



Utilisation de la minocycline en application locale dans le traitement des parodontites chroniques : revue de littérature et méta-analyse

Guillaume Heller

Docteur en Chirurgie Dentaire,
Pratique privée, Neuilly-sur-Seine,
France

Guillaume Heller. Utilisation de la minocycline en application locale dans le traitement des parodontites chroniques : revue de littérature et méta-analyse. *ParoSphère* 2011.

Résumé

La minocycline est la seule molécule antibiotique disponible en France en application locale en parodontologie. Son conditionnement sous forme de gel, dont la dénomination commerciale est le Parocline 2%®, lui confère des propriétés lui permettant de rester sous forme active dans les poches parodontales. Un produit similaire est disponible en Amérique du Nord sous le nom d'Arestin®.

Depuis leurs mises au point, ces produits ont fait l'objet d'études cliniques de niveaux de preuve divers. Cette revue de littérature propose une analyse de ces études et permet, grâce à un travail de méta-analyse, de tenter de déterminer l'intérêt de cette molécule en application locale durant la thérapeutique étiologique des parodontites chroniques.

Il apparaît ainsi qu'un faible gain clinique peut être obtenu grâce à l'application de minocycline au sein des poches parodontales durant la phase étiologique du traitement. Cependant, ce faible gain, cliniquement contestable, et la faiblesse en terme de qualité et de puissance des meilleures études retenues ne permettent pas de proposer de recommandations fortes sur le sujet.

Mots clés : antibiothérapie locale, minocycline, parodontite chronique

Paris, 17 décembre 2012

Les maladies parodontales sont des maladies inflammatoires d'origine infectieuse qui provoquent la destruction des tissus de soutien de la dent. Ces destructions sont liées à un déséquilibre entre un système immunitaire défaillant de l'hôte et

une flore bactérienne au potentiel pathogène. La réaction inflammatoire résultant de ce déséquilibre entraîne la formation de poches parodontales associées à une perte d'attache clinique. Ces poches deviennent dès lors un environnement propice au développement d'une flore bactérienne anaérobie plus ou moins difficile d'accès selon les techniques d'élimination de la plaque bactérienne (1).

De nombreuses espèces bactériennes, telles qu'*Aggregatibacter actino-*

mycetemcomitans (A.a.), *Porphyromonas gingivalis* (P.g.), *Tannerella forsythia* (T.f.) ou *Prevotella intermedia* (P.i.) ont été isolées et associées à la destruction parodontale (2)(3)(4)(5) (6)(7). Ces bactéries ont la capacité de provoquer des destructions tissulaires, indirectement en modulant les réponses immunitaires et inflammatoires de l'hôte, mais aussi directement en libérant des enzymes et des toxines (2)(8)(9).

Le plan de traitement actuellement admis

Conflit d'intérêt et subvention

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Aucune subvention n'a été reçue pour cet article.

propose de réaliser dans un premier temps une élimination du biofilm bactérien dentaire et de l'ensemble des facteurs de rétention de ce biofilm (moyens d'hygiène orale (10)(11) et moyens professionnels non chirurgicaux de débridement (12)) puis, 2 à 6 mois plus tard, de réévaluer la situation pour déterminer la nécessité d'intervenir chirurgicalement (13)(14). Une fois la maladie stabilisée, des contrôles réguliers permettent d'assurer une maintenance limitant le risque de récurrences (15).

En plus des moyens mécaniques d'assainissement, des moyens chimiques existent tels que les antiseptiques et les antibiotiques. Un grand nombre de travaux ont pu montrer l'intérêt des antiseptiques oraux et des antibiotiques par voie systémique dans le traitement des parodontites (16)(17)(18).

Dans la mesure où la charge bactérienne se concentre au sein de la poche parodontale, des systèmes à libération locale d'antibiotiques ont été développés pour être mis en contact directement avec ces bactéries. Les études disponibles pour ces systèmes sont plus rares et leurs résultats hétérogènes.

Nous nous proposons d'évaluer l'efficacité de la seule molécule disponible en France en application locale en parodontologie, à savoir la minocycline. Nous nous intéresserons donc aux études évaluant l'efficacité du gel Paroline 2 %®, déposé avec une A.M.M. et commercialisé par Sunstar France, et élargirons notre recherche à l'ensemble des travaux portant sur l'utilisation locale de la minocycline en parodontologie, incluant ainsi plusieurs études basées sur l'utilisation de l'Aréstin®, commercialisé en Amérique du Nord. La revue de littérature proposée ci-après est complétée par un travail de méta-analyse évaluant l'efficacité de la minocycline en action locale.

ANTIBIOTHÉRAPIE

L'objectif d'un traitement antibiotique est d'éliminer des bactéries ou de limiter leur multiplication afin de rendre leur concentration compatible avec la santé de l'hôte. L'infection parodontale revêt un caractè-

re singulier. Il ne se passe pas une infection au sens véritable du terme dans la mesure où ce n'est pas une pénétration au sein même des tissus parodontaux qui entraîne leur destruction, mais plutôt la proximité des bactéries et de leurs toxines qui, provoquant une réaction inflammatoire, entraîne destructions tissulaires et modifications du métabolisme osseux (1).

En conséquence, il est nécessaire que l'antimicrobien soit présent à une concentration suffisamment forte tant dans les tissus que dans la poche, donc dans le fluide gingival.

Spécificité du parodonte

Les paragraphes qui suivent illustrent comment, par ses caractéristiques anatomiques et physiologiques, le parodonte permet la colonisation par une flore bactérienne dont l'équilibre avec l'hôte se révèle précaire, comment il facilite la formation de biofilms bactériens et, enfin, comment il impacte l'action des antibiotiques sur ces bactéries.

Biofilm

Lorsque leur environnement le permet, les bactéries s'organisent en biofilm. Le parodonte ne déroge pas à la règle. Ainsi, l'organisation sous forme de biofilms des bactéries buccales est observée au niveau des surfaces dentaires et gingivales (19), (20)(21). Cependant, le biofilm bactérien adhérent à une surface amélaire ou dentinaire présente une spécificité majeure : il s'organise sur une surface qui ne se renouvelle pas par desquamation comme un épithélium (22).

Dans ce contexte, il est intéressant de s'interroger sur les moyens habituelle-

ment utilisés pour sélectionner une molécule antibiotique. Les posologies des antibiotiques sont établies afin d'atteindre des concentrations suffisamment efficaces et pérennes pour réduire la charge bactérienne (Concentration Minimale Inhibitrice, CMI) tout en limitant la toxicité vis-à-vis de l'hôte. Le tableau 1 montre que la concentration d'un antibiotique varie selon son milieu. Ainsi, pour une dose administrée de 500 mg d'amoxicilline, la concentration maximale observée dans le sérum est nettement supérieure à celle observée dans le fluide gingival. Le rapport peut s'inverser pour d'autres molécules, comme la doxycycline.

Lorsque ces résultats sont mis en relation avec les concentrations minimales en mesure d'inhiber la multiplication de 90 % (CMI₉₀) d'*Actinomyces comitans* ou de *Porphyromonas gingivalis*, il en ressort que les concentrations des antibiotiques les plus fréquemment utilisées sont largement suffisantes (tableau 1). Il paraît néanmoins important de souligner que le comportement de ces bactéries vis-à-vis des antibiotiques diffère selon qu'elles sont ou non organisées en biofilm. Ainsi, une étude de Takahashi et coll. (26) montre que l'utilisation d'érythromycine, de tétracycline ou de minocycline, à des dosages habituellement observés dans le fluide gingival, sur des biofilms d'*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* à différents stades de maturation, conduit à des résultats opposés. Ainsi un biofilm d'*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* précoce sera-t-il inhibé, tandis qu'un biofilm similaire considéré comme mature (en culture depuis 24 heures) verra sa formation augmentée.

Plusieurs études semblables montrent ainsi que la concentration minimale inhi-

Tableau 1 - Caractéristiques des agents antimicrobiens utilisés dans le traitement de la maladie parodontale, administration per os (23)(24)(25)

| Antibiotique | Dose (mg) | Concentration sérum (µg/ml) | Concentration fluide gingival (µg/ml) |
|---------------|-----------|-----------------------------|---------------------------------------|
| Amoxicilline | 500 | 8 | 3-4 |
| Clindamycine | 150 | 2-3 | 1-2 |
| Doxycycline | 200 | 2-3 | 2-8 |
| Métronidazole | 500 | 6-12 | 8-10 |
| Minocycline | 200 | ND | 5,97 |
| Pénicilline | 500 | 3 | ND |
| Tétracycline | 500 | 3-4 | 5-12 |

Tableau 2 - Débit et volume du fluide salivaire en fonction du stade de la maladie parodontale (34)

| Situation clinique du sillon ou de la poche | Débit | Volume | Renouvellement |
|---|------------|----------|----------------|
| Parodontite sain | 5,24 µl/h | 0,160 µL | 33 fois/h |
| Gingivite | 19,50 µl/h | 0,087 µL | 224 fois/h |
| Parodontite modérée | 20,00 µl/h | 0,400 µL | 50 fois/h |
| Parodontite avancée | 44,00 µl/h | 1,500 µL | 29 fois/h |

bitrice d'un antibiotique est de 50 à 210 000 fois supérieure pour un biofilm expérimental que pour des bactéries planctoniques (27)(28)(29)(30)(31)(32)(33).

Ces travaux soulignent l'intérêt de désorganiser mécaniquement le biofilm avant l'administration d'un antibiotique et, dans le cadre de l'antibiothérapie locale, ils impliquent que la molécule antibiotique persiste à un niveau supérieur à la CMI des bactéries impliquées.

Fluide gingival

Goodson, dans une revue de littérature, décrit le débit du fluide salivaire selon les conditions parodontales (34). Il montre que, dans le cas d'une parodontite avancée, caractérisée par la présence de poches de 6 à 9 mm de profondeur au sondage, une perte osseuse de 35 à 65 % et un indice gingival de 2, un renouvellement complet du fluide salivaire a lieu 29 fois par heure (tableau 2).

Ces constatations ne modifient sans doute pas l'efficacité de l'antibiothérapie par voie systémique. En revanche, elles impactent clairement le projet d'une antibiothérapie par voie locale. Il apparaît qu'un antibiotique injecté sans autre artifice dans une poche parodontale n'y persisterait pas plus de 2 minutes. D'autres travaux confirment cette tendance en estimant que la demi-vie d'un agent pharmaceutique dans une poche parodontale est d'environ 1 min (35)(36). Enfin, ces observations ont été régulièrement confirmées par les faibles ou les absences de résultats des études s'intéressant à l'efficacité des irrigations sous-gingivales d'antiseptiques (37)(38)(39).

Il en résulte que le système permettant d'appliquer l'antibiotique localement doit être à même de persister dans la poche parodontale, en résistant au flux du fluide gingival.

Modes de distribution

Il est habituel de traiter une infection par l'administration d'antibiotique par voie systémique, et plus particulièrement par voie orale. Pour certaines pathologies, des applications locales d'antibiotiques sont également proposées.

Le traitement antibiotique des parodontites peut emprunter ces deux voies. Les caractéristiques de chacune sont résumées dans le tableau 3, tandis que le tableau 4 expose les avantages et inconvénients de l'antibiothérapie locale.

D'autres voies, telles que les injections intramusculaires ou intraveineuses, sont réservées aux cas extrêmes pour lesquels la voie *per os* n'est pas envisageable.

L'antibiothérapie locale permet d'éviter de deux aspects délicats de la voie *per os*. D'une part, elle offre la possibilité de s'af-

franchir de la compliance du patient. En effet, le non-respect de la prescription en dose et en fréquence peut entraîner la sélection de mutants résistants. D'autre part, l'absence d'effets indésirables généraux en est aussi un aspect bénéfique.

Systèmes à libération locale d'antibiotique en parodontologie

Deux classifications ont été développées pour distinguer les systèmes à libération locale d'antibiotique. La première, basée sur des critères chimiques, est utilisée pour le choix des vecteurs, tandis que la seconde, basée sur la cinétique de libération du principe actif, participe à la validation clinique de la spécialité pharmaceutique.

Classification chimique

Schwach-Abdellaoui et co-auteurs ont proposé de classer les systèmes à libération locale d'antibiotique en trois catégories (41) :

- libération contrôlée par le solvant grâce à une matrice composée de macromolécules perméables aux principes actifs dissous après hydratation en milieu

Tableau 3 - Comparaison des deux modes d'administration d'un antibiotique (22)(40)

| | Voie d'administration systémique | Voie d'administration locale |
|----------------------------------|---|--|
| Distribution | Large | Portée effective étroite |
| Concentration | Variable selon le compartiment du corps | Dose élevée au niveau du site traité, faible ailleurs |
| Action thérapeutique | Peut mieux atteindre les microorganismes largement disséminés | Peut mieux agir sur le biofilm localement |
| Inconvénients majeurs | Effets secondaires systémiques | Réinfection par les sites non traités Résistance transitoire |
| Limites cliniques | Compliance des patients | Ne traite qu'une infection localisée |
| Difficultés diagnostiques | Identification des pathogènes et choix de l'antibiotique | Mode de distribution des lésions et des pathogènes, identification des sites à traiter |

Tableau 4 - Avantages et inconvénients des antibiotiques locaux (41)

| Avantages | Inconvénients |
|--|--|
| Maintient la concentration de l'antibiotique au niveau thérapeutique souhaité | Manque possible de biocompatibilité du vecteur |
| Réduction des effets indésirables | Dégradation du vecteur |
| Protection face à la dégradation des antibiotiques ayant des demi-vies courtes | Douleur |
| Amélioration de la compliance du patient | Temps passé/nombre de séance |

Heller G.

aqueux ;

- libération contrôlée par le système réservoir par l'intermédiaire d'un principe actif qui diffuse à travers une membrane polymérique depuis un réservoir ;
- libération contrôlée chimiquement avec une libération du principe actif qui se fait par dégradation des liaisons chimiques composant le polymère vecteur.

Le polymère vecteur peut être synthétique (poly [ortho-ester]), semi-synthétique (dérivé de cellulose) ou bien encore d'origine naturelle (cellulose).

Classification cinétique

Principe de pharmacocinétique

Pour permettre une efficacité optimale d'un antibiotique, il faut adapter son administration à sa cinétique. Dans le cas de l'antibiothérapie locale en parodontologie, il s'agit de connaître sa concentration au sein de la poche en fonction du temps et ceci par rapport à la CMI des bactéries ciblées.

Les paramètres à considérer sont les suivants (voir aussi figure 1) :

- le C_{max} ou pic sérique. Il s'agit de la concentration maximale d'antibiotique obtenue dans le sérum. Ce paramètre est particulièrement important pour les antibiotiques bactéricides, dont l'activité croît avec la concentration ;
- l'AUC ou aire sous la courbe. Cette aire offre une mesure de la quantité d'antibiotique au niveau du site mesuré et durant la période d'intérêt ;
- le temps d'exposition ($t > CMI$). Il correspond à la durée nécessaire au renouvellement de la solution antibiotique afin que la concentration en antibiotique reste supérieure à la CMI.

Modes de libération de l'antibiotique

Les modes de libération des agents antibactériens sous-gingivaux ont fait l'objet de modélisation. La figure 2 reprend les courbes décrivant la persistance d'agents antimicrobiens dans la poche parodontale (33).

Un produit dont la concentration diminue immédiatement et rapidement dans le temps est défini comme un produit d'irri-

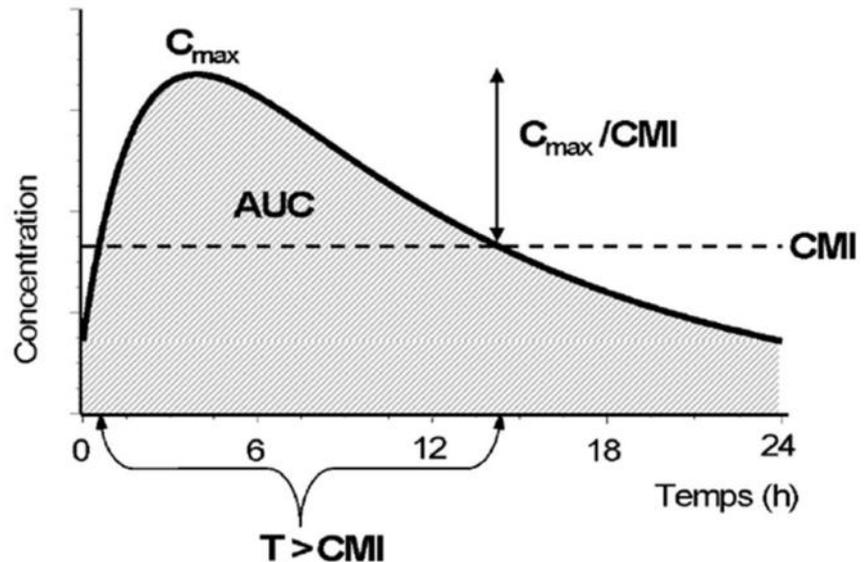


Figure 1 - Courbe pharmacocinétique théorique rapportant la concentration d'un antibiotique circulant dans le temps (42)

Légende : C_{max} = Concentration maximale, CMI = Concentration minimale inhibitrice, AUC = Area under the curve (aire sous la courbe).

gation. Lorsque la concentration du produit d'intérêt diminue plus lentement, il s'agit d'une libération soutenue. Enfin, quand cette concentration se stabilise durant une période prolongée, le système est à libération contrôlée.

La minocycline

Description

La minocycline est une molécule antibiotique dérivée des tétracyclines. Les tétracyclines sont utilisées en odon-

tostomatologie depuis 1940. Leur action perturbe la synthèse protéique lors de l'étape de traduction des acides ribonucléiques messagers bactériens en protéines (43).

La minocycline est un dérivé semi-synthétique, mis au point en 1972. Sa formule chimique, 7-diméthylamino-6-diméthyle-6-deoxytétracycline, lui confère une plus grande absorption, une demi-vie plus longue et une plus grande liposolubilité par rapport aux tétracyclines antérieures (44)

Concentration sous gingivale

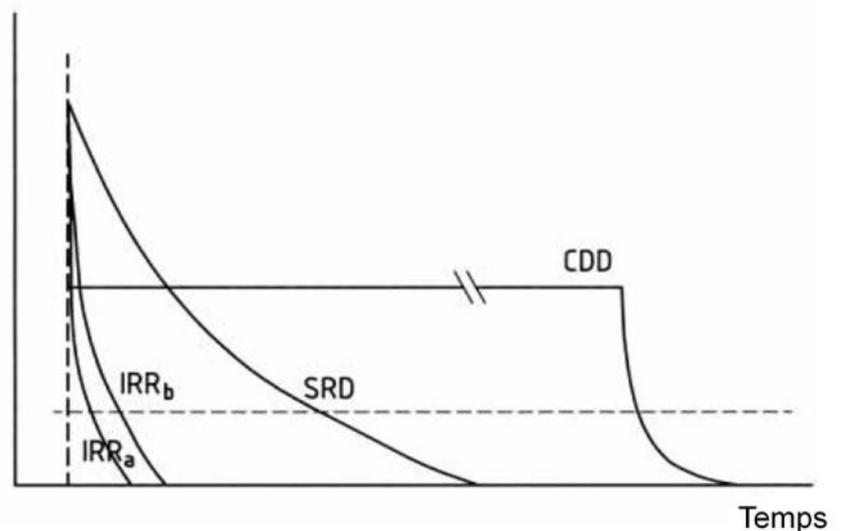


Figure 2 - Concentration de différents agents antibactériens sous-gingivaux (33)

Légende : IRRa = irrigation sans substantivité, IRRb = irrigation avec substantivité, SRD = Sustained Release drug delivery (système à libération soutenue) et CDD = controlled drug delivery (système à

Tableau 5 – Concentrations minimales inhibitrices de minocycline pour plusieurs organismes oraux (24)

| Microorganismes (nombre souches testées) | CMI ₅₀ (µg/mL) | CMI ₉₀ (µg/mL) |
|---|---------------------------|---------------------------|
| <i>A. actinomycetemcomitans</i> (non précisé) | | 1-3 |
| <i>F. nucleatum</i> et <i>F. necrophorum</i> (153) | 0,12 | 1 |
| <i>Parvimonas micra</i> (100) | ≤ 0,03 | 0,5 |
| <i>P. gingivalis</i> (44) et <i>P. endodontalis</i> (4) | 0,12 | 2 |
| <i>P. intermedia</i> et <i>P. nigrescens</i> (132) | 0,06 | 4 |

Modes d'action

Les modes d'action de la minocycline sont en partie les mêmes que ceux de la tétracycline :

- activité bactériostatique par inhibition de la synthèse prothétique en se fixant sur la sous-unité 30S des ribosomes bactériens. La minocycline pénètre dans la bactérie en traversant une ou plusieurs membranes, passivement dans les porines de la paroi des bactéries à Gram négatif et par un système de transport actif à travers la membrane cytoplasmique (43) ;
- activité protéolytique par ses propriétés anticollagéniques vis-à-vis des enzymes bactériennes (45)(46) ;
- adhésion favorisée des fibroblastes aux surfaces radiculaires conditionnées par de la minocycline (47) ;
- substantivité sur la dentine. L'irrigation de poches parodontales par des solutions de tétracyclines a montré une demi-vie 250 à 700 fois plus longue que pour des substances n'ayant aucune substantivité (48)(49)(50)(51).

Spectre bactérien

La minocycline propose un spectre large avec une activité étendue autant sur les bactéries à Gram positif que les bactéries à Gram négatif (Tableau 5) (24)(44)(52). L'action de la minocycline est supérieure aux pénicillines face aux bactéries produisant des β-lactamases (43).

Sélection de mutants résistants

Plusieurs travaux ont montré que l'incubation de parodontopathogènes en présence de minocycline en concentrations inférieures à leurs CMI respectives favorisait l'émergence de mutants résistants

(53)(54).

Cette augmentation de mutants résistants est aussi bien observée lorsque la minocycline est administrée par voie locale que par voie *per os*. Il apparaît cependant que cette augmentation soit transitoire, la proportion de mutants résistants retrouvant sa valeur initiale 3 mois après le traitement (55).

Systèmes commercialisés proposant une libération contrôlée de minocycline

Il existe deux spécialités pharmaceutiques proposant une libération contrôlée de minocycline. Il s'agit du Parocline® en Asie et en Europe et de l'Arestin® aux États-Unis.

Parocline®

Composition

Le Parocline® est un gel contenant de la minocycline à 2 %. Il est disponible sous un conditionnement unique de 3 seringues de 25 mg chacune.

Ce gel est composé de 10 mg de minocycline micro-encapsulée grâce à un polymère d'acrylate et de méthacrylate, l'Eu-dragit® et de l'hydroxyéthylcellulose. Le Parocline® est ainsi un dispositif à libération contrôlée chimiquement.

Développement du Parocline®

Le Parocline® a été mis au point au Japon à la fin des années 80.

L'équipe japonaise a tout d'abord sélectionné cet antibiotique en comparant l'activité de dix agents antimicrobiens vis-à-vis de six bactéries parodontopathogènes en évaluant leurs concentrations minimales inhibitrices. Les agents antimicrobiens

étaient entre autres : la minocycline, la tétracycline, la pénicilline G, le cefmézazole, la clindamycine, le métronidazole et la chlorhexidine. Les six bactéries soumises à l'action des antibiotiques étaient *P. gingivalis*, *P. melaninogenicus*, *F. nucleatum*, *E. corrodens*, *A. actinomycetemcomitans* et plusieurs espèces de *Campylobacter*. La minocycline était alors l'antibiotique qui avait montré l'activité antimicrobienne la plus forte avec l'une des concentrations les plus faibles soit 1 µg/mL (56).

Le développement se poursuit alors avec la détermination des paramètres d'administration du médicament.

Tout d'abord, la concentration en principe actif a été déterminée de la façon suivante. Vingt-deux patients atteints de parodontite chronique ont reçu de façon randomisée une pâte placebo ou bien une pâte contenant de la minocycline en concentration croissante (0, 1 % et 3 %) en injection dans les poches parodontales. L'évaluation microbienne a été réalisée à 2 et 7 jours. Seule la concentration à 3 % a permis une réduction significative des microorganismes observés.

Durant la même expérience, douze patients ont été recrutés pour déterminer la durée et la fréquence d'application, en comparant l'effet d'un placebo à celui de la minocycline à 3 % appliqués tous les deux jours pendant deux semaines. L'analyse microbienne révélait une diminution significative de la charge bactérienne globale deux semaines après la fin du traitement sans amélioration des paramètres cliniques. En raison de cette dernière observation, les auteurs ne purent valider la séquence clinique choisie (57).

Jusqu'alors la minocycline étant conditionnée dans une pâte hydrosoluble. Dans une étude pilote, les auteurs ont voulu évaluer un nouveau type de pâte, qui a été mise au point pour avoir un effet de libé-



Figure 3 – Parocline®

ration contrôlée dans la poche parodontale. Sur un groupe de six patients, trois ont reçu de la minocycline à 3 % dans toutes les poches sans traitement par détartrage et surfaçage radiculaire préalable (DSR), tandis que deux autres ont reçu de la minocycline à 3 % ou de la pâte placebo après DSR et le troisième un DSR seul.

Le groupe de trois patients n'ayant reçu que la minocycline, sans DSR préalable, présente une diminution significative de la densité en microorganismes et en nombre de microorganismes motiles par rapport au début de l'expérience et également par rapport aux patients ayant reçu le gel hydrosoluble dans les études précédentes.

Pour les trois autres patients, après avoir reçu un traitement par DSR deux semaines avant l'application du gel, les observations microbiologiques indiquent une diminution significative de la densité de la plaque sous-gingivale sans changement quant à la population des microorganismes motiles. Une semaine après l'application du gel, tant la densité de plaque que la présence de germes motiles ont diminué de façon significative. Une semaine plus tard, on retrouve des quantités de plaque dentaire équivalentes à avant l'application, mais pas autant qu'avant les détartrages et surfaçages initiaux.

Les auteurs, à ce stade, en concluent que la minocycline disposée grâce à un dispositif de libération contrôlée amélioré par rapport à leur pâte hydrosoluble initiale a un effet bénéfique au niveau de la poche parodontale. Les auteurs évoquent également le bénéfice des détartrages et surfaçages dans la procédure d'application de leur produit (58).

À ce stade, les concepteurs ont donc obtenu une forme de gel qui semble efficace. Il leur restait à affiner la concentration de la minocycline et à déterminer la séquence d'application.

Dans une étude suivante, les auteurs déterminent la concentration optimale en minocycline dans le gel lors d'une étude clinique randomisée en double aveugle et en bouche divisée. Ils assignent de façon aléatoire à 72 poches parodontales de plus de 4 mm de profondeur des concentrations de minocycline de 1 %, 2 %, 3 %

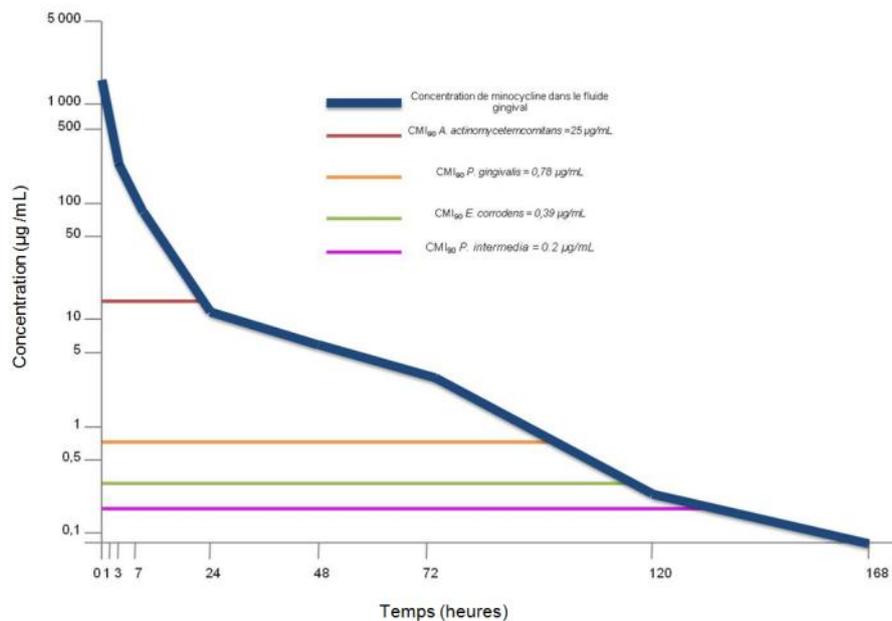


Figure 4 - Concentration de minocycline dans le temps au sein des poches parodontales et par rapport au CMI90 de certaines bactéries

ou bien un placebo.

Ils évaluent alors les effets sur les plans microbiologique et clinique après une seule application et au bout de 2, 7 et 14 jours. Ils observent que le groupe à 2 % présente une diminution significative des quantités bactériennes jusqu'à 14 jours. Néanmoins, ils constatent également qu'au bout de 14 jours, les paramètres cliniques ne présentent pas de changement par rapport au groupe placebo.

Ils en déduisent, malgré cette dernière observation, que le gel doit contenir une concentration de 2 % de minocycline avec une fréquence d'administration qui ne doit pas être inférieure à 14 jours (59).

La concentration de minocycline est ré-évaluée dans une étude suivante qui sera détaillée dans le chapitre traitant de la cinétique. Cette étude ne traite que de la concentration de produit sans aborder l'évolution des paramètres cliniques et donc de l'amélioration de la santé parodontale qui semblait s'opérer d'après l'étude précédente (60).

Pour compléter la connaissance de l'effet de ce produit local, l'équipe met en place une étude comparant l'activité de la minocycline en application locale par rapport à celle observée après une prise par voie orale. Quarante-cinq patients suivis pour une parodontite chronique reçoivent de façon aléatoire de la minocycline *per os* ou bien sous forme de gel ou bien

un placebo local. Les auteurs profitent de cette expérience pour diviser le groupe recevant la minocycline par voie locale en deux sous-groupes, le premier recevant le produit une fois toutes les semaines et le deuxième seulement une fois toutes les deux semaines, ceci pendant quatre semaines. Les résultats permettent aux auteurs de conclure que le produit mis en place une fois par semaine est plus efficace qu'une fois toutes les deux semaines. Ensuite, par rapport à la voie *per os*, le principal bénéfice observé réside dans l'absence d'effet secondaire pour le gel (61).

Enfin, une étude clinique en double aveugle permet de confirmer l'ensemble des paramètres déjà établis. Cette étude compare en bouche divisée l'action de la minocycline à 2 % par rapport à un placebo au niveau de 124 dents ayant des poches de plus de 4 mm de profondeur. Les applications ont lieu à t_0 puis à 1, 2 et 3 semaines. Elle confirme l'amélioration des paramètres cliniques et bactériologiques à 4 et 7 semaines chez les patients ayant reçu le gel. Il apparaît également, à l'issue de cette étude, que le gel doit être administré en douceur, pour éviter des sensibilités au niveau du site de l'injection (62).

Cinétique

En 1987, le laboratoire qui met au point



Figure 5 - Seringue et ampoule d'Arestin®

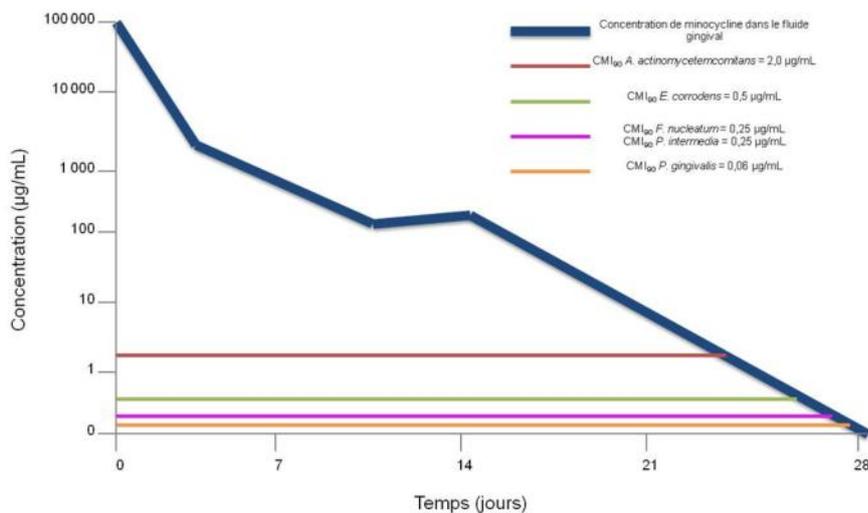


Figure 6 - Suivi dans le temps de la concentration de minocycline au niveau du fluide gingival après injection d'Arestin®

le Parocline® publie une étude clinique évaluant la concentration de minocycline dans le temps pour des poches parodontales d'au moins 4 mm de profondeur au sondage avec un échantillon de 20 patients (60).

Des sujets atteints de parodontite chronique avec des poches de profondeur supérieure à 4 mm sont traités par application de minocycline dans les poches. Des prélèvements de fluide gingival sont réalisés à 1, 3, 7, 24, 48, 72, 120 et 168 heures.

La concentration en minocycline diminue rapidement durant les 7 premières heures et se poursuit avec une pente beaucoup plus faible (figure 4). Cette concentration en minocycline reste supérieure à la CMI₉₀ de certaines bactéries, comme *P. gingivalis* (tableau 5), jusqu'à la centième heure, ce qui correspond au début du cinquième jour.

Arestin®

Composition

L'Arestin® est également un gel contenant du chlorhydrate de minocycline, encapsulé dans un polymère biorésorbable, le polyglycolide-co-lactide ou PGLA. Chaque seringue contient 1 mg de minocycline.

L'Arestin® est décrit pour la première fois en 1992 (63). Il est présenté sans nom commercial. L'article publié alors propose la synthèse d'une présentation orale lors d'un congrès scientifique. En 1994, une

étude clinique longitudinale observe une amélioration de la profondeur des poches un mois après l'application d'Arestin®. Cependant, à 6 mois postopératoires (sans maintenance), les poches récidivent pour recouvrer leurs valeurs avant traitement (64).

Puis en 2001, Williams et co-auteurs publient une étude suivie sur 9 mois incluant 748 patients. Cette étude compare l'amélioration des profondeurs de poches de trois groupes : un groupe témoin avec DSR simple, un groupe placebo avec DSR + placebo et un groupe test avec DSR + Arestin®, l'Arestin® étant délivré à t₀, puis à 3 et 6 mois. Au bout de 9 mois, les profondeurs de poche s'améliorent en particulier pour les poches très profondes (initialement supérieures à 6 mm) (65).

Cinétique

Une étude, publiée en 2000, propose de suivre la concentration de minocycline dans le sulcus et dans le sérum après application d'Arestin® (66). Dix-huit patients reçoivent un DSR complet avant l'application de la minocycline. Les prélèvements sont réalisés à 30 minutes, puis à 1, 2, 3, 6, 9, 18 et 24 heures et à 2, 3, 7 et 14 jours.

Les résultats indiquent une concentration dans le sérum très faible, 4 à 5 fois moins importante que lors d'une prise orale d'antibiotique. En revanche la minocycli-

ne persiste dans le sulcus au-delà de 14 jours. Ce dispositif, alors en phase d'essai, semble permettre une libération contrôlée et continue de la minocycline (figure 6).

Limites des études disponibles

Il est important de souligner qu'aucune autre publication ne vient confirmer ou infirmer ces résultats pharmacocinétiques, qu'il s'agisse du Parocline® ou de l'Arestin®. De surcroît, les études publiées pour décrire le développement de Parocline® sont exclusivement en langue japonaise.

Par ailleurs, seules deux études proposent la même séquence d'administration pour le Parocline® (59)(62). De façon surprenante, sans qu'aucune étude contradictoire n'ait été publiée, le Parocline® est commercialisé avec un mode d'administration différent.

Pour l'Arestin®, aucune publication n'est disponible pour décrire son développement.

Les études cliniques réalisées par la suite se basent le plus souvent sur les notices des laboratoires pour élaborer leurs protocoles cliniques. Ainsi, le Parocline® est-il injecté dans les poches parodontales à t₀, puis à 2 et 4 semaines, tandis que l'Arestin® est appliqué une seule fois.

Peu d'essais cliniques randomisés, en double aveugle, contre placebo sont dis-

¹ L'ensemble du travail de méta-analyse a été relu et corrigé par le Dr Pascal CREPEY, Enseignant Chercheur à l'École des Hautes Études de Santé Publique.

ponibles. Sur cette base, Bonito et co-auteurs publient en 2004 une revue de la littérature et une méta-analyse portant sur l'efficacité du Parocline® et de l'Arestin® (67). La méta-analyse qui suit propose une mise à jour de ces données selon la méthode élaborée par la Cochrane Collaboration.

MÉTA-ANALYSE¹

Contexte

Les spécialités pharmaceutiques délivrant de la minocycline localement ont des propriétés chimiques et cinétiques qui pourraient profiter au traitement des parodontites chroniques.

Pour établir le service rendu de ce type de dispositif, nous nous proposons de confronter les études cliniques disponibles dans la littérature internationale à une analyse claire et précise.

Nous avons pris comme méthodologie d'évaluation celle utilisée par la Cochrane Collaboration pour la réalisation de leurs revues de littérature et de leurs méta-analyses.

La question posée est la suivante : existe-t-il une amélioration de la santé parodontale grâce à l'application locale de minocycline associée au détartrage et au surfaçage radiculaire (DSR) par rapport au DSR seul dans le traitement des parodontites chroniques ?

Objectifs

Nous souhaitons tester l'hypothèse nulle qu'il n'y a pas de différence quant à l'amélioration clinique entre le DSR avec placebo par rapport à la thérapie associant le DSR à l'application locale de minocycline dans le traitement des parodontites chroniques.

Méthode

Critères pour envisager les études à inclure pour la méta-analyse

Type d'études

Nous cherchons à obtenir une signification clinique de l'effet de la molécule minocycline. Nous avons donc fait le choix de retenir les essais cliniques randomisés avec placebo proposant au moins 3 mois de suivi.

Tableau 6 - Méthodologie de recherche dans les bases de données électroniques

| Microorganismes (nombre souches testées) | CMI ₅₀ (µg/mL) | CMI ₉₀ (µg/mL) |
|---|---------------------------|---------------------------|
| <i>A. actinomycetemcomitans</i> (non précisé) | | 1-3 |
| <i>F. nucleatum</i> et <i>F. necrophorum</i> (153) | 0,12 | 1 |
| <i>Parvimonas micra</i> (100) | ≤ 0,03 | 0,5 |
| <i>P. gingivalis</i> (44) et <i>P. endodontalis</i> (4) | 0,12 | 2 |
| <i>P. intermedia</i> et <i>P. nigrescens</i> (132) | 0,06 | 4 |

Type de participants

Les participants des études sélectionnées doivent être des adultes chez qui l'on a diagnostiqué une parodontite chronique (basée sur la classification internationale des maladies parodontales (68)) non traitée.

Les parodontites agressives, les patients présentant des états de santé particuliers et les groupes de population ciblés ont été exclus.

Type d'interventions

Les produits (Parocline® et Arestin®) dont nous souhaitons évaluer les effets sont différents sur le plan de leur posologie et de leur procédure d'administration. La détermination du moment auquel les effets des produits devront être comparés revêt donc un aspect extrêmement important. L'analyse des protocoles permettra de déterminer ce meilleur moment et, ainsi, obtenir des résultats à différents stades du traitement.

Évaluation des résultats

Les résultats cliniques détermineront les variations de la profondeur de poche au sondage et les variations du niveau d'attache clinique.

Méthodologie de recherche pour l'identification des études

Pour établir une revue exhaustive de la littérature concernant le sujet, nous avons interrogé des bases de données électroniques et effectué des recherches manuelles.

Recherche électronique

L'association des mots clés suivants a été utilisée : « minocycline » et « périodontitis » dans les bases de données suivantes :

- MEDLINE ;

- CENTRAL : The Cochrane Oral Health Group's Trials Register ;

- EMBASE.

La date de recherche la plus récente est le 1^{er} septembre 2011.

Les étapes de recherche sont résumées dans le tableau 6.

Recherche dans les autres sources

Il faut ajouter quatre études trouvées par une recherche verticale en consultant les bibliographies des études sélectionnées auparavant.

Collection des données et analyse

Sélection des études

Les références des études ont été enregistrées dans la base de données Zotero®, puis les résumés ont été lus.

Les études qui paraissaient évocatrices ont été obtenues en version complète pour étudier si elles comportaient les critères d'inclusion suffisants.

Les études ainsi sélectionnées ont fait l'objet d'une lecture approfondie, pour s'assurer de leur validité et de l'existence de données importantes pour la méta-analyse.

Les études rejetées ont été classées dans un tableau Microsoft Excel dans lequel on retrouve les raisons de leur exclusion (tableau 14, en annexe).

Extraction des données

Les données ont été rentrées dans un tableau Microsoft Excel. Les données relevées ont été choisies grâce aux méthodes de la Cochrane Collaboration (69) et de la méthodologie employée par Bonito et co-auteurs dans la revue de littérature publiée en 2004 (67) pour l'agence pour la recherche et la qualité de la santé américaine et en 2005 publiée dans le *Journal of Periodontology* (70).

| Niveau de preuve scientifique des études | Force des recommandations (grade) |
|--|--|
| Niveau 1 : - Essais comparatifs randomisés de forte puissance - Méta-analyses d'essais comparatifs randomisés - Analyses de décision basée sur des études bien menées | A Preuve scientifique établie |
| Niveau 2 : - Essais comparatifs randomisés de faible puissance - Études comparatives non randomisées bien menées - Études de cohorte | B Présomption scientifique |
| Niveau 3 : - Études cas-témoin | C Faible niveau de preuve scientifique |
| Niveau 4 : - Études comparatives comportant des biais importants - Études rétrospectives - Séries de cas - Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale) | |

Tableau 7 - Niveaux de preuve des études (72)

Évaluation du risque de biais dans les études incluses

Les paramètres utilisés sont ceux de la Cochrane Collaboration et ceux utilisés par Bonito et co-auteurs (67) ; ils apparaissent dans le tableau reprenant les listes des études incluses (tableaux 11 et 12, en annexe).

Mesure de l'effet du traitement

Nous nous trouvons face à des études cliniques comparant les données d'un groupe contrôle face à celles d'un groupe test. Les résultats sont toujours exprimés dans la même unité, le millimètre. Ces données sont donc des données continues. Pour pouvoir comparer chaque résultat, nous utiliserons les différences de moyennes.

Données manquantes

Lors de l'analyse de la qualité des études, les données manquantes, comme les patients perdus de vue, ou les données statistiques manquantes sont évaluées lors de l'analyse des biais.

Par exemple, certaines moyennes sont définies grâce à la déviation standard et non grâce à l'intervalle de confiance à 95 %, comme le recommande le calculateur RevMan 5 (71). Nous avons utilisé les services d'un calculateur en ligne pour retrouver les valeurs statistiques manquantes.

Synthèse des données

Nous avons utilisé le logiciel RevMan 5 (71) et, en particulier, sa partie gestion statistique. Cette partie de logiciel se base sur la méthode de la variance générale inversée. Ceci nous permet d'obtenir l'expression de la différence des moyennes.

Résumé des conclusions des tableaux

Toujours dans l'objectif d'obtenir une réponse de qualité, nous utiliserons les études présentant le grade le plus élevé possible (tableau 7). En l'occurrence, il s'agira d'études cliniques randomisées.

Résultats

Description des études

Résultat de la recherche

Après recherche méthodique dans la littérature, nous avons obtenu 39 études. À la fin de l'évaluation, seules six études sont sélectionnées pour la méta-analyse. Le processus de sélection est décrit dans la figure 7.

Études incluses

Il s'agit de six essais cliniques randomisés avec placebo. Trois traitent de l'effet du Paroclone® (73)(74)(75) et trois traitent de l'Arestin® (65)(76)(77). Les articles sont parus

entre 1993 et 2008. Il s'agit à chaque fois d'études randomisées avec l'utilisation d'un placebo.

Les études analysant l'effet du Paroclone® ont été réalisées en Europe. Les études de van Steenberghe et co-auteurs 1993 (73) et 1999 (75) sont des études multicentriques et universitaires. L'étude de Graça et co-auteurs a été réalisée dans une université londonienne. Celles portant sur l'Arestin® ont été réalisées aux États-Unis par Williams et co-auteurs 2001 (65) et au Brésil par Cortelli et co-auteurs 2006 (76) et 2008 (77).

Les détails de ces études sont résumés dans les tableaux 10 et 11, en annexe.

Études exclues

Elles apparaissent dans le tableau 14 en annexe.

Figure 7 - Représentation du protocole de recherche bibliographique

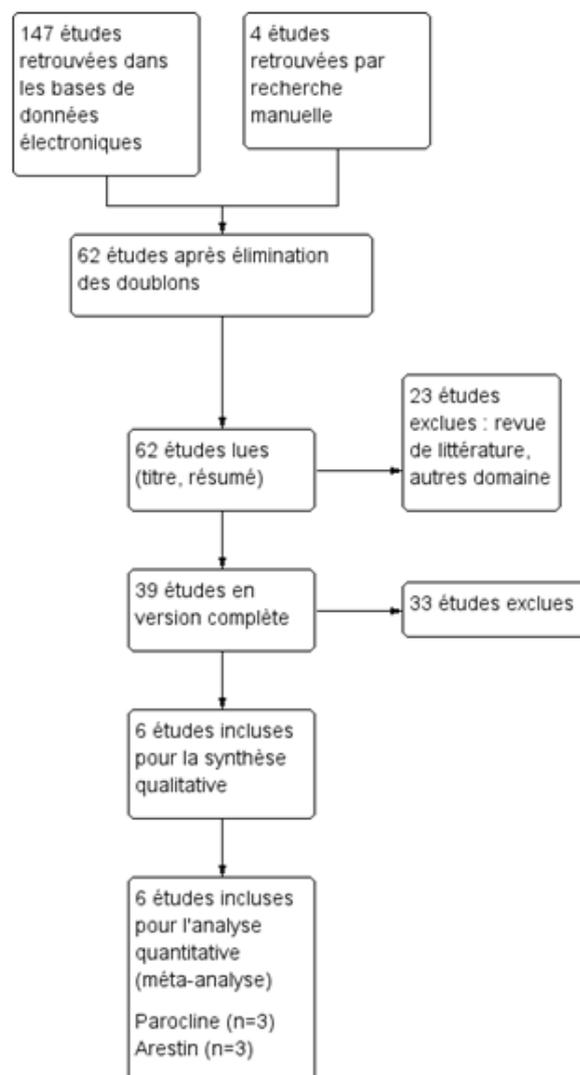


Tableau 8 - Synthèse du risque de biais pour chaque étude

| | Méthode de randomisation | Dissimulation de l'affectation | Mise en aveugle des participants et du personnel | Mise en aveugle de la mesure des résultats | Données des résultats incomplets |
|----------------------|--------------------------|--------------------------------|--|--|----------------------------------|
| Cortelli 2006 | + | + | + | + | + |
| Cortelli 2008 | + | + | + | + | + |
| Graca 1997 | ? | ? | + | + | + |
| van Steenberghe 1993 | + | + | + | + | + |
| van Steenberghe 1999 | + | + | + | + | + |
| Williams 2001 | + | ? | + | + | ? |

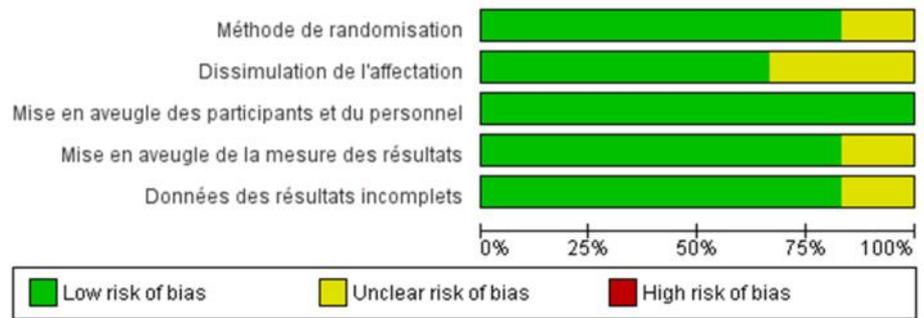


Figure 8 - Graphique des risques de biais

Risque de biais dans les études incluses

L'analyse du niveau de biais que propose la Cochrane Collaboration traite principalement des méthodes des études.

Répartition

Cinq études décrivent dans la partie méthode le fait que les sujets ont été affectés aux groupes tests et expérimentaux de façon aléatoire, sans décrire la méthode utilisée.

L'étude de Graça et co-auteurs (74) est réalisée en bouche divisée, mais les auteurs ne précisent pas comment ils ont choisi un côté ou l'autre de la bouche.

Mise en aveugle

Toutes les études sont réalisées en double aveugle.

Données incomplètes

Les études traitant de l'Arestin® ne mesurent pas le niveau de l'attache clinique mais seulement les variations des profondeurs de poches.

Dans notre analyse, certaines informations ne sont pas décrites et sont classées comme « *unclear risk of bias* ». Par exemple, dans l'étude de Graça et co-auteurs (74), il n'apparaît nulle part quelle a été leur méthode de randomisation alors

même qu'ils écrivent en avoir utilisé une. Les études sélectionnées présentent un risque globalement limité de biais méthodologique (tableau 8, figure 8 et, en annexe, tableaux 12 et 13). Cependant, sur le plan technique, certaines confusions nous sont apparues. Elles sont rapportées dans les paragraphes suivants.

Autres sources de biais

D'autres éléments rendent les études hétérogènes. Ces éléments, qui peuvent altérer la comparaison, concernent aussi bien la sélection des patients que les protocoles suivis.

Hétérogénéité au niveau des participants

Le critère de sélection dans toutes les études a été de choisir des patients présentant une parodontite chronique modérée à sévère. La définition de la sévérité de la maladie est sujette à différentes interprétations.

Les études européennes précisent des critères (73)(74)(75) :

- cliniques : les patients doivent présenter au moins une poche par quadrant dont la profondeur au sondage est supérieure à 4 mm et la perte d'attache supérieure à 3 mm ;
- radiologiques : des signes évidents de perte osseuse.

Les études américaines sont moins précises. Pour Williams et co-auteurs, au moins quatre dents doivent présenter des profondeurs de poche comprises entre 6 et 9 mm (65). Pour Cortelli et co-auteurs, les parodontites sont seulement décrites comme étant des parodontites avancées (76)(77).

Hétérogénéité dans le protocole

↳ **Type de thérapeutique initiale**

Le traitement initial pratiqué dans les groupes contrôle et test diffère selon les études.

Celui-ci est décrit en détail dans les études de van Steenberghe et co-auteurs (73)(75). Il s'agit de détartrages manuels au niveau de toutes les dents testées, avec des contraintes de temps de 3 minutes par dent et de 15 minutes par quadrant. Les études de Cortelli et co-auteurs sont beaucoup moins précises et ne rapportent que la réalisation de détartrages et surfaçages radiculaires sans autre précision (76)(77). Pour Williams et co-auteurs, il s'agit d'une thérapie *full mouth* sans autre précision (65).

↳ **Protocoles d'administration et de suivi**

Les divergences se retrouvent également sur le protocole d'administration et la récurrence des mesures dans le temps. Les protocoles des études sélectionnées sont décrits ci-après et résumés dans le tableau 9.

▫ **Études traitant du Paroclone®**

Nous pouvons séparer les études en deux groupes.

Van Steenberghe et co-auteurs en 1993 (73) et Graça et co-auteurs (74) procèdent de la même façon avec une administration du produit à t₀, 2 semaines et 1 mois. Les mesures finales sont réalisées à 3 mois. Le protocole de l'étude de van Steenberghe et co-auteurs en 1993 (73) ajoute une administration à la semaine 6.

Van Steenberghe et co-auteurs proposent en 1999 (75) un protocole avec une administration de minocycline à t₀, semaine 2, mois 1, 3, 6, 9 et 12. Ils relèvent les paramètres cliniques à chacune de ces séances puis au mois 15. Des séances de DSR sont

Tableau 9 - Schématisation des protocoles des études sélectionnées

| | | Gel 2 % | | | Microcapsule | | | | |
|---------|----------------|------------|----------------------|--------------|----------------------|----------|---------------|---------------|---------------|
| | | Parocline® | van Steenberghe 1993 | Graca 1997 | van Steenberghe 1999 | Arestin® | Williams 2001 | Cortelli 2006 | Cortelli 2008 |
| mois 0 | t ₀ | | Mesure / DSR | Mesure / DSR | Mesure / DSR | | Mesure / DSR | Mesure / DSR | Mesure / DSR |
| | semaine 2 | | | | | | | | |
| | semaine 4 | | Mesure | | Mesure | | | | |
| mois 1 | semaine 6 | | | Mesure | | | | | |
| mois 3 | semaine 12 | | Mesure | Mesure | Mesure | | Mesure | Mesure | Mesure |
| mois 6 | semaine 24 | | | | Mesure / DSR | | Mesure | Mesure | Mesure |
| mois 9 | semaine 36 | | | | Mesure | | Mesure | Mesure | Mesure |
| mois 12 | semaine 48 | | | | Mesure / DSR | | | Mesure | Mesure |
| mois 15 | semaine 60 | | | | Mesure | | | | |
| mois 24 | semaine 96 | | | | | | | Mesure | Mesure |

Légende : ■ = administration du produit selon le protocole du fabricant ; ■ = administration du produit dans le protocole de l'étude ; Mesure = mesure réalisée durant l'étude clinique ; ■ Mesure = mesure clinique utilisée lors de la méta-analyse ; DSR = détartrage et surfacage radiculaire ; — = fin de l'étude

couplées aux séances du mois 6 et 12. Il est à rappeler que le fabricant du Parocline® propose un protocole délivrant le produit à t₀, semaine 2 et semaine 4. Les auteurs ne précisent pas pourquoi ils administrent le produit aux mois 6, 9 et 12. Il nous apparaît alors que les meilleurs moments pour comparer les résultats se trouvent être les mois 3 et mois 6. Au mois 3, nous nous situons dans le cadre de la maintenance parodontale. La comparaison à 6 mois permet d'évaluer le comportement en fin de cicatrisation et l'éventuelle recolonisation bactérienne ;

la dernière injection ayant été faite trois mois auparavant.

▫ *Études traitant de l'Arestin®*

Pour l'Arestin®, l'analyse est un peu facilitée par le fait que pour les 6 premiers mois de chaque étude le protocole est le même en proposant une administration à t₀, à 3 et à 6 mois. Les études de Cortelli et co-auteurs ajoutent une injection à 9 mois (76)(77).

Des mesures sont faites lors des séances d'injection, puis à 9 mois pour les trois études sélectionnées et aux mois 12 et 24

pour Cortelli et co-auteurs (76) (77).

Le fabricant de l'Arestin® propose un protocole d'une seule injection, sans indiquer de renouvellement. Pour l'analyse quantitative, nous pourrions donc utiliser les données de la semaine 12 et du mois 9.

Effets de l'intervention

Dans les paragraphes suivants, nous allons décrire le résultat des méta-analyses. Ces résultats traitent de façon séparée, puis groupée, l'effet des deux produits délivrant la minocycline.

Études traitant de la minocycline sous forme de gel

Comme indiqué dans le tableau 9, il est possible de comparer les résultats à 3 mois.

Évolution de la profondeur de poche

Les résultats à 3 mois sont issus des trois études. La différence des moyennes est en faveur du traitement et, ceci, avec un gain statistiquement significatif de 0,22 mm (0,13-0,31) (p < 0,00001) (figure 9).

Les études de van Steenberghe et co-auteurs de 1993 et de 1999 permettent une analyse de l'effet de la minocycline en application locale sur les poches de profondeur au sondage supérieures ou égales à 7 mm (73)(75). Il en ressort que l'action de la minocycline dans les poches les plus profondes permet un gain moyen de 0,55 mm (0,33-0,78) par rapport à la thérapeutique conventionnelle (p < 0,00001) (figure 10).



Figure 9 - Profondeur de poche au sondage à trois mois après traitement DSR et minocycline locale en gel contre traitement DSR et placebo : méta-analyse

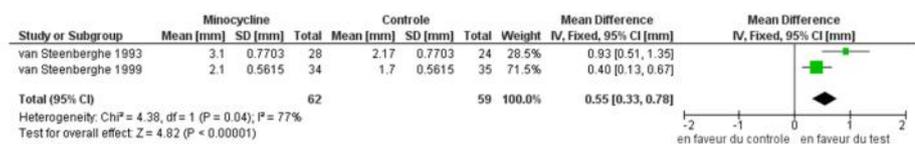


Figure 10 - Profondeur de poche au sondage à trois mois après traitement DSR et minocycline locale en gel contre traitement DSR et placebo dans les poches initialement supérieures ou égales à 7 mm : méta-analyse

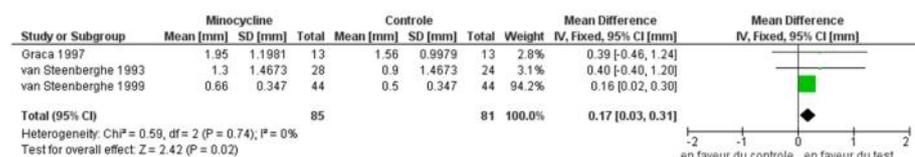


Figure 11 - Niveau d'attache clinique à trois mois après traitement DSR et minocycline locale en gel contre traitement DSR et placebo : méta-analyse

Évolution de l'attache clinique

Il n'est possible de comparer l'évolution de l'attache clinique que pour l'utilisation du Parocline® à 3 mois (figure 11).

La différence de gain d'attache clinique à 3 mois est de 0,17 mm (0,03-0,31). Cette différence n'atteint pas le seuil de significativité (p = 0,02).

Études traitant de la minocycline sous forme de microsphères

Pour les méta-analyses des études comparant l'effet de l'Arestin®, nous ne dispo-

sons pas des résultats chiffrés à 3 et à 6 mois pour l'étude de Williams et co-auteurs (65). Dans l'article, ces mesures n'apparaissent que sous forme de graphique et ne sont donc pas exploitables pour cette méta-analyse.

Les résultats des méta-analyses estimant les variations des profondeurs au sondage des poches parodontales aux mois 3 et 6 ne sont pas statistiquement significatifs (respectivement, $p = 0,16$ et $p = 0,12$) (figures 12 et 13).

À 9 mois, le gain en terme de profondeur au sondage est de 0,33 mm (0,25-0,40) ($p < 0,00001$) (figure 14). Il est rappelé ici que les protocoles de ces études proposant des résultats à 9 mois n'intègrent pas de maintenance parodontale.

Résultats combinés

Bien que le Parocline® et l'Arestin® ne soient pas identiques, ils contiennent tous les deux de la minocycline. En connaissance de cause, nous en avons compilé les effets quand cela était possible.

À 3 mois, le gain en terme de différence de profondeur de poche au sondage entre les deux traitements est de 0,22 mm (0,13-0,31) en faveur de la minocycline locale ($p < 0,00001$) (figure 15). À 6 mois postopératoires, ce gain atteint 0,59 mm (0,47-0,71) par rapport à la thérapeutique conventionnelle ($p < 0,0001$) (figure 16). Aucun des protocoles de ces études ne comporte de maintenance pendant ces 6 mois.

À 9 mois, le gain en profondeur de poche au sondage en faveur du traitement minocycline locale par rapport au traitement conventionnel n'est plus que de 0,30 mm (0,23-0,37) ($p < 0,0001$) (figure 17). À nouveau, l'absence de maintenance rapproche les situations cliniques à 9 mois aux situations initiales, avant traitement.

Discussion

Résumé des principaux résultats

Cette revue systématique de la littérature avait pour objectif de montrer une éventuelle preuve de la supériorité de l'application locale de minocycline associée au DSR par rapport au DSR seul avec

un recul d'au moins 3 mois.

Les résultats des méta-analyses indiquent que, dans toutes les situations et pour chaque produit, l'application améliore la profondeur de poches dans des proportions statistiquement significatives.

Les meilleures améliorations des paramètres cliniques apparaissent à 3 mois pour le Parocline®, le gain en profondeur de poche au sondage est de 0,22 mm (0,13-0,31) ($p < 0,00001$). Le gain en profondeur de poche au sondage est de 0,33 mm (0,25-0,40) ($p < 0,00001$) pour l'Arestin® à 9 mois. Le gain en profondeur de poche au sondage à 9 mois de l'Arestin® et du Parocline® cumulés est de 0,30 mm (0,23-0,37) ($p < 0,00001$).

Le traitement des poches profondes, dont la profondeur au sondage est supérieure ou égale à 7 mm, associant le DSR et la minocycline localement permet d'obtenir un gain en profondeur de sondage de 0,55 mm (0,33-0,78) par rapport à la thérapeutique conventionnelle ($p < 0,00001$).

Exhaustivité et applicabilité des preuves

Un certain nombre de paramètres vien-

ent perturber l'analyse.

Par exemple, le contrôle et l'enseignement des moyens individuels d'hygiène dentaire sont mal ou pas décrits. Il est également très rarement exposé à quel stade du traitement de la parodontite les patients se situent.

Le point le plus curieux est le fait que les équipes ne respectent pas les protocoles des fabricants qui, d'ailleurs, sont eux-mêmes basés sur des études expérimentales de faible puissance.

Qualité de la preuve

Les données obtenues lors de ces méta-analyses souffrent surtout de l'hétérogénéité des groupes sur lesquelles elles s'appuient. Les groupes de patients étudiés sont de trop faibles effectifs de façon générale et une étude déstabilise les résultats avec un effectif 5 à 6 fois plus important que chacune des autres études (Williams et co-auteurs (65)).

Autres revues et autres études

La revue de littérature et la méta-analyse de Bonito et co-auteurs (67) ont constitué le travail le plus proche de celui que nous avons entrepris ici. Il en ressort une amélioration du gain moyen de profondeur de poche au sondage de 0,49 mm

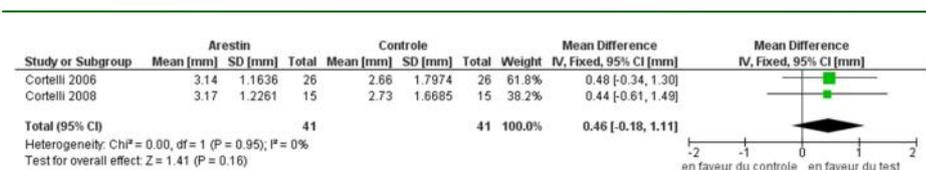


Figure 12 - Profondeur de poche au sondage à trois mois après traitement DSR et minocycline locale en microsphères contre traitement DSR et placebo : méta-analyse

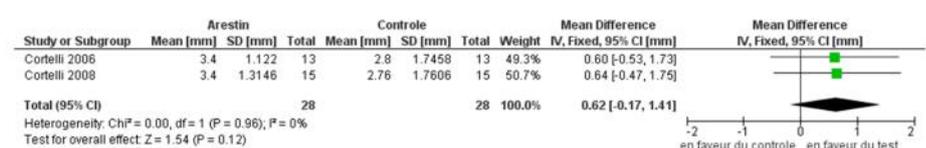


Figure 13 - Profondeur de poche au sondage à six mois après traitement DSR et minocycline locale en microsphères contre traitement DSR et placebo : méta-analyse

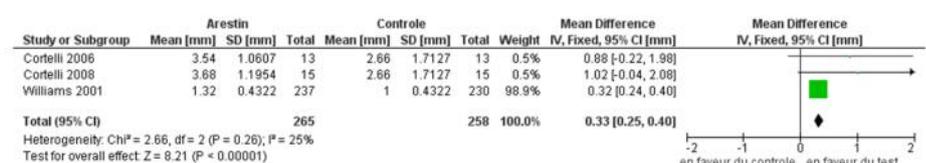


Figure 14 - Profondeur de poche au sondage à neuf mois après traitement DSR et minocycline locale en microsphères contre traitement DSR et placebo : méta-analyse

($p < 0,0001$) en faveur du groupe test par rapport au groupe contrôle. Nous soulignerons qu'un point particulier de cette publication nous a interpellés. Les études retenues proposent des résultats à différents temps postopératoires. Pourtant, à aucun moment, Bonito et co-auteurs (67) ne précisent s'ils utilisent les résultats à 3, 6 ou 9 mois dans leur méta-analyse.

Parmi les études retenues dans notre méta-analyse, celle de Williams et co-auteurs (65) propose un protocole qui aurait mérité d'être reproduit dans tous les autres essais. En effet, en plus du groupe DSR + placebo et du groupe DSR + minocycline, un groupe témoin DSR seul a été ajouté. Ce groupe est indispensable à tout essai clinique de qualité, puisqu'il permet d'évaluer l'effet placebo dans la thérapeutique testée, autant du point de vue du soignant que du soigné. Malheureusement, il en ressort une observation surprenante : les résultats du groupe DSR + placebo sont bien inférieurs aux résultats du groupe DSR seul à 3 mois, à 6 mois et à 9 mois postopératoires. Le placebo pourrait-il nuire à la cicatrization de la poche ? Autrement dit, le gel, support de l'antibiotique, pourrait-il, par sa présence physique, perturber la

physiologie de la poche parodontale après traitement par DSR ? La question ainsi posée ne l'a de toute évidence pas été par les auteurs de ces publications, si bien qu'aucune réponse ne sera apportée dans notre travail de revue.

Il est à noter également que l'American Association of Periodontology base ses recommandations quant à l'utilisation des antibiotiques locaux en parodontologie (78) sur la revue de littérature de Bonito et co-auteurs (67) et sur celle de Hanes et co-auteurs (79).

Conclusions

Implications cliniques

La méta-analyse compilant les études basées sur l'utilisation de Parocline® ou d'Arestin® montre que le gain en terme de profondeur de poche au sondage est amélioré de 0,22 mm ($p < 0,00001$) à 3 mois postopératoires et de 0,59 mm ($p < 0,00001$) à 6 mois postopératoires pour les patients ayant reçu l'application de minocycline locale en adjonction au DSR par rapport au groupe placebo et DSR.

Par ailleurs, le meilleur résultat obtenu à 3 mois montre un gain de profondeur de

poche au sondage de 0,55 mm ($p < 0,00001$) avec l'utilisation du Parocline® en sus de la thérapeutique par détartrage et surfaçage radiculaire par rapport à cette dernière associée à un placebo et ce, dans le cas du traitement des poches profondes de plus de 7 mm.

Enfin, il est utile de rappeler ici qu'une seule étude, parmi celles retenues, propose de mesurer le gain d'attache clinique. Celle-ci observe un gain d'attache de 0,17 mm en faveur du groupe traité avec l'application locale de minocycline, sans que ce résultat n'atteigne le seuil de significativité.

Il ressort clairement de ces résultats que le gain obtenu en terme de profondeur au sondage grâce à l'application de minocycline locale n'est pas le fruit du hasard : la significativité statistique mesurée est là pour le prouver. Cependant, on ne peut s'empêcher de s'interroger sur la pertinence clinique d'un tel résultat. Que valent ces dixièmes de millimètres au vu des 4 à 7 mm mesurés initialement ? À l'échelle humaine, ils paraissent négligeables. En revanche, si l'on se place à l'échelle des bactéries, dont la taille varie entre 0,2 et 2 μm (80), le gain paraît considérable. Et finalement, du point de vue de la santé parodontale, aucune étude ne permet de trancher.

À ce stade des connaissances, il paraît raisonnable d'affirmer que l'effet de la minocycline en application locale et en adjonction au DSR est limité en comparaison du DSR seul.

Implications pour la recherche

Il apparaît nécessaire de mettre en place des études cliniques permettant une évaluation de la prise en charge selon le type de parodontite (chronique, agressive), la phase du traitement (en début ou fin de phase étiologique, à la réévaluation, avant ou après la chirurgie parodontale, durant la phase de maintenance) ou de façon plus spécifique pour des parodontites ne répondant pas au traitement conventionnel.

Ces études devraient également proposer des groupes comportant un plus grand nombre de patients. Pour cela, les principes méthodologiques statistiques de-

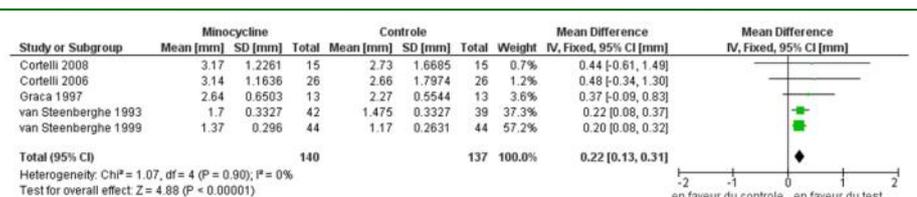


Figure 15 - Profondeur de poche au sondage à trois mois après traitement DSR et Parocline® ou Arestin® contre traitement DSR et placebo : méta-analyse



Figure 16 - Profondeur de poche au sondage à six mois après traitement DSR et Parocline® ou Arestin® contre traitement DSR et placebo : méta-analyse

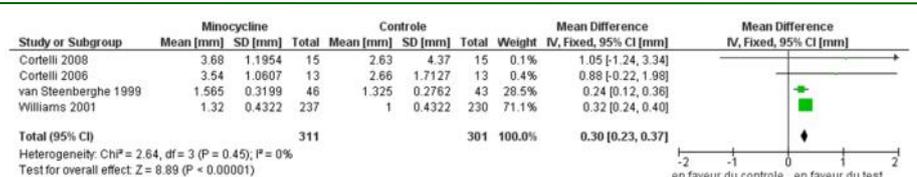


Figure 17 - Profondeur de poche au sondage à neuf mois après traitement DSR et Parocline® ou Arestin® contre traitement DSR et placebo : méta-analyse

vraient être respectés. Il est en effet indispensable que les échantillons de patients soient prédéterminés selon le gain clinique postopératoire considéré comme pertinent, ce qu'aucune des études actuelles ne propose.

De surcroît, il paraît judicieux que les études proposant des protocoles sur des durées dépassant trois mois intègrent des séances de maintenance parodontale. Il est déraisonnable d'imaginer que, sous prétexte que l'on évalue l'efficacité d'une molécule, les connaissances acquises sur l'intérêt de la maintenance parodontale peuvent être négligées.

Parmi les paramètres cliniques mesurés dans les études cliniques retenues, le gain d'attache clinique fut de toute évidence remisé. Ce choix est troublant puisque, d'ordinaire, profondeur de poche au sondage et niveau d'attache clinique sont indissociables si l'on veut définir la progression de la parodontite. Les études à venir doivent impérativement considérer les deux paramètres.

Un autre paramètre clinique gagnerait à être évalué ; il s'agit du nombre de poches parodontales résiduelles de plus de 4 mm de profondeur au sondage au moment de la réévaluation. Cette valeur est le plus souvent utilisée par les praticiens pour déterminer la nécessité de recourir à la chirurgie parodontale. Grâce à cette mesure, on pourrait clairement définir l'intérêt de l'utilisation locale de la minocycline. Une telle mesure revêt un intérêt clinique qui dépasse de loin la différence de moyennes utilisée jusqu'à présent.

Enfin, il serait sans doute intéressant de mieux préciser dans ces travaux l'impact des facteurs de risque connus sur les résultats mesurés.

Références bibliographiques

- Page RC, Schroeder HE. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Lab. Invest.* 1976 mars;34(3):235-49.
- Haffajee AD, Socransky SS. Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. *Periodontol.* 2000. 1994 juin;5:78-111.
- Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL. Microbial complexes in subgingival plaque. *J. Clin. Periodontol.* 1998 févr;25:134-44.
- Gmür R, Strub JR, Guggenheim B. Prevalence of *Bacteroides forsythus* and *Bacteroides gingivalis* in subgingival plaque of prosthodontically treated patients on short recall. *J. Periodont. Res.* 1989 mars;24(2):113-20.
- Kigure T, Saito A, Seida K, Yamada S, Ishihara K, Okuda K. Distribution of *Porphyromonas gingivalis* and *Treponema denticola* in human subgingival plaque at different periodontal pocket depths examined by immunohistochemical methods. *J. Periodont. Res.* 1995 sept;30(5):332-41.
- Kasuga Y, Ishihara K, Okuda K. Significance of detection of *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus* and *Treponema denticola* in periodontal pockets. *Bull. Tokyo Dent. Coll.* 2000 août;41(3):109-17.
- Socransky SS, Haffajee AD, Dzink JL. Relationship of subgingival microbial complexes to clinical features at the sampled sites. *J. Clin. Periodontol.* 1988 août;15(7):440-4.
- Baehni P, Tsai CC, McArthur WP, Hammond BF, Taichman NS. Interaction of inflammatory cells and oral microorganisms. VIII. Detection of leukotoxic activity of a plaque-derived gram-negative microorganism. *Infect. Immun.* 1979 avr;24(1):233-43.
- Imamura T. The role of gingipains in the pathogenesis of periodontal disease. *J. Periodontol.* 2003 janv;74(1):111-8.
- Loe H, Theilade E, Jensen SB. Experimental gingivitis in man. *J. Periodontol.* 1965 juin;36:177-87.
- Axelsson P, Lindhe J. Effect of controlled oral hygiene procedures on caries and periodontal disease in adults. *J. Clin. Periodontol.* 1978 mai;5(2):133-51.
- Van der Weijden GA, Timmerman MF. A systematic review on the clinical efficacy of subgingival debridement in the treatment of chronic periodontitis. *J. Clin. Periodontol.* 2002;29 Suppl 3:55-71; discussion 90-1.
- Heitz-Mayfield LJA, 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; discussion 160-2.
- Segelnick SL, Weinberg MA. Reevaluation of initial therapy: when is the appropriate time? *J. Periodontol.* 2006 sept;77(9):1598-601.
- Axelsson P, Nyström B, Lindhe J. The long-term effect of a plaque control program on tooth mortality, caries and periodontal disease in adults. Results after 30 years of maintenance. *J. Clin. Periodontol.* 2004 sept;31(9):749-57.
- Jones CG. Chlorhexidine: is it still the gold standard? *Periodontol.* 2000. 1997 oct;15:55-62.
- Haffajee AD, Socransky SS, Gunsolley JC. Systemic anti-infective periodontal therapy. A systematic review. *Ann. Periodontol.* 2003 déc;8(1):115-81.
- Herrera D, Alonso B, León R, Roldán S, Sanz M. Antimicrobial therapy in periodontitis: the use of systemic antimicrobials against the subgingival biofilm. *J. Clin. Periodontol.* 2008 sept;35(8 Suppl):45-66.
- Jakubovics NS. Talk of the town: interspecies communication in oral biofilms. *Mol Oral Microbiol.* 2010 févr;25(1):4-14.
- Schaudinn C, Gorur A, Keller D, Sedghizadeh PP, Costerton JW. Periodontitis: an archetypical biofilm disease. *J Am Dent Assoc.* 2009 août;140(8):978-86.
- Kolenbrander PE. Oral microbial communities: biofilms, interactions, and genetic systems. *Annu. Rev. Microbiol.* 2000;54:413-37.
- Lindhe J. Clinical periodontology and implant dentistry. 5^e éd. Oxford ; Ames Iowa: Blackwell Munksgaard; 2008.
- Freeman E, Ellen RP, Thompson G, Weinberg SE, Song M, Lazarus RH. Gingival crevicular fluid concentration and side effects of minocycline: a comparison of two dose regimens. *J. Periodontol.* 1992 janv;63(1):13-8.
- Slots J, Rams TE. Antibiotics in periodontal therapy: advantages and disadvantages. *J. Clin. Periodontol.* 1990 août;17(7 (Pt 2)):479-93.
- Lorian V. Antibiotics in laboratory medicine. 5^e éd. Philadelphia PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
- Takahashi N, Ishihara K, Kato T, Okuda K. Susceptibility of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* to six antibiotics decreases as biofilm matures. *J. Antimicrob. Chemother.* 2007 janv;59(1):59-65.
- Socransky SS, Haffajee AD. Dental biofilms: difficult therapeutic targets. *Periodontol.* 2000. 2002;28:12-55.
- O'Toole GA, Stewart PS. Biofilms strike back. *Nat. Biotechnol.* 2005 nov;23(11):1378-9.
- Anwar H, Strap JL, Costerton JW. Establishment of aging biofilms: possible

- mechanism of bacterial resistance to antimicrobial therapy. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1992 juill;36(7):1347-51.
30. Brown MR, Gilbert P. Sensitivity of biofilms to antimicrobial agents. *J. Appl. Bacteriol.* 1993;74 Suppl:87S-97S.
31. Thrower Y, Pinney RJ, Wilson M. Susceptibilities of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* biofilms to oral antiseptics. *J. Med. Microbiol.* 1997 mai;46(5):425-9.
32. Wilson M. Susceptibility of oral bacterial biofilms to antimicrobial agents. *J. Med. Microbiol.* 1996 févr;44(2):79-87.
33. Quiryren M, Teughels W, De Soete M, van Steenberghe D. Topical antiseptics and antibiotics in the initial therapy of chronic adult periodontitis: microbiological aspects. *Periodontol.* 2000. 2002;28:72-90.
34. Goodson JM. Gingival crevice fluid flow. *Periodontol.* 2000. 2003;31:43-54.
35. Goodson J. Pharmacokinetic principles controlling efficacy of oral therapy. *Journal of Dental Research.* 1989;68:1625-32.
36. Oosterwaal PJ, Mikx FH, Renggli HH. Clearance of a topically applied fluorescein gel from periodontal pockets. *J. Clin. Periodontol.* 1990 oct;17(9):613-5.
37. Leonhardt A, Bergström C, Krok L, Cardaropoli G. Healing following ultrasonic debridement and PVP-iodine in individuals with severe chronic periodontal disease: a randomized, controlled clinical study. *Acta Odontol. Scand.* 2006 oct;64(5):262-6.
38. Krück C, Eick S, Kn Fler GU, Purschwitz RE, Jentsch HFR. Clinical and Microbiological Results 12 months After Scaling and Root Planing With Different Irrigation Solutions in Patients With Moderate Chronic Periodontitis A Pilot Randomized Trial. *J Periodontol.* 2011 juill 12;
39. Sahrman P, Puhann MA, Attin T, Schmidlin PR. Systematic review on the effect of rinsing with povidone-iodine during nonsurgical periodontal therapy. *J. Periodont. Res.* 2010 avr;45(2):153-64.
40. Mombelli A, Samaranyake LP. Topical and systemic antibiotics in the management of periodontal diseases. *Int Dent J.* 2004 févr;54(1):3-14.
41. Schwach-Abdellaoui K, Vivien-Castioni N, Gurny R. Local delivery of antimicrobial agents for the treatment of periodontal diseases. *Eur J Pharm Biopharm.* 2000 juill;50(1):83-99.
42. Van Bambeke F, Tulkens P. Syllabus national belge de pharmacologie- Pharmacologie et Pharmacocinétique anti-infectieuse. 2007 2008;
43. Seymour RA, Heasman PA. Tetracyclines in the management of periodontal diseases. A review. *J. Clin. Periodontol.* 1995 janv;22(1):22-35.
44. Chopra I, Roberts M. Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2001 juin;65(2):232-60; second page, table of contents.
45. Maehara R, Hinode D, Terai H, Sato M, Nakamura R, Matsuda N, et al. [Inhibition of bacterial and mammalian collagenolytic activities by tetracyclines]. *Nihon Shishubyo Gakkai Kaishi.* 1988 mars;30(1):182-90.
46. Imamura T, Matsushita K, Travis J, Potempa J. Inhibition of trypsin-like cysteine proteinases (gingipains) from *Porphyromonas gingivalis* by tetracycline and its analogues. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001 oct;45(10):2871-6.
47. Rompen EH, Goffinet GH, Nusgens B. Human periodontal ligament fibroblast behavior on chemically conditioned dentine: an in vitro study. *J. Periodontol.* 1999 oct;70(10):1144-52.
48. Baker PJ, Evans RT, Coburn RA, Genco RJ. Tetracycline and its derivatives strongly bind to and are released from the tooth surface in active form. *J. Periodontol.* 1983 oct;54(10):580-5.
49. MacAlpine R, Magnusson I, Kiger R, Crigger M, Garrett S, Egelberg J. Antimicrobial irrigation of deep pockets to supplement oral hygiene instruction and root debridement. I. Bi-weekly irrigation. *J. Clin. Periodontol.* 1985 août;12(7):568-77.
50. Fiorellini JP, Paquette DW. The potential role of controlled-release delivery systems for chemotherapeutic agents in periodontics. *Curr Opin Dent.* 1992 mars;2:63-79.
51. Tonetti M, Cugini MA, Goodson JM. Zero-order delivery with periodontal placement of tetracycline-loaded ethylene vinyl acetate fibers. *J. Periodont. Res.* 1990 juill;25(4):243-9.
52. Kuriyama T, Williams DW, Yanagisawa M, Iwahara K, Shimizu C, Nakagawa K, et al. Antimicrobial susceptibility of 800 anaerobic isolates from patients with dentoalveolar infection to 13 oral antibiotics. *Oral Microbiol. Immunol.* 2007 août;22(4):285-8.
53. O'Connor BC, Newman HN, Wilson M. Susceptibility and resistance of plaque bacteria to minocycline. *J. Periodontol.* 1990 avr;61(4):228-33.
54. Larsen T, Fiehn NE. Development of resistance to metronidazole and minocycline in vitro. *J. Clin. Periodontol.* 1997 avr;24(4):254-9.
55. Preus HR, Lassen J, Aass AM, Ciancio SG. Bacterial resistance following subgingival and systemic administration of minocycline. *J. Clin. Periodontol.* 1995 mai;22(5):380-4.
56. Nakashima K, Suido H, Eguchi T, Nakamura M, Sugihara K, Murayama Y. [Antibiotic therapy in periodontal disease. 1. Selection of antibiotics]. *Nihon Shishubyo Gakkai Kaishi.* 1987 juin;29(2):463-71.
57. Isoshima O, Naora Y, Kurimoto K, Anada T, Kobayashi Y, Kurihara H, et al. [Antibiotic therapy in periodontal disease. 2. Trial of local delivery with minocycline]. *Nihon Shishubyo Gakkai Kaishi.* 1987 juin;29(2):472-83.
58. Naora Y, Isoshima O, Kurimoto K, Anada T, Kobayashi Y, Kurihara H, et al. [Antibiotic therapy in periodontal disease. 3. Studies on methods for topical application of minocycline]. *Nihon Shishubyo Gakkai Kaishi.* 1987 juin;29(2):484-91.
59. Kurimoto K, Isoshima O, Naora Y, Anada T, Kobayashi Y, Kurihara H, et al. Periodontal Therapy by Local Delivery of Minocycline Clinical Study on Optimum Concentration of LS-007. *Nihon Shishubyo Gakkai Kaishi.* 1987;29(3):930-6.
60. Satomi A, Uruguchi R, Noguchi T, Ishikawa I, Tamaru H, Kitamura M. [Minocycline HCl Concentration in Periodontal Pocket After Administration of LS-007]. *Nihon Shishubyo Gakkai Kaishi.* 1987;29(3):937-43.
61. Kurimoto K, Isoshima O, Naora Y, Anada T, Kobayashi Y, Kobayashi M, et al. [Periodontal therapy by local delivery of minocycline. Clinical study of periodontal therapy by LS-007]. *Nihon Shishubyo Gakkai Kaishi.* 1988 mars;30(1):191-205.
62. Murayama Y, Nomura Y, Yamaoka A, Ueda M, Hori T, Minabe M, et al. [Local administration of minocycline for periodontitis. Double blind comparative study of LS-007]. *Nippon Shishubyo Gakkai Kaishi.* 1988 mars;30(1):206-22.
63. Jones A, Wood R, Newbold DA, Manwell MA. Clinical effects of subgingival Minocycline in Periodontitis (AADR Abstracts). *Journal of Dental Research.* 1992;71(1 Suppl):245.
64. Jones AA, Kornman KS, Newbold DA, Manwell MA. Clinical and microbiological effects of controlled-release locally deliv-

- ered minocycline in periodontitis. *J. Periodontol.* 1994 nov;65(11):1058-66.
65. Williams RC, Paquette DW, Offenbacher S, Adams DF, Armitage GC, Bray K, et al. Treatment of periodontitis by local administration of minocycline microspheres: a controlled trial. *J. Periodontol.* 2001 nov;72(11):1535-44.
 66. Paquette D, Minsk L, Lessem J, Santucci E. A Pharmacokinetic Study of a Locally Delivered Minocycline Therapeutic System (MPTS). *J. Clin. Periodontol.* 2000 mai;27(Supplement 1):24.
 67. Bonito AJ, Lohr KN, Lux L, Sutton S, Jackman A, Whitener L, et al. Effectiveness of antimicrobial adjuncts to scaling and root-planing therapy for periodontitis. *Evid Rep Technol Assess (Summ).* 2004 janv; (88):1-4.
 68. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann. Periodontol.* 1999 déc;4 (1):1-6.
 69. Higgins J, Green S (editors). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions Version 5.1.0* [Internet]. The cochrane Collaboration, 2011; 2011 [cité 2011 oct 25]. Available from: Available from www.cochrane-handbook.org
 70. Bonito AJ, Lux L, Lohr KN. Impact of local adjuncts to scaling and root planing in periodontal disease therapy: a systematic review. *J. Periodontol.* 2005 août;76 (8):1227-36.
 71. Review Manager (RevMan). Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration; 2011.
 72. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (France). *Analyse de la littérature et gradation des recommandations* : janvier 2000. Paris: Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé; 2000.
 73. van Steenberghe D, Bercy P, Kohl J, De Boever J, Adriaens P, Vanderfaellie A, et al. Subgingival minocycline hydrochloride ointment in moderate to severe chronic adult periodontitis: a randomized, double-blind, vehicle-controlled, multicenter study. *J. Periodontol.* 1993 juill;64(7):637-44.
 74. Graça MA, Watts TL, Wilson RF, Palmer RM. A randomized controlled trial of a 2% minocycline gel as an adjunct to non-surgical periodontal treatment, using a design with multiple matching criteria. *J. Clin. Periodontol.* 1997 avr;24(4):249-53.
 75. van Steenberghe D, Rosling B, Söder PO, Landry RG, van der Velden U, Timmerman MF, et al. A 15-month evaluation of the effects of repeated subgingival minocycline in chronic adult periodontitis. *J. Periodontol.* 1999 juin;70 (6):657-67.
 76. Cortelli JR, Querido SMR, Aquino DR, Ricardo LH, Pallos D. Longitudinal clinical evaluation of adjunct minocycline in the treatment of chronic periodontitis. *J. Periodontol.* 2006 févr;77(2):161-6.
 77. Cortelli JR, Aquino DR, Cortelli SC, Carvalho-Filho J, Roman-Torres CVG, Costa FO. A double-blind randomized clinical trial of subgingival minocycline for chronic periodontitis. *J. Oral Sci.* 2008 sept;50(3):259-65.
 78. American Academy of Periodontology Statement on Local Delivery of Sustained or Controlled Release Antimicrobials as Adjunctive Therapy in the Treatment of Periodontitis. *Journal of Periodontology.* 2006 août;77:1458-1458.
 79. Hanes PJ, Purvis JP. Local anti-infective therapy: pharmacological agents. A systematic review. *Ann. Periodontol.* 2003 déc;8(1):79-98.
 80. Tortora G. *Microbiology : an introduction.* 10^e éd. San Francisco CA: Benjamin Cummings; 2010.
 81. Ueda M, Yamaoka A, Maeda K, Aono M, Suzuki M, Hasegawa K, et al. [Clinical and microbiological study on effectiveness and usefulness of LS-007 for periodontitis]. *Nippon Shishubyo Gakkai Kaishi.* 1988 mars;30(1):223-35.
 82. Bercy P, Adriaenssen C. Microbiological effect of subgingivally applied minocycline in adult periodontitis. *Journal of Dental Research.* 1991;70(1 Suppl):373.
 83. Nakagawa T, Yamada S, Oosuka Y, Saito A, Hosaka Y, Ishikawa T, et al. Clinical and microbiological study of local minocycline delivery (Periocline) following scaling and root planing in recurrent periodontal pockets. *Bull. Tokyo Dent. Coll.* 1991 mai;32(2):63-70.
 84. Okuda K, Wolff L, Oliver R, Osborn J, Stoltenberg J, Bereuter J, et al. Minocycline slow-release formulation effect on subgingival bacteria. *J. Periodontol.* 1992 févr;63(2):73-9.
 85. Hagiwara S, Iida M, Ishikawa I. [Clinical and microbiological study concerning effects of scaling and root planing. 2. The effects of mechanical debridement until one year and of minocycline application topically]. *Kokubyo Gakkai Zasshi.* 1993 juin;60(2):301-12.
 86. Saito A, Hosaka Y, Nakagawa T, Seida K, Yamada S, Okuda K. Locally delivered minocycline and guided tissue regeneration to treat post-juvenile periodontitis. A case report. *J. Periodontol.* 1994 sept;65(9):835-9.
 87. Allaker RP, Jarrold CR, Young KA, Hardie JM, Heath MR. Evaluation of topical minocycline in the treatment of elderly patients with periodontitis. *J. Dent. Res.* 1995;74(1 Suppl):884.
 88. Radvar M, Pourtaghi N, Kinane DF. Comparison of 3 periodontal local antibiotic therapies in persistent periodontal pockets. *J. Periodontol.* 1996 sept;67(9):860-5.
 89. Timmerman MF, van der Weijden GA, van Steenberghe TJ, Mantel MS, de Graaff J, van der Velden U. Evaluation of the long-term efficacy and safety of locally-applied minocycline in adult periodontitis patients. *J. Clin. Periodontol.* 1996 août;23(8):707-16.
 90. Umeda M, Tominaga Y, He T, Yano K, Watanabe H, Ishikawa I. Microbial flora in the acute phase of periodontitis and the effect of local administration of minocycline. *J. Periodontol.* 1996 avr;67 (4):422-7.
 91. Yeom HR, Park YJ, Lee SJ, Rhyu IC, Chung CP, Nisengard RJ. Clinical and microbiological effects of minocycline-loaded microcapsules in adult periodontitis. *J. Periodontol.* 1997 nov;68(11):1102-9.
 92. Landry RG, D'Aoust P, Zacharie J, Rochette C, Girard B. Efficiency of minocycline ointment in the treatment of adult periodontitis. *Journal of Dental Research.* 1997 mars;76(1 Suppl):234.
 93. Jarrold CR, Allaker RP, Young KA, Heath MR, Hardie JM, Lynch E. Clinical and microbiological effects of topical minocycline in the treatment of elderly patients with periodontitis. *Br Dent J.* 1997 juill 26;183(2):51-6.
 94. Kinane DF, Radvar M. A six-month comparison of three periodontal local antimicrobial therapies in persistent periodontal pockets. *J. Periodontol.* 1999 janv;70 (1):1-7.
 95. Meinberg TA, Barnes CM, Dunning DG, Reinhardt RA. Comparison of conventional periodontal maintenance versus scaling and root planing with subgingival minocycline. *J. Periodontol.* 2002 févr;73 (2):167-72.
 96. Van Dyke TE, Offenbacher S, Braswell L, Lessem J. Enhancing the value of scaling and root-planing: Arestin clinical trial results. *J Int Acad Periodontol.* 2002 juill;4(3):72-6.
 97. Henderson RJ, Boyens JV, Holborow DW, Pack ARC. Scaling and root-planing treatment with adjunctive subgingival minocycline. A clinical pilot study over six

- months, of sites adjacent to and remote from the antibiotic application. *J Int Acad Periodontol.* 2002 juill;4(3):77-87.
98. Oringer RJ, Van Dyke TE, Lessem J. The challenge of treating periodontal patients who smoke--the efficacy of Arestin. *J Int Acad Periodontol.* 2002 juill;4(3):89-94.
99. Paquette D, Oringer R, Lessem J, Offenbacher S, Genco R, Persson GR, et al. Locally delivered minocycline microspheres for the treatment of periodontitis in smokers. *J. Clin. Periodontol.* 2003 sept;30(9):787-94.
100. Querido SMR, Cortelli SC, Araújo MWB de, Cortelli JR. Clinical and microbial evaluation of dental scaling associated with subgingival minocycline in chronic periodontitis subjects. *Braz Oral Res.* 2004 juin;18(2):110-5.
101. Lessem J, Hanlon A. A post-marketing study of 2805 patients treated for periodontal disease with Arestin. *J Int Acad Periodontol.* 2004 oct;6(4 Suppl):150-3.
102. Lu H-K, Chei C-J. Efficacy of subgingivally applied minocycline in the treatment of chronic periodontitis. *J. Periodont. Res.* 2005 févr;40(1):20-7.
103. McColl E, Patel K, Dahlen G, Tonetti M, Graziani F, Suvan J, et al. Supportive periodontal therapy using mechanical instrumentation or 2% minocycline gel: a 12 month randomized, controlled, single masked pilot study. *J. Clin. Periodontol.* 2006 févr;33(2):141-50.
104. Goodson JM, Gunsolley JC, Grossi SG, Bland PS, Otomo-Corgel J, Doherty F, et al. Minocycline HCl microspheres reduce red-complex bacteria in periodontal disease therapy. *J. Periodontol.* 2007 août;78(8):1568-79.
105. Grossi SG, Goodson JM, Gunsolley JC, Otomo-Corgel J, Bland PS, Doherty F, et al. Mechanical therapy with adjunctive minocycline microspheres reduces red-complex bacteria in smokers. *J. Periodontol.* 2007 sept;78(9):1741-50.
106. Hellström M-K, McClain PK, Schallhorn RG, Bellis L, Hanlon AL, Ramberg P. Local minocycline as an adjunct to surgical therapy in moderate to severe, chronic periodontitis. *J. Clin. Periodontol.* 2008 juin;35(6):525-31.
107. Gopinath V, Ramakrishnan T, Emmadi P, Ambalavanan N, Mammen B, Vijayalakshmi. Effect of a controlled release device containing minocycline microspheres on the treatment of chronic periodontitis: A comparative study. *J Indian Soc Periodontol.* 2009 mai;13(2):79-84.
108. Bland PS, Goodson JM, Gunsolley JC, Grossi SG, Otomo-Corgel J, Doherty F, et al. Association of antimicrobial and clinical efficacy: periodontitis therapy with minocycline microspheres. *J Int Acad Periodontol.* 2010 janv;12(1):11-9.

Coordonnées

Guillaume Heller

France

E-mail : guillaume.heller@gmail.com

Annexes téléchargeables sur le site de l'association ParoSphère à l'adresse suivante :
<http://www.parosphere.org/accueil/articles-scientifiques/antibiotherapie-locale-annexe>