). "Development of a classification system for periodontal diseases and conditions." Ann Periodontol **4**(1): 1-6.
- Badersten, A., R. Nilveus, et al. (1987). "Effect of nonsurgical periodontal therapy (VIII). Probing attachment changes related to clinical characteristics." J Clin Periodontol **14**(7): 425-32.
- Badersten, A., R. Nilveus, et al. (1990). "Scores of plaque, bleeding, suppuration and probing depth to predict probing attachment loss. 5 years of observation following nonsurgical periodontal therapy." J Clin Periodontol **17**(2): 102-7.
- Bain, C. A., G. S. Beagrie, et al. (1994). "The effects of spiramycin and/or scaling on advanced periodontitis in humans." J Can Dent Assoc **60**(3): 209, 212-7.
- Baquero, F. (1996). "Antibiotic resistance in Spain: what can be done? Task Force of the General Direction for Health Planning of the Spanish Ministry of Health." Clin Infect Dis **23**(4): 819-23.
- Beikler, T., G. Abdeen, et al. (2004). "Microbiological shifts in intra- and extraoral habitats following mechanical periodontal therapy." J Clin Periodontol **31**(9): 777-83.
- Berglundh, T., L. Krok, et al. (1998). "The use of metronidazole and amoxicillin in the treatment of advanced periodontal disease. A prospective, controlled clinical trial." J Clin Periodontol **25**(5): 354-62.
- Bonito, A. J., L. Lux, et al. (2005). "Impact of local adjuncts to scaling and root planing in periodontal disease therapy: a systematic review." J Periodontol **76**(8): 1227-36.
- Bragd, L., G. Dahlen, et al. (1987). "The capability of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Bacteroides gingivalis* and *Bacteroides intermedius* to indicate progressive periodontitis; a retrospective study." J Clin Periodontol **14**(2): 95-9.
- Breining, D. R., T. J. O'Leary, et al. (1987). "Comparative effectiveness of ultrasonic and hand scaling for the removal of subgingival plaque and calculus." J Periodontol **58**(1): 9-18.
- Cadosch, J., U. Zimmermann, et al. (2003). "Root surface debridement and endotoxin removal." J Periodontal Res **38**(3): 229-36.

- Caffesse, R. G., P. L. Sweeney, et al. (1986). "Scaling and root planing with and without periodontal flap surgery." *J Clin Periodontol* **13**(3): 205-10.
- Chaves, E. S., M. K. Jeffcoat, et al. (2000). "Persistent bacterial colonization of *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, and *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in periodontitis and its association with alveolar bone loss after 6 months of therapy." *J Clin Periodontol* **27**(12): 897-903.
- Christersson, L. A., B. Albin, et al. (1987). "Tissue localization of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in human periodontitis. I. Light, immunofluorescence and electron microscopic studies." *J Periodontol* **58**(8): 529-39.
- Christersson, L. A., A. J. Van Winkelhoff, et al. (1989). Systemic antibiotic combination therapy in recalcitrant and recurrent localized juvenile periodontitis. **68**: 197.
- Claffey, N., K. Nylund, et al. (1990). Diagnostic predictability of scores of plaque, bleeding, suppuration and probing depth for probing attachment loss. 3 1/2 years of observation following initial periodontal therapy. **17**: 108-14.
- Cortellini, P. and G. M. Bowers (1995). "Periodontal regeneration of intrabony defects: an evidence-based treatment approach." *Int J Periodontics Restorative Dent* **15**(2): 128-45.
- Costerton, J. W., Z. Lewandowski, et al. (1995). "Microbial biofilms." *Annu Rev Microbiol* **49**: 711-45.
- Craig, W. A. (1998). "Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men." *Clin Infect Dis* **26**(1): 1-10; quiz 11-2.
- Cugini, M. A., A. D. Haffajee, et al. (2000). "The effect of scaling and root planing on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases: 12-month results." *J Clin Periodontol* **27**(1): 30-6.
- D'Aiuto, F., L. Nibali, et al. (2005). "Short-term effects of intensive periodontal therapy on serum inflammatory markers and cholesterol." *J Dent Res* **84**(3): 269-73.
- D'Aiuto, F., D. Ready, et al. (2004). "Periodontal disease and C-reactive protein-associated cardiovascular risk." *J Periodontol Res* **39**(4): 236-41.
- Dahlen, G., M. Wikstrom, et al. (1996). "Treatment of periodontal disease based on microbiological diagnosis. A 5-year follow-up on individual patterns." *J Periodontol* **67**(9): 879-87.
- Danesh, J. (1999). "Coronary heart disease, *Helicobacter pylori*, dental disease, *Chlamydia pneumoniae*, and cytomegalovirus: meta-analyses of prospective studies." *Am Heart J* **138**(5 Pt 2): S434-7.
- Danesh, J., P. Whincup, et al. (2000). "Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses." *Bmj* **321**(7255): 199-204.
- Danser, M. M., M. F. Timmerman, et al. (1996). "The effect of periodontal treatment on periodontal bacteria on the oral mucous membranes." *J Periodontol* **67**(5): 478-85.
- Dietrich, T. and R. I. Garcia (2005). "Associations between periodontal disease and systemic disease: evaluating the strength of the evidence." *J Periodontol* **76**(11 Suppl): 2175-84.
- Eberhard, J., P. M. Jervoe-Storm, et al. (2008). "Full-mouth treatment concepts for chronic periodontitis: a systematic review." *J Clin Periodontol* **35**(7): 591-604.
- Eickholz, P., D. M. Kriger, et al. (2004). "Guided tissue regeneration with bioabsorbable barriers. II. Long-term results in infrabony defects." *J Periodontol* **75**(7): 957-65.
- Feres-Filho, E. J., C. M. Silva, et al. (2006). "Treatment of chronic periodontitis with systemic antibiotics only." *J Clin Periodontol* **33**(12): 936-7; author reply 940-1.
- Feres, M., A. D. Haffajee, et al. (2002). "Antibiotic resistance of subgingival species during and after antibiotic therapy." *J Clin Periodontol* **29**(8): 724-35.

- Feres, M., A. D. Haffajee, et al. (1999). "Systemic doxycycline administration in the treatment of periodontal infections (II). Effect on antibiotic resistance of subgingival species." J Clin Periodontol **26**(12): 784-92.
- Flemmig, T. F. (1999). "Periodontitis." Ann Periodontol **4**(1): 32-8.
- Flemmig, T. F., E. Milian, et al. (1998). "Differential effects of systemic metronidazole and amoxicillin on *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* in intraoral habitats." J Clin Periodontol **25**(1): 1-10.
- Fowler, C., S. Garrett, et al. (1982). "Histologic probe position in treated and untreated human periodontal tissues." J Clin Periodontol **9**(5): 373-85.
- Gaare, D., G. Rolla, et al. (1990). "Improvement of gingival health by toothbrushing in individuals with large amounts of calculus." J Clin Periodontol **17**(1): 38-41.
- Garcia, R. I. (2005). "Smokers have less reductions in probing depth than non-smokers following nonsurgical periodontal therapy." Evid Based Dent **6**(2): 37-8.
- Geismar, K., K. Stoltze, et al. (2006). "Periodontal disease and coronary heart disease." J Periodontol **77**(9): 1547-54.
- Giuliana, G., P. Ammatuna, et al. (1997). "Occurrence of invading bacteria in radicular dentin of periodontally diseased teeth: microbiological findings." J Clin Periodontol **24**(7): 478-85.
- Goene, R. J., E. G. Winkel, et al. (1990). Microbiology in diagnosis and treatment of severe periodontitis. A report of four cases. **61**: 61-4.
- Golub, L. M., M. Wolff, et al. (1985). "Further evidence that tetracyclines inhibit collagenase activity in human crevicular fluid and from other mammalian sources." J Periodontal Res **20**(1): 12-23.
- Gomi, K., A. Yashima, et al. (2007). "Drug concentration in inflamed periodontal tissues after systemically administered azithromycin." J Periodontol **78**(5): 918-23.
- Goodson, J. M., A. Tanner, et al. (1991). "Multicenter evaluation of tetracycline fiber therapy. III. Microbiological response." J Periodontal Res **26**(5): 440-51.
- Goodson, J. M., A. C. Tanner, et al. (1982). "Patterns of progression and regression of advanced destructive periodontal disease." J Clin Periodontol **9**(6): 472-81.
- Gordon, J. M. and C. B. Walker (1993). "Current status of systemic antibiotic usage in destructive periodontal disease." J Periodontol **64**(8 Suppl): 760-71.
- Graves, D. T., R. Liu, et al. (2006). "Diabetes-enhanced inflammation and apoptosis--impact on periodontal pathology." J Dent Res **85**(1): 15-21.
- Guerrero, A., G. S. Griffiths, et al. (2005). Adjunctive benefits of systemic amoxicillin and metronidazole in non-surgical treatment of generalized aggressive periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial, Blackwell Synergy. **32**: 1096-1107.
- Haffajee, A. D. (2006). "Systemic antibiotics: to use or not to use in the treatment of periodontal infections. That is the question." J Clin Periodontol **33**(5): 359-61.
- Haffajee, A. D., M. A. Cugini, et al. (1997). "Clinical and microbiological features of subjects with adult periodontitis who responded poorly to scaling and root planing." J Clin Periodontol **24**(10): 767-76.
- Haffajee, A. D., M. A. Cugini, et al. (1997). "The effect of SRP on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases." J Clin Periodontol **24**(5): 324-34.
- Haffajee, A. D. and S. S. Socransky (2001). "Relationship of cigarette smoking to the subgingival microbiota." J Clin Periodontol **28**(5): 377-88.
- Haffajee, A. D. and S. S. Socransky (2005). "Microbiology of periodontal diseases: introduction." Periodontol 2000 **38**: 9-12.
- Haffajee, A. D., S. S. Socransky, et al. (2003). Systemic Anti-Infective Periodontal Therapy. A Systematic Review, Am Acad Periodontology. **8**: 115-181.

- Harper, D. S. and P. J. Robinson (1987). "Correlation of histometric, microbial, and clinical indicators of periodontal disease status before and after root planing." J Clin Periodontol **14**(4): 190-6.
- Haubek, D., O. K. Ennibi, et al. (2008). "Risk of aggressive periodontitis in adolescent carriers of the JP2 clone of *Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans* in Morocco: a prospective longitudinal cohort study." Lancet **371**(9608): 237-42.
- Haubek, D., K. Poulsen, et al. (1996). "Highly toxic clone of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in geographically widespread cases of juvenile periodontitis in adolescents of African origin." J Clin Microbiol **34**(6): 1576-8.
- Heitz-Mayfield, L. J., L. Trombelli, et al. (2002). "A systematic review of the effect of surgical debridement vs non-surgical debridement for the treatment of chronic periodontitis." J Clin Periodontol **29 Suppl 3**: 92-102; discussion 160-2.
- Herrera, D., M. Sanz, et al. (2002). A systematic review on the effect of systemic antimicrobials as an adjunct to scaling and root planing in periodontitis patients, Blackwell Synergy. **29**: 136-159.
- Janket, S. J., A. E. Baird, et al. (2003). "Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary heart disease and stroke." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod **95**(5): 559-69.
- Janket, S. J., A. Wightman, et al. (2005). "Does periodontal treatment improve glycemic control in diabetic patients? A meta-analysis of intervention studies." J Dent Res **84**(12): 1154-9.
- Jervoe-Storm, P. M., E. Semaan, et al. (2006). Clinical outcomes of quadrant root planing versus full-mouth root planing, Blackwell Synergy. **33**: 209-215.
- Kaner, D., J. P. Bernimoulin, et al. (2007). "Controlled-delivery chlorhexidine chip versus amoxicillin/metronidazole as adjunctive antimicrobial therapy for generalized aggressive periodontitis: a randomized controlled clinical trial." J Clin Periodontol **34**(10): 880-91.
- Kaner, D., C. Christan, et al. (2007). "Timing affects the clinical outcome of adjunctive systemic antibiotic therapy for generalized aggressive periodontitis." J Periodontol **78**(7): 1201-8.
- Kilian, M., E. V. Frandsen, et al. (2006). "The etiology of periodontal disease revisited by population genetic analysis." Periodontol 2000 **42**: 158-79.
- Kinane, D. F. and I. G. Chestnutt (2000). "Smoking and periodontal disease." Crit Rev Oral Biol Med **11**(3): 356-65.
- Kiran, M., N. Arpak, et al. (2005). "The effect of improved periodontal health on metabolic control in type 2 diabetes mellitus." J Clin Periodontol **32**(3): 266-72.
- Kornman, K. S., A. Crane, et al. (1997). "The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease." J Clin Periodontol **24**(1): 72-7.
- Kornman, K. S., M. G. Newman, et al. (1989). Treatment of refractory periodontitis with metronidazole plus amoxicillin or Augmentin. **68**: 917.
- Kornman, K. S., M. G. Newman, et al. (1994). "The influence of supragingival plaque control on clinical and microbial outcomes following the use of antibiotics for the treatment of periodontitis." J Periodontol **65**(9): 848-54.
- Koshy, G., Y. Kawashima, et al. (2005). Effects of single-visit full-mouth ultrasonic debridement versus quadrant-wise ultrasonic debridement, Blackwell Synergy. **32**: 734-743.
- Kurimoto, T., C. Tachibana, et al. (1986). "Biological and chemical characterization of lipopolysaccharide from *Selenomonas* spp. in human periodontal pockets." Infect Immun **51**(3): 969-71.

- Kuriyama, T., D. W. Williams, et al. (2007). "Antimicrobial susceptibility of 800 anaerobic isolates from patients with dentoalveolar infection to 13 oral antibiotics." Oral Microbiol Immunol **22**(4): 285-8.
- Labriola, A., I. Needleman, et al. (2005). "Systematic review of the effect of smoking on nonsurgical periodontal therapy." Periodontol 2000 **37**: 124-37.
- Lalla, E., I. B. Lamster, et al. (2000). "Hyperglycemia, glycooxidation and receptor for advanced glycation endproducts: potential mechanisms underlying diabetic complications, including diabetes-associated periodontitis." Periodontol 2000 **23**: 50-62.
- Lamell, C. W., A. L. Griffen, et al. (2000). "Acquisition and colonization stability of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* in children." J Clin Microbiol **38**(3): 1196-9.
- Lamont, R. J. and O. Yilmaz (2002). "In or out: the invasiveness of oral bacteria." Periodontol 2000 **30**: 61-9.
- Lang, N. P., R. Adler, et al. (1990). "Absence of bleeding on probing. An indicator of periodontal stability." J Clin Periodontol **17**(10): 714-21.
- Lang, N. P., A. Joss, et al. (1986). "Bleeding on probing. A predictor for the progression of periodontal disease?" J Clin Periodontol **13**(6): 590-6.
- Lang, N. P., A. Joss, et al. (1996). Monitoring disease during supportive periodontal treatment by bleeding on probing, Blackwell Synergy. **12**: 44-48.
- Lang, N. P. and M. S. Tonetti (2003). "Periodontal risk assessment (PRA) for patients in supportive periodontal therapy (SPT)." Oral Health Prev Dent **1**(1): 7-16.
- Libby, P. (2002). "Inflammation in atherosclerosis." Nature **420**(6917): 868-74.
- Loe, H. and J. Silness (1963). "Periodontal Disease in Pregnancy. I. Prevalence and Severity." Acta Odontol Scand **21**: 533-51.
- Loe, H., E. Theilade, et al. (1965). "Experimental Gingivitis in Man." J Periodontol **36**: 177-87.
- Loesche, W. J., J. R. Giordano, et al. (1992). "Metronidazole in periodontitis: reduced need for surgery." J Clin Periodontol **19**(2): 103-12.
- Loesche, W. J., N. Grossman, et al. (1993). "Metronidazole in periodontitis (IV). The effect of patient compliance on treatment parameters." J Clin Periodontol **20**(2): 96-104.
- Loesche, W. J., E. Schmidt, et al. (1991). "Effects of metronidazole on periodontal treatment needs." J Periodontol **62**(4): 247-57.
- Lopez, N. J., J. A. Gamonal, et al. (2000). "Repeated metronidazole and amoxicillin treatment of periodontitis. A follow-up study." J Periodontol **71**(1): 79-89.
- Lopez, N. J., S. S. Socransky, et al. (2006). "Effects of metronidazole plus amoxicillin as the only therapy on the microbiological and clinical parameters of untreated chronic periodontitis." J Clin Periodontol **33**(9): 648-60.
- Malhotra-Kumar, S., C. Lammens, et al. (2007). Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study, Elsevier. **369**: 482-490.
- Mealey, B. L. and T. W. Oates (2006). "Diabetes mellitus and periodontal diseases." J Periodontol **77**(8): 1289-303.
- Mombelli, A. (2005). "Clinical parameters: biological validity and clinical utility." Periodontol 2000 **39**: 30-9.
- Mombelli, A. (2006). "Heresy? Treatment of chronic periodontitis with systemic antibiotics only." J Clin Periodontol **33**(9): 661-2.

- Mombelli, A., R. Gmur, et al. (1994). "Actinobacillus actinomycetemcomitans in adult periodontitis. I. Topographic distribution before and after treatment." J Periodontol **65**(9): 820-6.
- Mombelli, A., R. Gmur, et al. (1994). "Actinobacillus actinomycetemcomitans in adult periodontitis. II. Characterization of isolated strains and effect of mechanical periodontal treatment." J Periodontol **65**(9): 827-34.
- Mombelli, A., H. McNabb, et al. (1991). "Black-pigmenting gram-negative bacteria in periodontal disease. I. Topographic distribution in the human dentition." J Periodontal Res **26**(4): 301-7.
- Mombelli, A., S. Nyman, et al. (1995). "Clinical and microbiological changes associated with an altered subgingival environment induced by periodontal pocket reduction." J Clin Periodontol **22**(10): 780-7.
- Mombelli, A., B. Schmid, et al. (2000). "Persistence patterns of Porphyromonas gingivalis, Prevotella intermedia/nigrescens, and Actinobacillus actinomycetemcomitans after mechanical therapy of periodontal disease." J Periodontol **71**(1): 14-21.
- Mombelli, A. and A. J. Van Winkelhoff (1997). The systemic use of antibiotics in periodontal therapy: 38–77.
- Ng, V. W. and N. F. Bissada (1998). "Clinical evaluation of systemic doxycycline and ibuprofen administration as an adjunctive treatment for adult periodontitis." J Periodontol **69**(7): 772-6.
- Noack, B., R. J. Genco, et al. (2001). "Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level." J Periodontol **72**(9): 1221-7.
- Norskov-Lauritsen, N. and M. Kilian (2006). "Reclassification of Actinobacillus actinomycetemcomitans, Haemophilus aphrophilus, Haemophilus paraphrophilus and Haemophilus segnis as Aggregatibacter actinomycetemcomitans gen. nov., comb. nov., Aggregatibacter aphrophilus comb. nov. and Aggregatibacter segnis comb. nov., and emended description of Aggregatibacter aphrophilus to include V factor-dependent and V factor-independent isolates." Int J Syst Evol Microbiol **56**(Pt 9): 2135-46.
- Page, R. C. and H. E. Schroeder (1976). "Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work." Lab Invest **34**(3): 235-49.
- Page, R. C. and H. E. Schroeder (1982). Periodontitis in man and other animals: a comparative review, S Karger Pub.
- Pajukanta, R., S. Asikainen, et al. (1993). "In vitro antimicrobial susceptibility of different serotypes of Actinobacillus actinomycetemcomitans." Scand J Dent Res **101**(5): 299-303.
- Palmer, R. M., R. F. Wilson, et al. (2005). "Mechanisms of action of environmental factors--tobacco smoking." J Clin Periodontol **32 Suppl 6**: 180-95.
- Papapanou, P. N. (1996). "Periodontal diseases: epidemiology." Ann Periodontol **1**(1): 1-36.
- Paster, B. J., S. K. Boches, et al. (2001). "Bacterial diversity in human subgingival plaque." J Bacteriol **183**(12): 3770-83.
- Pavicic, M. J., A. J. van Winkelhoff, et al. (1992). In vitro susceptibilities of Actinobacillus actinomycetemcomitans to a number of antimicrobial combinations, Am Soc Microbiol. **36**: 2634-2638.
- Pavicic, M. J., A. J. van Winkelhoff, et al. (1994). "Microbiological and clinical effects of metronidazole and amoxicillin in Actinobacillus actinomycetemcomitans-associated periodontitis. A 2-year evaluation." J Clin Periodontol **21**(2): 107-12.
- Pearson, T. A., G. A. Mensah, et al. (2003). "Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare

- professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association." Circulation **107**(3): 499-511.
- Petersilka, G. J., B. Ehmke, et al. (2002). "Antimicrobial effects of mechanical debridement." Periodontol 2000 **28**: 56-71.
- Petit, M. D., T. J. van Steenberg, et al. (1994). "Prevalence of periodontitis and suspected periodontal pathogens in families of adult periodontitis patients." J Clin Periodontol **21**(2): 76-85.
- Pradier, C., B. Dunais, et al. (1997). "Pneumococcal resistance patterns in Europe." Eur J Clin Microbiol Infect Dis **16**(9): 644-7.
- Pussinen, P. J., G. Alftan, et al. (2004). "Antibodies to periodontal pathogens and stroke risk." Stroke **35**(9): 2020-3.
- Pussinen, P. J., G. Alftan, et al. (2004). "High serum antibody levels to Porphyromonas gingivalis predict myocardial infarction." Eur J Cardiovasc Prev Rehabil **11**(5): 408-11.
- Pussinen, P. J., M. Jauhiainen, et al. (2004). "Periodontitis decreases the antiatherogenic potency of high density lipoprotein." J Lipid Res **45**(1): 139-47.
- Pussinen, P. J., P. Jousilahti, et al. (2003). "Antibodies to periodontal pathogens are associated with coronary heart disease." Arterioscler Thromb Vasc Biol **23**(7): 1250-4.
- Pussinen, P. J., T. Laatikainen, et al. (2003). "Periodontitis is associated with a low concentration of vitamin C in plasma." Clin Diagn Lab Immunol **10**(5): 897-902.
- Pussinen, P. J., T. Vilkkuna-Rautiainen, et al. (2004). "Severe periodontitis enhances macrophage activation via increased serum lipopolysaccharide." Arterioscler Thromb Vasc Biol **24**(11): 2174-80.
- Quirynen, M., C. M. Bollen, et al. (1995). "Full- vs. partial-mouth disinfection in the treatment of periodontal infections: short-term clinical and microbiological observations." J Dent Res **74**(8): 1459-67.
- Quirynen, M., M. De Soete, et al. (2006). "Benefit of "one-stage full-mouth disinfection" is explained by disinfection and root planing within 24 hours: a randomized controlled trial." J Clin Periodontol **33**(9): 639-47.
- Quirynen, M., C. Mongardini, et al. (2000). "The role of chlorhexidine in the one-stage full-mouth disinfection treatment of patients with advanced adult periodontitis. Long-term clinical and microbiological observations." J Clin Periodontol **27**(8): 578-89.
- Quirynen, M., W. Teughels, et al. (2006). "Impact of antiseptics on one-stage, full-mouth disinfection." J Clin Periodontol **33**(1): 49-52.
- Rabbani, G. M., M. M. Ash, Jr., et al. (1981). "The effectiveness of subgingival scaling and root planing in calculus removal." J Periodontol **52**(3): 119-23.
- Rams, T. E., M. A. Listgarten, et al. (1996). "Utility of 5 major putative periodontal pathogens and selected clinical parameters to predict periodontal breakdown in patients on maintenance care." J Clin Periodontol **23**(4): 346-54.
- Renvert, S., G. Dahlen, et al. (1998). "The clinical and microbiological effects of non-surgical periodontal therapy in smokers and non-smokers." J Clin Periodontol **25**(2): 153-7.
- Renvert, S., M. Wikstrom, et al. (1990). "Effect of root debridement on the elimination of Actinobacillus actinomycetemcomitans and Bacteroides gingivalis from periodontal pockets." J Clin Periodontol **17**(6): 345-50.
- Rooney, J., W. G. Wade, et al. (2002). "Adjunctive effects to non-surgical periodontal therapy of systemic metronidazole and amoxicillin alone and combined. A placebo controlled study." J Clin Periodontol **29**(4): 342-50.
- Sakellari, D., J. M. Goodson, et al. (2000). "Concentration of 3 tetracyclines in plasma, gingival crevice fluid and saliva." J Clin Periodontol **27**(1): 53-60.

- Sato, K., T. Yoneyama, et al. (1993). "The effect of subgingival debridement on periodontal disease parameters and the subgingival microbiota." J Clin Periodontol **20**(5): 359-65.
- Schurch, E., Jr. and N. P. Lang (2004). "Periodontal conditions in Switzerland at the end of the 20th century." Oral Health Prev Dent **2**(4): 359-68.
- Sedlacek, M. J. and C. Walker (2007). "Antibiotic resistance in an in vitro subgingival biofilm model." Oral Microbiol Immunol **22**(5): 333-9.
- Shaddox, L. M. and C. Walker (2009). "Microbial testing in periodontics: value, limitations and future directions." Periodontol 2000 **50**: 25-38.
- Sherman, P. R., L. H. Hutchens, Jr., et al. (1990). "The effectiveness of subgingival scaling and root planning. I. Clinical detection of residual calculus." J Periodontol **61**(1): 3-8.
- Shinn, D. L., S. Squires, et al. (1965). "The Treatment of Vincent's Disease with Metronidazole." Dent Pract Dent Rec **15**: 275-80.
- Sigusch, B., M. Beier, et al. (2001). "A 2-step non-surgical procedure and systemic antibiotics in the treatment of rapidly progressive periodontitis." J Periodontol **72**(3): 275-83.
- Simonson, L. G., P. J. Robinson, et al. (1992). "Treponema denticola and Porphyromonas gingivalis as prognostic markers following periodontal treatment." J Periodontol **63**(4): 270-3.
- Slots, J. and T. E. Rams (1990). "Antibiotics in periodontal therapy: advantages and disadvantages." J Clin Periodontol **17**(7 ( Pt 2)): 479-93.
- Socransky, S. S. and A. D. Haffajee (2005). "Periodontal microbial ecology." Periodontol 2000 **38**: 135-87.
- Socransky, S. S., A. D. Haffajee, et al. (1998). "Microbial complexes in subgingival plaque." J Clin Periodontol **25**(2): 134-44.
- Soder, B., U. Nedlich, et al. (1999). "Longitudinal effect of non-surgical treatment and systemic metronidazole for 1 week in smokers and non-smokers with refractory periodontitis: a 5-year study." J Periodontol **70**(7): 761-71.
- Stabholz, A., J. Kettering, et al. (1993). "Antimicrobial properties of human dentin impregnated with tetracycline HCl or chlorhexidine. An in vitro study." J Clin Periodontol **20**(8): 557-62.
- Sweeney, E. A., G. A. Alcoforado, et al. (1987). "Prevalence and microbiology of localized prepubertal periodontitis." Oral Microbiol Immunol **2**(2): 65-70.
- Tammaro, S., J. L. Wennstrom, et al. (2000). Root-dentin sensitivity following non-surgical periodontal treatment, Blackwell Synergy. **27**: 690-697.
- Theilade, E., W. H. Wright, et al. (1966). "Experimental gingivitis in man. II. A longitudinal clinical and bacteriological investigation." J Periodontal Res **1**: 1-13.
- Tsai, C. C., B. J. Shenker, et al. (1984). "Extraction and isolation of a leukotoxin from Actinobacillus actinomycetemcomitans with polymyxin B." Infect Immun **43**(2): 700-5.
- Van der Weijden, G. A. and M. F. Timmerman (2002). "A systematic review on the clinical efficacy of subgingival debridement in the treatment of chronic periodontitis." J Clin Periodontol **29 Suppl 3**: 55-71; discussion 90-1.
- van Winkelhoff, A. J., J. P. Rodenburg, et al. (1989). Metronidazole plus amoxycillin in the treatment of Actinobacillus actinomycetemcomitans associated periodontitis. **16**: 128-31.
- van Winkelhoff, A. J., C. J. Tjihof, et al. (1992). "Microbiological and clinical results of metronidazole plus amoxicillin therapy in Actinobacillus actinomycetemcomitans-associated periodontitis." J Periodontol **63**(1): 52-7.
- Van Winkelhoff, A. J., U. Van der Velden, et al. (1988). "Intra-oral distribution of black-pigmented Bacteroides species in periodontitis patients." Oral Microbiol Immunol **3**(2): 83-5.

- van Winkelhoff, A. J. and E. G. Winkel (2005). Microbiological diagnostics in periodontics: biological significance and clinical validity, Blackwell Synergy. **39**: 40-52.
- van Winkelhoff, A. J., E. G. Winkel, et al. (1999). "On the dosage of antibiotics in clinical trials." J Clin Periodontol **26**(11): 764-6.
- Vanooteghem, R., L. H. Hutchens, et al. (1987). "Bleeding on probing and probing depth as indicators of the response to plaque control and root debridement." J Clin Periodontol **14**(4): 226-30.
- von Troil-Linden, B., M. Saarela, et al. (1996). "Source of suspected periodontal pathogens re-emerging after periodontal treatment." J Clin Periodontol **23**(6): 601-7.
- Walker, C. B. (1996). "The acquisition of antibiotic resistance in the periodontal microflora." Periodontol 2000 **10**: 79-88.
- Walker, C. B. (1996). "Selected antimicrobial agents: mechanisms of action, side effects and drug interactions." Periodontol 2000 **10**: 12-28.
- Walker, S. L. and M. M. Ash (1976). "A study of root planning by scanning electron microscopy." Dent Hyg (Chic) **50**(3): 109-14.
- Walter, C. and R. Weiger (2006). "Antibiotics as the only therapy of untreated chronic periodontitis: a critical commentary." J Clin Periodontol **33**(12): 938-9; author reply 940-1.
- Wennstrom, J. L., C. Tomasi, et al. (2005). Full-mouth ultrasonic debridement versus quadrant scaling and root planing as an initial approach in the treatment of chronic periodontitis, Blackwell Synergy. **32**: 851-859.
- Westfelt, E., H. Rylander, et al. (1996). "The effect of periodontal therapy in diabetics. Results after 5 years." J Clin Periodontol **23**(2): 92-100.
- Winkel, E. G., A. J. Van Winkelhoff, et al. (2001). "Amoxicillin plus metronidazole in the treatment of adult periodontitis patients. A double-blind placebo-controlled study." J Clin Periodontol **28**(4): 296-305.
- Zambon, J. J., L. A. Christersson, et al. (1983). "Actinobacillus actinomycetemcomitans in human periodontal disease. Prevalence in patient groups and distribution of biotypes and serotypes within families." J Periodontol **54**(12): 707-11.
- Zambon, J. J., H. S. Reynolds, et al. (1981). "Black-pigmented Bacteroides spp. in the human oral cavity." Infect Immun **32**(1): 198-203.
- Zanatta, G. M., S. Bittencourt, et al. (2006). Periodontal Debridement With Povidone-Iodine in Periodontal Treatment: Short-Term Clinical and Biochemical Observations, Am Acad Periodontology. **77**: 498-505.

## 8. Tableaux et Figures

### Tableau 1.

Caractéristiques initiales en fonction du groupe de traitement (placebo n=24, test n=23)

Paramètres	Placebo*	Test*	Valeur p†
Age, années	50.5±13.6	50.6±8.6	n.s.
Femmes, n (%)	14 (47%)	16 (53%)	n.s.
Fumeurs, n (%)	7 (29%)	9 (39%)	n.s.
PPD>4mm and BOP+, n	29.9±17.1	26.9±15.6	n.s.
PPD, mm	4.4±0.4	4.3±0.4	n.s.
Rec, mm	1.0±0.5	1.2±0.6	n.s.
BOP, %	62.5±13.3	64.2±10.7	n.s.
GI, score	0.7±0.2	0.7±0.2	n.s.
PS, %	0.2±0.1	0.2±0.1	n.s.

\*Moyenne±écart-type, †Différence entre les groupes

### Tableau 2.

Caractéristiques cliniques à 3 mois en fonction du groupe de traitement (placebo n=24, test n=23)

Paramètres	Placebo*	Test*	Valeur p†
PPD>4mm and BOP+, n	4.4±5.9	1.3±2.3	0.02
PPD, mm	3.2±0.3	3.0±0.3	0.02
CAL gain, mm	0.7±0.4	0.9±0.4	n.s.
BOP, %	25.5±10.2	19.3±8.8	0.02
GI, score	0.3±0.1	0.3±0.1	n.s.
PS, %	0.2±0.1	0.2±0.1	n.s.

\*Moyenne±écart-type, †Différence entre les groupes

### Tableau 3.

Caractéristiques cliniques à 6 mois en fonction du groupe de traitement (placebo n=24, test n=23)

Paramètres	Placebo*	Test*	Valeur p†
PPD>4mm and BOP+, n	3.0±4.3	0.4±0.8	0.005
PPD, mm	3.1±0.3	3.0±0.2	0.05
CAL gain, mm	0.9±0.4	0.9±0.4	n.s.
BOP, %	19.0±7.4	16.0±8.3	n.s.
GI, score	0.2±0.1	0.2±0.1	n.s.
PS, %	0.2±0.2	0.2±0.2	n.s.

\*Moyenne±écart-type, †Différence entre les groupes

#### Tableau 4.

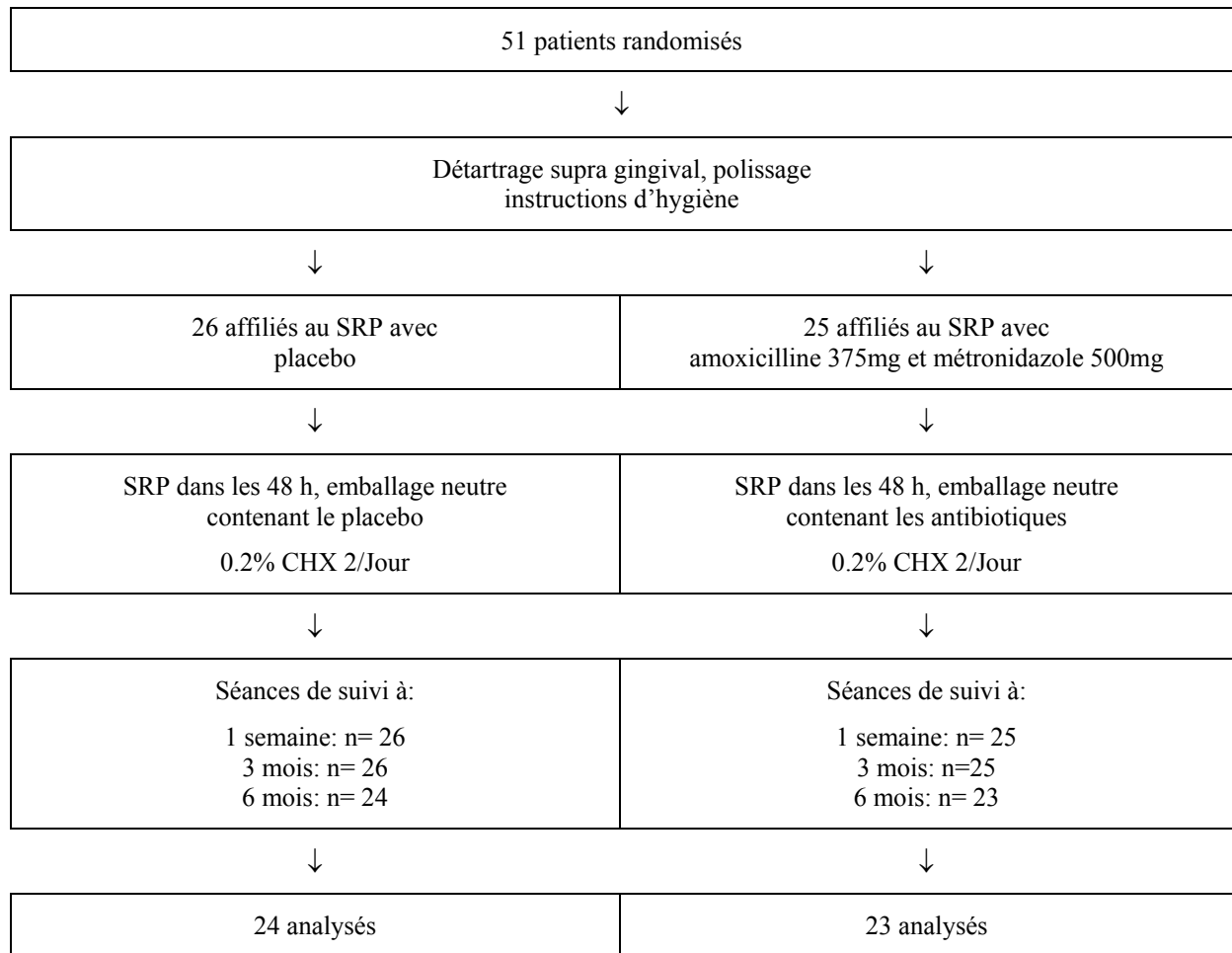
Effets secondaires (incluant tous les sujets traités, placebo n=26, test n=25)

Effets secondaires	Placebo*	Test*
Problèmes d'estomac (nausée, vomissement)†	4 (15%)	5 (20%)
Troubles gastro-intestinaux (diarrhée)†	3 (12%)	6 (24%)
Maux de tête†	4 (15%)	4 (16%)
Problèmes dermatologiques†	0	0
Troubles musculaires (crampes)†	1 (4%)	5 (20%)
Troubles respiratoires (dyspnée, ...)†	0	1 (4%)
Abcès parodontal	2 (8%)	0
Perte de dent	2 (8%)	0
Goût métallique†	0	2 (8%)
Altération de la muqueuse orale	0	0
Etat général (nervosité, grippe, ...)†	1 (4%)	0
Suppuration	2 (8%)	0

\*Nombre (pourcentage) de sujets, †Enregistrés une semaine après la prise d'antibiotiques.

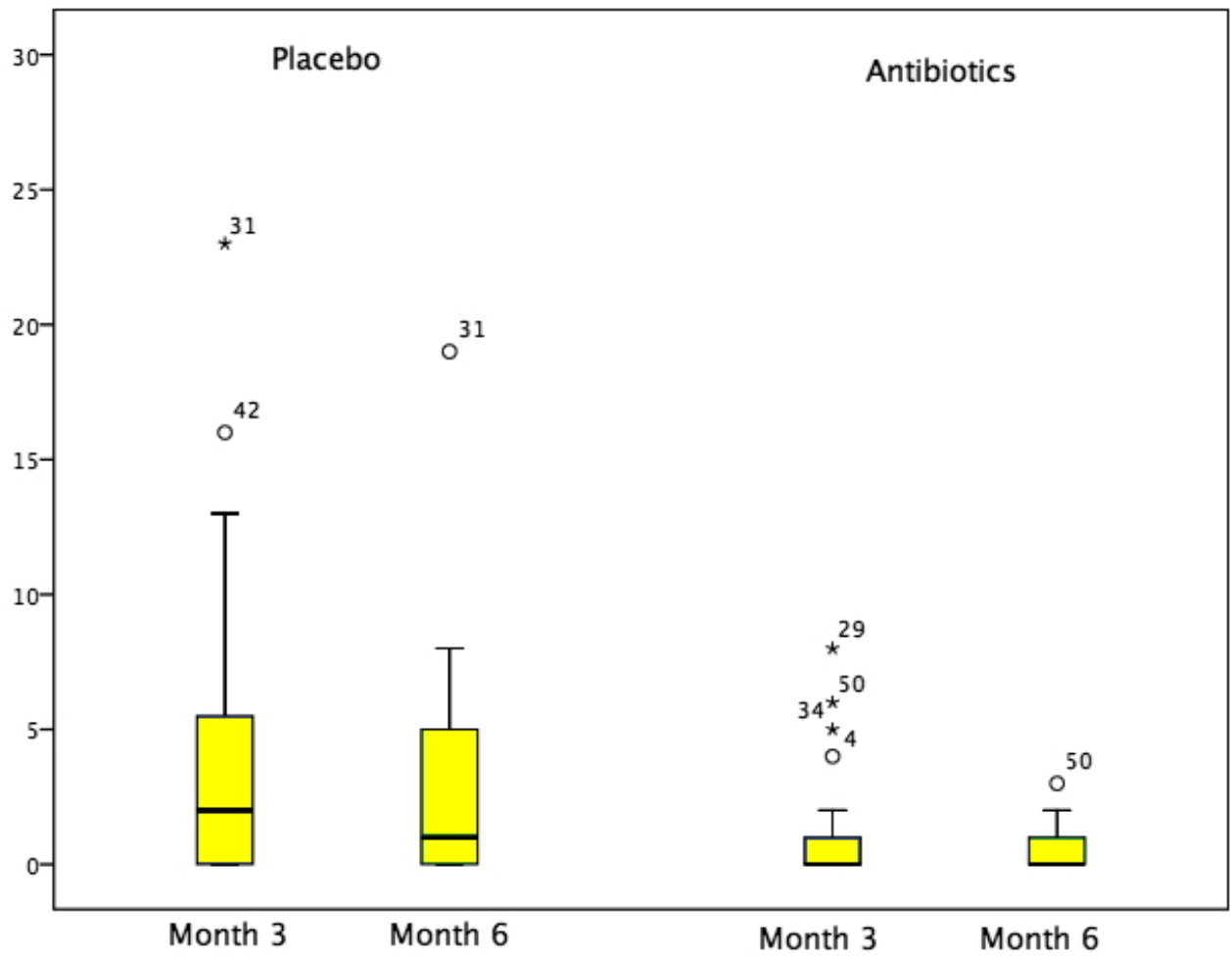
## Figure 1.

Schéma des différentes phases de l'étude.



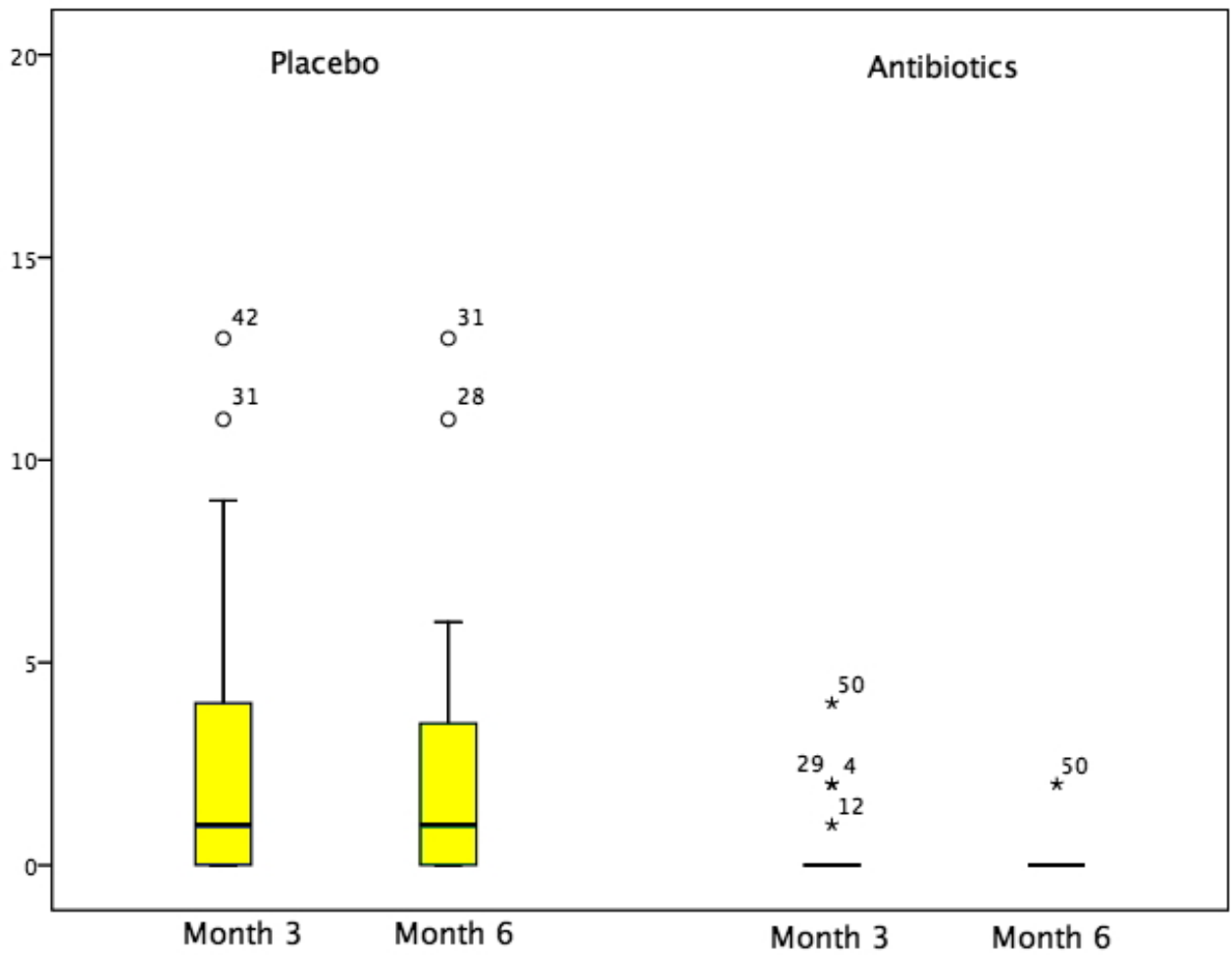
## Figure 2

Nombre absolu de sites avec PPD >4 mm and BOP+ par sujet.  
Boxplots, mois 3 and 6 pour placebo and antibiotics.



### Figure 3

Nombre absolu de sites avec PPD >5 mm, indépendamment du saignement au sondage.  
Boxplots, mois 3 and 6 pour placebo and antibiotics.



# Amoxicillin and Metronidazole as an Adjunct to Full-Mouth Scaling and Root Planing of Chronic Periodontitis

Norbert Cionca,\* Catherine Giannopoulou,\* Giovanni Ugolotti,\* and Andrea Mombelli\*

**Background:** It has been suggested that scaling and root planing of all pockets within a few hours and chlorhexidine treatments (full-mouth disinfection) may reduce the need for supplementary therapies. The aim of this study was to evaluate the clinical benefit of amoxicillin and metronidazole administered immediately after completion of full-mouth periodontal debridement in patients with chronic periodontitis.

**Methods:** This was a single-center, double-masked, placebo-controlled, randomized longitudinal study of 6 months' duration. Fifty-one patients received full-mouth periodontal debridement, performed within 48 hours. Twenty-five subjects received metronidazole, 500 mg, and amoxicillin, 375 mg, three times a day for 7 days; 26 subjects received a placebo.

**Results:** Forty-seven patients could be followed up to month 6. No differences in clinical parameters were noted before treatment. The overall mean probing depth decreased from  $4.3 \pm 0.4$  mm to  $3.0 \pm 0.2$  mm in the test group and from  $4.4 \pm 0.4$  mm to  $3.1 \pm 0.3$  mm in the control group ( $P = 0.05$ , difference between groups). More importantly, test subjects had a significantly lower mean number of persisting pockets  $>4$  mm and bleeding on probing that required further treatment ( $P = 0.005$ ): 6 months after full-mouth debridement plus antibiotics, only  $0.4 \pm 0.8$  persisting pockets were still present, whereas  $3.0 \pm 4.3$  persisting pockets were still present in the control group. The protective risk of the antibiotics for having more than one pocket deeper than 4 mm and bleeding on probing per subject after 6 months was 8.85.

**Conclusion:** Systemic metronidazole and amoxicillin significantly improved the 6-month clinical outcomes of full-mouth non-surgical periodontal debridement, thus significantly reducing the need for additional therapy. *J Periodontol* 2009;80:364-371.

## KEY WORDS

Amoxicillin; chronic periodontitis; metronidazole; root planing.

The effectiveness of non-surgical periodontal therapy, consisting of scaling and root planing and the introduction of proper oral hygiene, has been shown in numerous short- and long-term clinical trials.<sup>1</sup> It has been suggested that the traditional quadrant-wise approach of non-surgical periodontal treatment carries the risk for recontamination of already-treated areas from untreated sites still harboring large amounts of periodontal pathogens. Based on this hypothesis, a full-mouth disinfection approach, consisting of scaling and root planing of all pockets within a few hours in combination with adjunctive chlorhexidine treatments, has been proposed.<sup>2</sup> It has also been speculated that this approach may reduce the need for supplementary therapies, notably the prescription of antibiotics.<sup>3</sup> More recent studies<sup>4-8</sup> were unable to demonstrate an advantage of full-mouth disinfection within 24 hours over quadrant scaling. A systematic review<sup>9</sup> concluded that, compared to conventional scaling and root planing, the treatment effects were modest, and the implications for periodontal care were not profound.

Conversely, clinical studies<sup>10,11</sup> in humans have repeatedly demonstrated a benefit of adjunctive systemic antibiotics on the outcome of non-surgical periodontal therapy. However, some of these studies<sup>1,12</sup> can be criticized with regard to the outcomes of treatment in control groups, where the effect of scaling and

\* Department of Periodontology, University of Geneva, Geneva, Switzerland.

root planing alone was inferior to the one established by meta-analysis of trials comparing surgical and non-surgical periodontal treatment. Based on these observations, concerns have been raised that the results of such studies might be used to justify antibiotics as a means to compensate for incomplete mechanical debridement.<sup>13-16</sup>

A specific benefit with regard to clinical periodontal attachment level was found in deep pockets for the combination of metronidazole plus amoxicillin.<sup>11</sup> Studies corroborating the benefit of this regimen, e.g., in the non-surgical treatment of generalized aggressive periodontitis,<sup>17</sup> continue to be published. Its remarkable ability to suppress periodontal pathogens, such as *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (previously *Actinobacillus actinomycetemcomitans*), in periodontitis lesions and other oral sites<sup>18-25</sup> has made it the first choice, especially for the treatment of advanced *A. actinomycetemcomitans*-associated periodontitis. Gastrointestinal disturbances (diarrhea, nausea, and vomiting) are the most frequent side effects.<sup>26</sup>

The purpose of this study was to evaluate the benefit of adjunctive antibiotics, specifically metronidazole plus amoxicillin, after the introduction of proper oral hygiene and thorough full-mouth scaling and root planing, performed within 2 days, in patients with chronic periodontitis.

## MATERIALS AND METHODS

This was a single-center, randomized, placebo-controlled, parallel-design, double-masked trial of 6 months' duration. The protocol was approved by the Ethical Committee of the University Hospitals of Geneva, Geneva, Switzerland, and was authorized by the Swiss Agency for Therapeutic Products (Swissmedic), Bern, Switzerland. Research was conducted according to the principles outlined in the Declaration of Helsinki on experimentation involving human subjects.

### Subjects

Subjects were recruited from patients seeking treatment at the School of Dental Medicine, University of Geneva, between November 2006 and December 2007. Fifty-one systemically healthy patients with untreated moderate to advanced periodontitis were recruited into the study based on the following criteria: age 25 to 70 years, the presence of  $\geq 12$  scorable teeth (not including third molars and teeth with orthodontic appliances, bridges, crowns, or implants), and the diagnosis of adult chronic periodontitis with the presence of at least four teeth with a probing depth (PD)  $>4$  mm, clinical attachment loss (AL)  $\geq 2$  mm, and radiographic evidence of bone loss.

Exclusion criteria included systemic illnesses (i.e., diabetes mellitus, cancer, human immunodeficiency syndrome, bone metabolic diseases, or disorders that compromise wound healing, radiation, or immunosuppressive therapy), pregnancy or lactation, systemic antibiotics taken within the previous 2 months, use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, confirmed or suspected intolerance to 5-nitroimidazole-derivatives or amoxicillin, and subgingival scaling and root planing or surgical periodontal therapy in the last year. Smoking history was recorded, but smoking was not an exclusion criterion.

Written informed consent was obtained from all subjects to be entered in the study. Each accepted participant was given a patient number in ascending order.

### Test Products and Randomization

Subjects were randomly assigned by a computer-generated table to receive one of two treatments. Upon the completion of mechanical treatment, each subject received a neutral package containing the test or placebo medication, identical in appearance and only marked with the subject number. Subjects in the test group received metronidazole, 500 mg, and amoxicillin, 375 mg, to be taken three times per day for 7 days; subjects in the control group received placebo. The daily dosage of metronidazole corresponds to 20 mg/kg for a subject weighing 75 kg, the amount estimated to be necessary to reach an effective concentration in body fluids.<sup>27</sup> The capsules were prepared by the pharmacy of the University Hospital Geneva. The treatment group was concealed from the patient, clinical examiner (NC), therapist (GU), and statistician (AM).

### Clinical Protocol

Two independent clinicians (NC and GU) performed all procedures involving contact with the subjects. The examiner (NC) enrolled the patients, removed supragingival deposits, instructed the participants in proper oral hygiene, and recorded all parameters. Once the subjects had reached an appropriate level of plaque control, the operator (GU) performed scaling and root planing. The operator was not involved in any evaluations before or after his intervention. With the exception of the periodontal pocket chart, which was necessary to deliver the treatment, he was unaware of previously recorded data.

The chronologic sequence of the trial was as follows: in the first visit, the examiner recorded the medical history, obtained informed consent, removed supragingival deposits, and gave oral hygiene instructions. The subjects were seen again within 10 days to ensure that proper oral hygiene was established. Within a maximum of 1 month, the patients were scheduled for the subgingival treatment. Immediately before treatment, the examiner recorded the

periodontal parameters and took a pooled subgingival plaque sample from the deepest pocket in each quadrant (microbiologic results will be reported in a companion article). Thereafter, the operator treated at least half of the periodontally diseased teeth with thorough scaling and root planing to the depth of the pocket under local anesthesia. Ultrasonic instruments<sup>†</sup> were used first, followed by Gracey curets. The pockets were irrigated with a 0.1% aqueous solution of chlorhexidine, and the subjects were instructed to rinse the mouth with 0.2% chlorhexidine twice daily for the next 10 days. The operator treated the remainder of the dentition in the same way within 48 hours. At the end of the final treatment visit, the subjects received the medications and were instructed on how to take them.

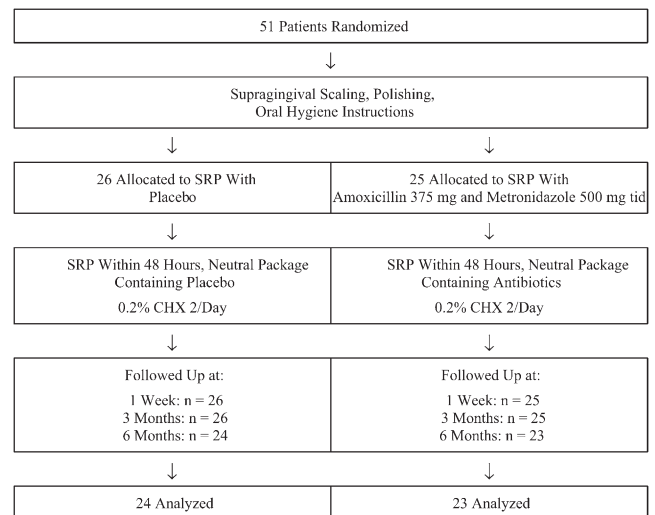
The subjects were recalled after 1 week and after 3 and 6 months. Medical history, any concomitant medication, and all adverse events were recorded. The oral hygiene was checked and reinforced, if necessary. No attempt was made to reinstrument residual periodontal pockets; however, supragingival calculus was removed, if detected. In addition, the 10-day post-treatment visit served as a compliance control because subjects were asked to return any medication that remained.

Immediately before and 3 and 6 months after subgingival treatment, the following clinical parameters were recorded on six sites of each tooth with a pocket >4 mm at baseline: gingival index (GI),<sup>28</sup> probing depth (PD), bleeding on probing (BOP), and recession (REC; positive if gingival margin located apical, negative if located coronal to the cemento-enamel junction). In addition, the presence or absence of plaque was recorded on six sites of all teeth by running a probe across the site (plaque score; PS).

### Statistical Analysis

Data were entered into a database and checked for entry errors by two persons. Average scores were calculated for PS, GI, PD, BOP, and clinical AL for each subject at each examination by summing the scores and dividing by the number of sites graded for that subject. The number of sites per subject with PD >4 mm and BOP was determined for each examination. Persisting pockets >4 mm with BOP are commonly perceived as needing further treatment in clinical practice. Therefore, the absolute number of sites per subject with PD >4 mm and BOP was the primary outcome measure of the study. The number of sites per subject with PD >4 and >5 mm, independent of the tendency to bleed, was also generated and analyzed to check for consistency and robustness of the findings.

Secondary outcomes included differences between the groups for changes in PD and clinical AL (clinical



**Figure 1.**

Different phases of the study. SRP = scaling and root planing; tid = three times a day; CHX = chlorhexidine.

AL = PD + REC) at different initial PD categories, as well as the types and frequencies of adverse events.

To verify baseline comparability of the two treatment groups, statistical comparisons between the groups was made for each demographic and efficacy variable. The differences between patients in the treatment groups were determined at each time point using the Mann-Whitney U test. Backward stepwise logistic regression was used to study the relationship between the persistence of more than one BOP-positive site with PD >4 mm per subject at the 6-month evaluation (dependent variable) and the presence or absence >25 sites of this type at baseline, the group affiliation (test/control), mean PS at 3 and 6 months, smoking, and gender (predictor variables). Additional analyses were performed with the persistence of more than one site with PD >4 or >5 mm, irrespective of the bleeding tendency.

Adverse events were summarized by treatment group.

One statistical program package<sup>‡</sup> was used for all statistical analyses. *P* values <0.05 were accepted for statistical significance.

### RESULTS

Figure 1 shows the flow diagram for the different phases of the study. All 51 enrolled patients could be followed up to month 3. Two subjects treated with systemic antibiotics and two subjects in the control group were unavailable for the 6-month evaluation. One subject was unwilling to participate beyond month 3, and three subjects moved abroad.

<sup>†</sup> EMS, Nyon, Switzerland.

<sup>‡</sup> SPSS 16 for Mac OS X, SPSS, Chicago, IL.

Table 1 displays the baseline characteristics of the 47 participants completing the study by treatment group. The mean age of the participants was 50.5 years, females accounted for 64% of the participants, and 34% were smokers. Ninety-two percent of the subjects were white. No significant differences were found between groups for any of the demographic variables.

A total of 3,126 sites (six per tooth) were clinically monitored at baseline and at 3 and 6 months by a masked, independent investigator. Subjects in the placebo group had 29.9 ± 17.1 sites with PD >4 mm and BOP. Subjects in the test group had 26.9 ± 15.6 sites in this category. In the placebo group, the mean PD was 4.4 mm, and 62.5% of all sites had BOP. The subjects in the test group had a mean PD of 4.3 mm, and 64.2% of all sites had BOP. No significant differences were detected between the groups for any of the efficacy variables.

Table 2 shows the clinical status at 3 months for the 47 participants completing the study. Significant and clinically relevant improvements were observed in patients in both groups. In addition, significantly better results were noted in subjects treated with full-mouth scaling and root planing plus amoxicillin and metronidazole compared to those receiving placebo. In subjects in the placebo group, a mean of 4.4 pockets >4 mm and with BOP could still be found; however, a mean of only 1.3 sites in this category were still detected in the test group (*P* = 0.02, difference between groups). The mean PD was 3.2 mm in the placebo group and 3.0 mm in the test group (*P* = 0.02, differ-

ence between groups). In addition, 25.5% and 19.3% of sites exhibited BOP in the placebo and test groups, respectively; this difference was also statistically significant (*P* = 0.02). The mean PS, GI, and clinical AL gain in the control and test subjects were not significantly different.

Table 3 shows the clinical status at 6 months. The overall PD reduction obtained after 3 months was maintained at 6 months. The mean PD was 3.1 and 3.0 mm in the placebo and test groups, respectively (*P* = 0.05, difference between groups). The most important finding related again to the absolute number of residual pockets >4 mm with BOP. The overall average number of such sites was 1.8 per subject, with a 95% confidence interval of zero to seven sites. However, in the test group, only 0.4 such pockets were still

**Table 1.**  
**Baseline Characteristics of the Treatment Groups**

Parameter	Placebo (n = 24)	Test (n = 23)	P Value
Age (years, mean ± SD)	50.5 ± 13.6	50.6 ± 8.6	NS
Females (n [%])	14 (58%)	16 (70%)	NS
Smokers (n [%])	7 (29%)	9 (39%)	NS
PD >4 mm + BOP (n; mean ± SD)	29.9 ± 17.1	26.9 ± 15.6	NS
PD (mm; mean ± SD)	4.4 ± 0.4	4.3 ± 0.4	NS
REC (mm; mean ± SD)	1.0 ± 0.5	1.2 ± 0.6	NS
BOP (%; mean ± SD)	62.5 ± 13.3	64.2 ± 10.7	NS
GI (mean ± SD)	0.7 ± 0.2	0.7 ± 0.2	NS
PS (%; mean ± SD)	0.2 ± 0.1	0.2 ± 0.1	NS

NS = not statistically significant.

**Table 2.**  
**Clinical Characteristics at 3 Months**

Parameter	Placebo (n = 24)	Test (n = 23)	P Value
PD >4 mm + BOP (n; mean ± SD)	4.4 ± 5.9	1.3 ± 2.3	0.02
PD (mm; mean ± SD)	3.2 ± 0.3	3.0 ± 0.3	0.02
Clinical AL gain (mm; mean ± SD)	0.7 ± 0.4	0.9 ± 0.4	NS
BOP (%; mean ± SD)	25.5 ± 10.2	19.3 ± 8.8	0.02
GI (mean ± SD)	0.3 ± 0.1	0.3 ± 0.1	NS
PS (%; mean ± SD)	0.2 ± 0.1	0.2 ± 0.1	NS

NS = not statistically significant.

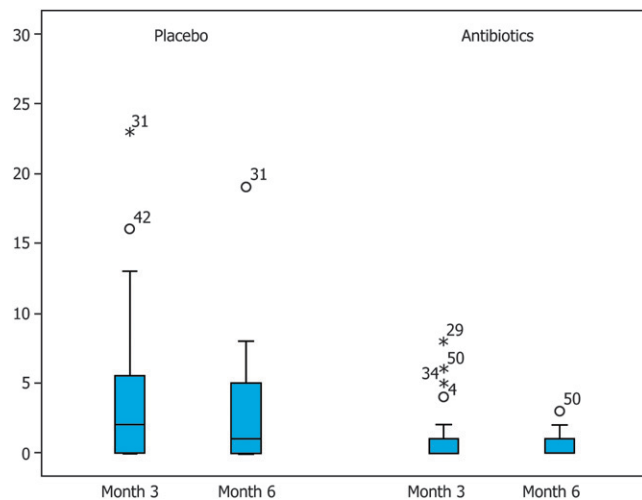
**Table 3.**  
**Clinical Characteristics at 6 Months**

Parameters	Placebo (n = 24)	Test (n = 23)	P Value
PD >4 mm + BOP (n; mean ± SD)	3.0 ± 4.3	0.4 ± 0.8	0.005
PD (mm; mean ± SD)	3.1 ± 0.3	3.0 ± 0.2	0.05
Clinical AL gain (mm; mean ± SD)	0.9 ± 0.4	0.9 ± 0.4	NS
BOP (%; mean ± SD)	19.0 ± 7.4	16.0 ± 8.3	NS
GI (mean ± SD)	0.2 ± 0.1	0.2 ± 0.1	NS
PS (%; mean ± SD)	0.2 ± 0.2	0.2 ± 0.2	NS

NS = not statistically significant.

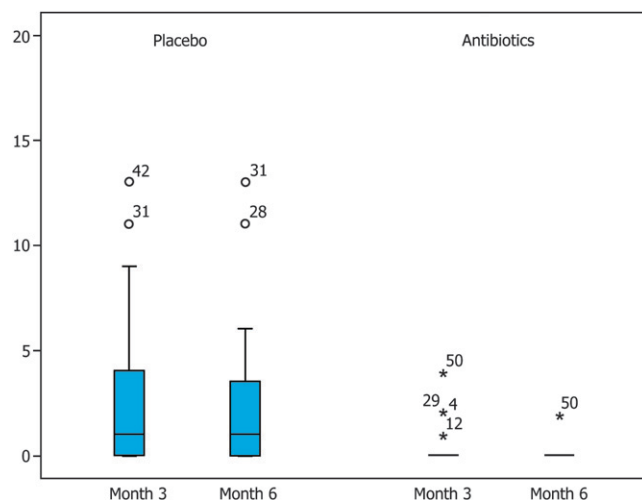
detected on average. The number of persisting bleeding pockets was 7.5 times greater if the subjects had not received the antibiotics after full-mouth scaling and root planing. In fact, such sites were still present in only seven of the 23 test subjects compared to 15 of the 24 control subjects. The difference between the two groups was highly significant ( $P = 0.005$ ). The mean PS, GI, REC, clinical AL, and BOP were not significantly different.

Figure 2 shows box plots for the absolute number of persisting sites per subject with PD >4 mm and BOP at 3 and 6 months. The distribution of the absolute num-



**Figure 2.**

Absolute number of sites with PD >4 mm and BOP per subject. Box plots of 3- and 6-month data for placebo and antibiotics groups. o = mild outliers; \* = extreme outliers.



**Figure 3.**

Absolute number of sites with PD >5 mm, independent of the bleeding tendency. Box plots of 3- and 6-month data for placebo and antibiotics groups. o = mild outliers; \* = extreme outliers.

ber of persisting sites per subject with PD >4 mm, independent of the bleeding tendency, showed the same pattern (data not shown), indicating that the difference between test and control was not solely due to less bleeding in subjects on antibiotics. In pockets initially deeper than 4 mm, mean PD decreased from  $5.6 \pm 0.4$  mm at baseline to  $3.6 \pm 0.5$  mm at 3 months and to  $3.4 \pm 0.5$  mm at 6 months in the placebo group. In the test group, pockets >4 mm decreased from  $5.4 \pm 0.4$  mm at baseline to  $3.2 \pm 0.3$  mm at 3 months and to  $3.2 \pm 0.3$  mm at 6 months. The difference in mean PD in this subset of sites was statistically significant between the groups only at 3 months ( $P = 0.02$ ).

Figure 3 shows box plots for the absolute number of persisting sites per subject with PD >5 mm, independent of the bleeding tendency. Again, the difference between the test and placebo groups was highly significant with regard to the absolute numbers of sites ( $P < 0.001$ ); however, the difference in mean PD in this subset of sites was statistically significant between the groups only at 3 months ( $P = 0.008$ ).

The clearest advantage of antibiotics over placebo was noted in pockets initially >6 mm, but such sites were available for evaluation for up to 6 months in only 30 subjects. Subjects receiving the antibiotics showed a decrease in mean PD in such sites from  $7.3 \pm 0.3$  mm at baseline to  $3.6 \pm 0.8$  mm at 3 months and to  $3.7 \pm 0.6$  mm at 6 months, whereas patients receiving placebo showed a decrease from  $7.2 \pm 0.7$  mm at baseline to  $5.2 \pm 1.1$  mm at 3 months and to  $4.9 \pm 1.4$  mm at 6 months. The difference between the groups was highly significant at 3 months ( $P < 0.001$ ) and 6 months ( $P = 0.003$ ).

Using backward stepwise logistic regression, the impact of the following variables on the persistence of more than one pocket >4 mm with BOP per subject at 6 months was evaluated: disease severity at baseline (presence or absence of more than 25 sites >4 mm and BOP), group affiliation (test/control), mean PS at 3 and 6 months, smoking, and gender. The first variable eliminated was the mean PS at 3 months, followed by disease severity at baseline. The next variables exiting the model were mean PS at 6 months and smoking. Slightly better, but still without a significant impact was gender ( $P = 0.11$ ). At the end of the process, antibiotics ( $P = 0.01$ ) was the only variable remaining to predict whether a subject would still have more than one persisting site needing additional therapy after 6 months. Because PD >4 mm, together with bleeding, is commonly used as a key criterion to decide if a patient needs further periodontal treatment, we next calculated the protective risk of antibiotics for further periodontal therapy. Based on a B value of 0.113, the protective risk of the antibiotics, amoxicillin and metronidazole, was 8.85.

**Table 4.**  
**Adverse Events (includes all subjects treated)**

Adverse Events	Placebo (n = 26; n [%])*	Test (n = 25; n [%])*
Stomach upset (nausea or vomiting)*	4 (15%)	5 (20%)
Gastrointestinal disorder (diarrhea)*	3 (12%)	6 (24%)
Headache*	4 (15%)	4 (16%)
Integumentary disorder*	0	0
Musculoskeletal disorder (cramps)*	1 (4%)	5 (20%)
Respiratory disorder (e.g., dyspnea)*	0	1 (4%)
Periodontal abscess	2 (8%)	0
Tooth loss	2 (8%)	0
Metallic taste*	0	2 (8%)
Intraoral tissue alteration	0	0
General unwellness (e.g., irritability or flu)*	1 (4%)	0
Suppuration	2 (8%)	0

\* Recorded at the 1-week follow-up visit.

The same analysis was done to explain the persistence of more than one site >5 mm at 6 months. At the end of the process, antibiotics ( $P = 0.01$ ) was the only variable remaining to predict whether a subject would still have more than one site >5 mm after 6 months. Based on a B value of 0.064, the protective risk of the antibiotics was 15.62. A similar analysis, done for the persistence of more than one site >4 mm at 6 months, irrespective of bleeding, did not reach the level of significance.

In estimating the potential benefit of antibiotics, one needs to study the adverse events as well. Table 4 shows the events that occurred during the active period of medication, as assessed 1 week after treatment. The number of subjects presenting with stomach upset was similar in both groups ( $n = 4$  in the placebo group and  $n = 5$  in the test group). However, the number of subjects complaining about gastrointestinal problems, notably diarrhea, was higher in the test group ( $n = 6$  versus  $n = 3$ ). Cramps were noted in five subjects in the test group. Two teeth, in two subjects, were lost during the study, and two subjects showed evidence of suppuration despite therapy; these events occurred in the placebo group.

## DISCUSSION

The aim of the present study was to specifically evaluate the clinical benefit of metronidazole and amoxicillin when administered immediately after completion of full-mouth periodontal debridement in patients with chronic periodontitis. The results obtained showed that the antibiotics greatly improved the primary outcome by significantly reducing the need for additional therapy. This benefit was clearly visible and was consistent: the difference between test and control was significant at 3 and 6 months for pockets >4 or >5 mm, irrespective of whether the bleeding tendency was considered. The logistic regression analysis included smoking, gender, baseline severity, and PS but revealed antibiotics as the only parameter with a significant impact on the persistence of clinical signs indicating a need for further therapy. No conclusions can be drawn from our data with regard to long-term stability beyond 6 months. However, several studies<sup>29-31</sup> that monitored patients over longer periods after various treatments indicated that the following three factors seem to be key for the long-term stability of obtained results: a high level of self-performed oral hygiene, inclusion in a maintenance program, and no smoking.

In the present study, contrary to the full-mouth disinfection approach initially proposed by Quirynen et al.,<sup>2</sup> supragingival deposits were removed and participants were instructed in proper oral hygiene before being treated subgingivally. Patients received an appointment for scaling and root planing only after they had reached an appropriate level of plaque control. In the present study, pockets initially >4 mm showed a mean clinical AL gain of 1.80 mm and a mean reduction in PD of 2.18 mm in the subjects in the placebo group. In a systematic review<sup>1</sup> on the clinical efficacy of subgingival debridement in the treatment of chronic periodontitis, a weighted mean clinical AL gain of 0.64 mm and a reduction in PD of 1.18 mm were calculated for this PD category. Notwithstanding the excellent clinical results achieved in the control group, amoxicillin plus metronidazole significantly enhanced the therapeutic effect of periodontal treatment in the test group. Thus, the significant advantage in the test group cannot be attributed to suboptimal results in the control group. Adjunctive antibiotics were not tested as a means to compensate for suboptimal debridement or lack of proper oral hygiene, which could underestimate the full potential of mechanical therapy alone.

The results of our study challenge the current prevailing opinion that the use of systemic antibiotics should be restricted to specific groups of periodontal patients, e.g., those with highly active disease or a specific microbiologic profile.<sup>11</sup> Our results indicate that the addition of antimicrobial agents to thorough

mechanical treatment may reduce the need for further treatment. Given their relatively low cost compared to potentially avoidable further mechanical therapy, which according to prevailing decision-making criteria probably would be periodontal surgery, antibiotics can increase the efficiency of periodontal care, and their use may be defended from an economic viewpoint.<sup>15</sup>

A precautionary, restrictive attitude toward using antibiotics has been recommended, basically to limit the development of microbial antibiotic resistance, in general, and to avoid the risk for the unwanted systemic effects of antibiotics. With regard to the latter, we noted that the number of subjects complaining about gastrointestinal problems, notably diarrhea, was higher in the test group than in the placebo group. However, one-third of subjects mentioning diarrhea upon questioning were treated with placebo. Conversely, tooth loss and suppuration, despite therapy, were noted exclusively in subjects in the placebo group. The frequency and potential consequences of the unwanted systemic effects of antibiotics have to be balanced against the potential health consequences of not suppressing a periodontal infection quickly. Interventional studies<sup>32-34</sup> showing the systemic effects of successful periodontal therapy support this hypothesis. One study<sup>35</sup> found that the administration of amoxicillin/metronidazole immediately after initial scaling and root planing provided better clinical outcomes in deep sites than its late administration in the context of rescaling after 3 months.

With regard to the development of bacterial resistance, in general, one needs to remember that systemic antibiotics are taken by thousands of subjects with untreated periodontitis worldwide every day without subgingival debridement; it happens whenever patients with untreated periodontal disease are given antibiotics for medical reasons. Subgingival bacteria are considerably more resistant if biofilms are not mechanically disrupted.<sup>36</sup> The true contribution to the resistance problem by the dentist treating a periodontal infection in a controlled situation following thorough mechanical debridement, by administering two antibiotics with different antimicrobial action concomitantly, is unknown and warrants future research. This contribution may be comparatively small in relation to the effect of the sometimes-indiscriminate consumption of antibiotics for other therapeutic and prophylactic reasons (dental and non-dental). Some reports<sup>37-38</sup> demonstrated that systemic antibiotic administration transiently increased the percentage of resistant subgingival species; however, a major component of subgingival plaque remained sensitive to the agents during their administration, and the proportion of antibiotic-resistant isolates declined after withdrawal of the agent. A non-antibiotic antimicro-

bial alternative has not been proven as efficient as the combination of metronidazole and amoxicillin. One of the few studies evaluating this possibility concluded that the adjunctive placement of chlorhexidine chips was less efficacious in the treatment of aggressive periodontitis.<sup>39</sup>

## CONCLUSIONS

Systemic metronidazole and amoxicillin significantly improved the clinical outcomes of full-mouth non-surgical periodontal debridement and significantly reduced the need for additional therapy, which we assume would be of a surgical nature in many cases. The adjunctive antibiotics were no substitute for thorough debridement or proper oral hygiene because excellent results, according to general standards, were also obtained in the control group.

## ACKNOWLEDGMENT

The authors report no conflicts of interest related this study.

## REFERENCES

1. van der Weijden GA, Timmerman FA. A systematic review on the clinical efficacy of subgingival debridement in the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2002;29:55-71.
2. Quirynen M, Bollen CM, Vandekerckhove BN, Dekeyser C, Papaioannou W, Eysen H. Full- vs. partial-mouth disinfection in the treatment of periodontal infections: Short-term clinical and microbiological observations. *J Dent Res* 1995;74:1459-1467.
3. Quirynen M, Mongardini C, Pauwels M, Bollen CM, Van Eldere J, van Steenberghe D. One stage full- versus partial-mouth disinfection in the treatment of chronic adult or generalized early-onset periodontitis. II. Long-term impact on microbial load. *J Periodontol* 1999;70:646-656.
4. Jervoe-Storm PM, Semaan E, AlAhdab H, Engel S, Fimmers R, Jepsen S. Clinical outcomes of quadrant root planing versus full-mouth root planing. *J Clin Periodontol* 2006;33:209-215.
5. Zanatta GM, Bittencourt S, Nociti FH Jr., Sallum EA, Sallum AW, Casati MZ. Periodontal debridement with povidone-iodine in periodontal treatment: Short-term clinical and biochemical observations. *J Periodontol* 2006;77:498-505.
6. Koshy G, Kawashima Y, Kiji M, et al. Effects of single-visit full-mouth ultrasonic debridement versus quadrant-wise ultrasonic debridement. *J Clin Periodontol* 2005;32:734-743.
7. Apatzidou DA, Kinane DF. Quadrant root planing versus same-day full-mouth root planing. I. Clinical findings. *J Clin Periodontol* 2004;31:132-140.
8. Wennström JL, Tomasi C, Bertelle A, Dellasega E. Full-mouth ultrasonic debridement versus quadrant scaling and root planing as an initial approach in the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2005;32:851-859.
9. Eberhard J, Jepsen S, Jervoe-Storm PM, Needleman I, Worthington H. Full-mouth disinfection for the treatment

- of adult chronic periodontitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD004622.
10. Haffajee AD, Socransky SS, Gunsolley JC. Systemic anti-infective periodontal therapy. A systematic review. *Ann Periodontol* 2003;8:115-181.
  11. Herrera D, Sanz M, Jepsen S, Needleman I, Roldán S. A systematic review on the effect of systemic antimicrobials as an adjunct to scaling and root planing in periodontitis patients. *J Clin Periodontol* 2002;29:136-159.
  12. Heitz-Mayfield LJ, Trombelli L, Heitz F, Needleman I, Moles D. A systematic review of the effect of surgical debridement vs non-surgical debridement for the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2002;29(Suppl. 3):92-102.
  13. Walter C, Weiger R. Antibiotics as the only therapy of untreated chronic periodontitis: A critical commentary. *J Clin Periodontol* 2006;33:938-939.
  14. Feres-Filho EJ, Silva CM, Giovannetti-Menezes N, Torres MC, Leao AT, Sansone C. Treatment of chronic periodontitis with systemic antibiotics only. *J Clin Periodontol* 2006;33:936-937.
  15. Mombelli A. Heresy? Treatment of chronic periodontitis with systemic antibiotics only. *J Clin Periodontol* 2006;33:661-662.
  16. Haffajee AD. Systemic antibiotics: To use or not to use in the treatment of periodontal infections. That is the question. *J Clin Periodontol* 2006;33:359-361.
  17. Guerrero A, Griffiths GS, Nibali L, et al. Adjunctive benefits of systemic amoxicillin and metronidazole in non-surgical treatment of generalized aggressive periodontitis: A randomized placebo-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2005;32:1096-1107.
  18. Goené RJ, Winkel EG, Abbas F, Rodenburg JP, Van Winkelhoff AJ, De Graaff J. Microbiology in diagnosis and treatment of severe periodontitis. A report of four cases. *J Periodontol* 1990;61:61-64.
  19. Pavicic MJ, van Winkelhoff AJ, de Graaff J. In vitro susceptibilities of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* to a number of antimicrobial combinations. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:2634-2638.
  20. Pavicic MJ, van Winkelhoff AJ, Douqué NH, Steures RWR, de Graaff J. Microbiological and clinical effects of metronidazole and amoxicillin in *Actinobacillus actinomycetemcomitans*-associated periodontitis. *J Clin Periodontol* 1994;21:107-112.
  21. van Winkelhoff AJ, Rodenburg JP, Goené RJ, Abbas F, Winkel EG, de Graaff J. Metronidazole plus amoxicillin in the treatment of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* associated periodontitis. *J Clin Periodontol* 1989;16:128-131.
  22. van Winkelhoff AJ, Tjihof CJ, de Graaff J. Microbiological and clinical results of metronidazole plus amoxicillin therapy in *Actinobacillus actinomycetemcomitans*-associated periodontitis. *J Periodontol* 1992;63:52-57.
  23. Berglundh T, Krok L, Liljenberg B, Westfelt E, Serino G, Lindhe J. The use of metronidazole and amoxicillin in the treatment of advanced periodontal disease. A prospective, controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 1998;25:354-362.
  24. Flemmig TF, Milian E, Karch H, Klaiber B. Differential clinical treatment outcome after systemic metronidazole and amoxicillin in patients harboring *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and/or *Porphyromonas gingivalis*. *J Clin Periodontol* 1998;25:380-387.
  25. Dannewitz B, Pohl S, Eickholz P, Kim TS. Clinical and microbiological effects of a combined mechanic-antibiotic therapy in subjects with *Actinobacillus actinomycetemcomitans*-associated periodontitis. *Am J Dent* 2007;20:153-156.
  26. Walker CB. Selected antimicrobial agents: Mechanisms of action, side effects and drug interactions. *Periodontol 2000* 1996;10:12-28.
  27. van Winkelhoff AJ, Winkel EG, Vandenbroucke-Grauls CM. On the dosage of antibiotics in clinical trials. *J Clin Periodontol* 1999;26:764-766.
  28. Loe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy. I. Prevalence and severity. *Acta Odontol Scand* 1963;21:533-551.
  29. Eickholz P, Kriger DM, Pretzl B, Steinbrenner H, Dorfer C, Kim TS. Guided tissue regeneration with bioabsorbable barriers. II. Long-term results in infrabony defects. *J Periodontol* 2004;75:957-965.
  30. Cortellini P, Tonetti MS. Long-term tooth survival following regenerative treatment of intrabony defects. *J Periodontol* 2004;75:672-678.
  31. Axelsson P, Nystrom B, Lindhe J. The long-term effect of a plaque control program on tooth mortality, caries and periodontal disease in adults. Results after 30 years of maintenance. *J Clin Periodontol* 2004;31:749-757.
  32. D'Aiuto F, Nibali L, Parkar M, Suvan J, Tonetti MS. Short-term effects of intensive periodontal therapy on serum inflammatory markers and cholesterol. *J Dent Res* 2005;84:269-273.
  33. D'Aiuto F, Ready D, Tonetti MS. Periodontal disease and C-reactive protein-associated cardiovascular risk. *J Periodontol Res* 2004;39:236-241.
  34. Noack B, Genco RJ, Trevisan M, Grossi S, Zambon JJ, De Nardin E. Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. *J Periodontol* 2001;72:1221-1227.
  35. Kaner D, Christan C, Dietrich T, Bernimoulin JP, Kleber BM, Friedmann A. Timing affects the clinical outcome of adjunctive systemic antibiotic therapy for generalized aggressive periodontitis. *J Periodontol* 2007;78:1201-1208.
  36. Sedlacek MJ, Walker C. Antibiotic resistance in an in vitro subgingival biofilm model. *Oral Microbiol Immunol* 2007;22:333-339.
  37. Feres M, Haffajee AD, Allard K, Som S, Goodson JM, Socransky SS. Antibiotic resistance of subgingival species during and after antibiotic therapy. *J Clin Periodontol* 2002;29:724-735.
  38. Feres M, Haffajee AD, Goncalves C, et al. Systemic doxycycline administration in the treatment of periodontal infections (II). Effect on antibiotic resistance of subgingival species. *J Clin Periodontol* 1999;26:784-792.
  39. Kaner D, Bernimoulin JP, Hopfenmuller 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* 2007;34:880-891.

Correspondence: Dr. Norbert Cionca, Department of Periodontology, School of Dental Medicine, University of Geneva, Rue Barthélemy-Menn 19, CH-1205 Geneva, Switzerland. Fax: 41-22-379-4032; e-mail: norbert.cionca@unige.ch.

Submitted October 22, 2008; accepted for publication November 28, 2008.