

Thomas Zahavi¹, DMD, MS, Jack G. Caton², DDS, MS

Doxycycline à dose sub-antimicrobienne La modulation de l'hôte dans le traitement de la parodontite

Mots clés

- parodontite
- traitement complémentaire
- modulation de l'hôte
- détartrage et surfaçage radiculaire
- doxycycline à dose sub-antimicrobienne

Key Words

- periodontitis
- adjunctive treatment
- host modulation
- scaling and root planing
- subantimicrobial dose doxycycline

»Résumé

L'étiologie de la parodontite chronique implique des interactions complexes entre l'hôte et le parasite, qui sont modifiées par des facteurs environnementaux et génétiques. Les opinions actuelles tendent à aller dans le sens qu'il est possible, dans la gestion à long terme de la parodontite chronique, de combiner une thérapie mécanique locale et une thérapie antimicrobienne, ainsi qu'en modulant la réponse systémique du patient (hôte) lorsqu'il est mis en contact avec une insulte bactérienne. La *United State Federal Drug Administration* a approuvé un médicament à être utilisé comme traitement complémentaire au détartrage et au surfaçage radiculaire dans le traitement de la parodontite chronique. Il s'agit d'une doxycycline d'hydrate à dose sub-antimicrobienne (20mg bid) (Periostat®), ce médicament est efficace et sécuritaire lorsque pris à toutes les 12 heures. Le Periostat® est un inhibiteur des matrices métallo protéinases, lesquelles ont été impliquées dans la dégradation pathologique du collagène des tissus liés à la structure de support parodontal, lesquelles sont causées par la plaque. Dans cet article de révision de littérature, nous répondrons aux questions couramment posées en ce qui a trait au rôle de la doxycycline à dose sub-antimicrobienne dans le traitement de la parodontite.

»Summary

The etiology of chronic periodontitis involves complex host-parasite interactions modified by environmental and genetic factors. Contemporary thinking suggests that successful long term management of chronic periodontitis may combine both local mechanical and antimicrobial therapy with modulation of the patients' systemic (host) response to the bacterial exposure. A drug has been approved by the United States Federal Drug Administration for use as an adjunct to scaling and root planing for treatment of chronic periodontitis. It is low dose doxycycline hyclate 20 mg (Periostat®) and is effective and safe when taken every 12 hours. Periostat® is an inhibitor of matrix metalloproteinases that have been implicated in the plaque-induced pathologic degradation of connective tissue collagen of the periodontal supporting structures. In this review paper, we will answer commonly asked questions regarding the role of subantimicrobial dose doxycycline in the treatment of periodontitis.

1 Diplômé de la division de parodontologie de l'Université de Rochester, centre dentaire d'Eastman, à Rochester, New York.

2 Ancien président de l'*American Academy of Periodontology* (AAP). Professeur, directeur de programme et président de la division de parodontologie de l'Université de Rochester, centre dentaire d'Eastman, Rochester, New York.

Doxycycline à dose sub-antimicrobienne...

Le problème

La parodontite est une maladie qui se manifeste à un endroit spécifique, de façon sporadique et parfois épisodique et qui affecte la structure de support des dents; le parodonte¹. Des estimés conservateurs ont déterminé que la parodontite affecte environ 33% de la population américaine âgée de plus de 30 ans².

En plus de la perte de dents, la parodontite expose les patients au développement possible de diverses conditions systémiques telles que le diabète mellitus, la maladie pulmonaire d'obstruction chronique, une grossesse dont le résultat risque d'être défavorable et, la maladie cardiovasculaire^{3,4}. Il est donc essentiel d'aborder le problème pour que le patient maintienne une bonne santé générale⁵.

Pathologie de la maladie

La pathophysiologie de la maladie parodontale est caractérisée par une succession d'événements débutant avec la présence de bactéries dans la crevasse gingivale. Bien que l'on considérait que les bactéries étaient la seule cause des maladies parodontales, des données basées sur des preuves ont démontré que la dégradation des tissus parodontaux est principalement causée par la réponse de l'hôte à la bactérie⁶. La réponse de l'hôte résulte en une stimulation de cellules qui libèrent une diversité de substances, les cytokines qui, à leur tour, provoquent une infiltration et la résidence de cellules dans le parodonte et dans d'autres parties du corps et qui relâchent des enzymes connues sous le nom de matrices métallo protéinases (MMP) ainsi que d'autres médiateurs inflammatoires.

Les MMP sont des peptidases qui agissent comme agent dégradant sur les protéines des tissus de connexion, incluant le collagène. Les MMP-8, (collagénase), les MMP-9 (gélatinase) (7-9) et les MMP-13 (collagénase provenant des os)^{10,11}, proviennent des neutrophiles et sont d'importants MMP menant à la dégradation des structures de support.

Des niveaux élevés de MMP actifs détruisent progressivement la matrice du collagène et causent la dégradation de la gencive, du ligament parodontal et de l'os de support alvéolaire du parodonte, créant ainsi les signes et symptômes cliniques de la maladie parodontale.

Les traitements à ce jour et leurs limites:

Les traitements traditionnels non chirurgicaux tels que le détartrage et le surfaçage radiculaire (SR) visent à arrêter la progression de la maladie parodontale et à stabiliser les niveaux d'attachement clinique. En fait, ils visent à minimiser la présence de paropathogènes dans la crevasse gingivale. Le SR réduit mécaniquement la charge bactérienne dans la cavité buccale en enlevant le tartre et la plaque en plus d'éliminer les endotoxines bactériennes de la surface radiculaire des dents. Des thérapies supplémentaires sont considérées comme étant complémentaires au débridement mécanique et comprennent les traitements systémiques¹² et les traitements localisés d'antimicrobiens^{13,14}, les brosses à dents à conception unique, des procédures chirurgicales et des méthodes spécifiques de soins à la maison, lesquels ont tous un but commun, celui de transformer l'environnement local et de minimiser la charge bactérienne.

Les traitements antimicrobiens traditionnels ont deux restrictions majeures :

- a) L'élimination complète des bactéries est impossible parce que la flore buccale est toujours présente et les bactéries prolifèrent rapidement, même dans les cas de stérilisation des poches.
- b) Un traitement antimicrobien n'aborde pas l'aspect de la « réponse de l'hôte » de cette maladie, à savoir qu'il ne peut influencer jusqu'à quel point l'hôte répondra à la présence du pathogène. Le traitement antimicrobien n'affecte pas non plus l'activité des MMP, qui sont le résultat de la « réponse de l'hôte » dont on a parlé ci-dessus.

Il est par contre important de mentionner que les traitements antimicrobiens donnent des résultats positifs parce qu'ils réduisent indirectement l'activité des MMP en diminuant la charge bactérienne ce qui, par conséquent, diminue les stimulus qui produisent l'effet destructeur des MMP par l'hôte.

Il est aussi vrai que les traitements antimicrobiens utilisés seuls, lorsqu'ils sont administrés à des patients ayant une « réponse de l'hôte » anormale (qu'elle soit exagérée ou dysfonctionnelle) ou chez des patients qui sont réfractaires au traitement, donnent des résultats imprévisibles et parfois sous-optimaux.

Doxycycline à dose sub-antimicrobienne...

Une nouvelle approche de traitement:

La combinaison des traitements traditionnels et d'une thérapie de la modulation de l'hôte.

Parce que la parodontite chez l'adulte est causée par des paropathogènes et une « réponse de l'hôte » destructive, tout programme de gestion devrait comprendre des traitements et des thérapies qui prennent deux éléments en considération, à savoir essentiellement des procédures mécaniques de réduction des bactéries, combinées à une thérapie de la modulation de l'hôte (pharmacothérapie), qui sont administrées systématiquement en tant que traitements complémentaires.

Les tétracyclines en tant qu'agents de modulation de l'hôte.

Les tétracyclines, lorsqu'elles sont administrées à des doses de 200 ou 100mg par jour, sont reconnues pour leurs effets bactériostatiques dans le traitement de la parodontite. Les tétracyclines sont aussi reconnues comme étant des inhibiteurs des MMP destructrices de tissus dans le fluide et les tissus crévicaux, indépendamment de leur activité antimicrobienne^{8,9,15-21}.

Les tétracyclines freinent les MMP destructrices de tissus, incluant les MMP-8, les MMP-9 et les MMP-13, alors que l'on a démontré que la doxycycline (une tétracycline semi-synthétique) était l'inhibiteur le plus puissant en ce qui concerne l'activité des MMP^{8,22}. La doxycycline agit essentiellement comme un inhibiteur non-compétitif de la collagénase⁹ et affecte les réponses de l'hôte par le biais de divers mécanismes indirects. Depuis le début des années 1980, diverses pharmacothérapies ont été étudiées afin d'évaluer leur potentiel en tant qu'agents de modulation de l'hôte. Golub et ses collègues ont identifié une propriété inattendue dans la catégorie antibiotique des tétracyclines (incluant la doxycycline) soit leur capacité d'arrêter la destruction parodontale agressive tel que documentée chez les animaux atteints de parodontite^{15,17}.

Periostat®: son histoire

Connaissant le potentiel des tétracyclines en tant qu'inhibiteur des MMP, un programme approfondi d'essais cliniques a été lancé afin d'évaluer l'utilisation de la doxycycline en tant que traitement complémen-

taire pour la parodontite chez l'adulte. Les résultats des essais de la Phase II ont révélé que la doxycycline à dose sub-antimicrobienne réduit les niveaux élevés de collagénases dans le fluide de la crevasse gingivale lorsque comparé avec des patients recevant un placebo ($p < 0.05$). De plus, l'amélioration des niveaux d'attachement clinique était plus marquée²⁵ chez les groupes ayant reçu la dose la plus élevée du médicament (20mg deux fois par jour).

Dans des études distinctes conduites auprès de volontaires en santé ayant reçu de la doxycycline à dose sub-antimicrobienne (20mg bid), les niveaux de doxycycline dans le plasma étaient considérablement sous le seuil minimal requis pour obtenir une efficacité antimicrobienne (fig. 1)²⁵. Ceci confirme l'hypothèse que les effets de la modulation de l'hôte par la doxycycline sont indépendants de ses propriétés antimicrobiennes. De plus, il a été démontré lors des études de la Phase II, qu'il n'y avait aucune corrélation entre le poids du patient et les niveaux de doxycycline dans le plasma dans des conditions stables et, il n'est donc pas nécessaire d'ajuster la dose selon le poids²⁵.

Les essais de la phase III ont été entrepris afin d'établir la sécurité et l'efficacité de la doxycycline à dose sub-antimicrobienne à 20mg bid utilisée en tant que complément au détartrage et au SR chez les patients souffrant de parodontite chronique^{23,24}. En 1998, la *US Food and Drug Administration* (FDA) approuvait le Periostat® (Doxycycline d'hydrate de 20mg) afin de l'utiliser comme complément au SR dans le traitement de la parodontite chez l'adulte.

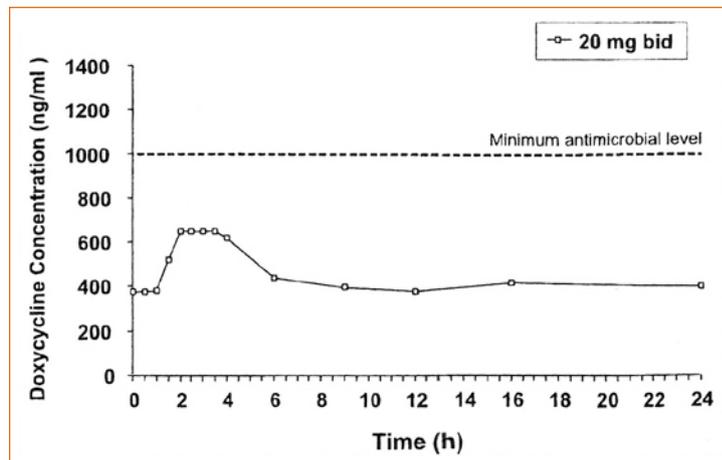
Évidence moléculaire supplémentaire concernant les effets de la doxycycline à dose sub-antimicrobienne en tant que modulateur de l'hôte.

Depuis les études initiales faites par Golub et ses collègues dans les années 1980, Golub et coll. ont étudié plus en profondeur l'influence de la doxycycline à dose sub-antimicrobienne sur la réponse de l'hôte au niveau moléculaire.

En 1997, Golub et coll.²⁶ ont entrepris une étude afin de déterminer si l'administration de la doxycycline à dose sub-antimicrobienne à une population de patients souffrant de parodontite chronique pourrait réduire la quantité de collagénases spécifiques et de fragments de dégradation du collagène (du type os) dans le fluide de la crevasse gingivale (FGC). La

Doxycycline à dose sub-antimicrobienne...

Figure 1



Le graphique démontre que les patients prenant de la doxycycline hyclate 20mg bid ont des niveaux de médicament dans le plasma bien en-dessous de ce qui est nécessaire pour un effet antimicrobien.

conception de leur étude comprenait un SR chez 18 sujets souffrant de parodontite chronique, desquels 12 recevaient de la doxycycline à dose sub-antimicrobienne de 20mg bid en tant que traitement complémentaire. On a suivi les deux groupes sur une période de deux mois. On a observé une diminution significative de la collagénase de type neutrophile (MMP-8) et de la MMP-13, laquelle est associée à la résorption osseuse, ainsi qu'une diminution significative ($p < 0.05$) des fragments de dégradation du collagène. Les auteurs ont reconnu que pour la première fois dans des études faites sur des humains, une réduction de l'activité des MMP avait été décelée, en plus d'une réduction concomitante des niveaux de fragments de dégradation du collagène.

Dans des études plus récentes, Choi et ses collègues²⁷ ont examiné plus en profondeur l'influence de la doxycycline à dose sub-antimicrobienne, qui fut administrée pendant 120 jours à dose clinique et, on a utilisé des indicateurs du FGC et des tissus pour la maladie parodontale tels que les MMP-8, MMP-9, les inhibiteurs de tissus des matrices métallo protéinases (ITMM-1) et l'Interleukine-6 (IL-6). Dans cette étude, 32 patients ont été séparés au hasard dans un groupe de contrôle (DCCR + placebo) et dans un groupe d'étude (SR + doxycycline d'hyclate de 20mg bid).

Après 120 jours, on a remarqué une réduction significative ($p < 0.05$) des MMP-8 dans le groupe d'étude comparativement au groupe de contrôle. La différence coïncidait avec une amélioration significative des paramètres cliniques. On n'a pas décelé de différence des niveaux de MMP-9, d'ITMM-1 et d'IL-6 entre le groupe d'étude et le groupe de contrôle.

Emingil et ses collègues²⁸ ont utilisé les niveaux de Lamine-5 (Ln-5) dans le FGC, un indicateur de la migration de cellules épithéliales apicales dans le développement de poches parodontales, afin d'évaluer les effets de la doxycycline à dose sub-antimicrobienne conjointement au SR. Trente patients souffrant de parodontite chronique ont été assignés au hasard à un groupe de contrôle (SR + placebo) et à un groupe d'étude (SR + doxycycline d'hyclate de 20mg bid pendant trois mois). Ces groupes ont été contrôlés à tous les trois mois pendant un an. On a constaté que les niveaux de Ln-5 étaient significativement plus bas dans le groupe d'étude que dans le groupe de contrôle et ce à tous les intervalles. Dans une deuxième publication par le même groupe de recherche, une réduction considérablement plus importante des niveaux de MMP-8 dans le groupe de doxycycline à dose sub-antimicrobienne a été signalée comparativement au groupe de contrôle²⁹.

Doxycycline à dose sub-antimicrobienne...

Les études cliniques

Quelles sont les conséquences d'un traitement à la doxycycline à dose sub-antimicrobienne conjointement au SR chez les patients souffrant de parodontite chronique?

L'étude la plus approfondie a été publiée par Caton et ses collègues en 2000³⁰. Elle comprenait 190 patients dans 5 centres dentaires aux États-Unis. Tous les patients ont reçu un SR et devaient recevoir soit doxycycline à dose sub-antimicrobienne 20mg, ou un placebo bid pour 9 mois. Les mesures de base comprenaient le sondage de la profondeur des poches (PDP), le niveau d'attachement clinique (NAC), le saignement lors du sondage (SLS) et le pourcentage de sites par patient démontrant un gain du NAC et une réduction de la PDP de ≥ 2 mm et ≥ 3 mm. Cette façon de présenter les résultats offre une meilleure information en ce qui concerne l'application clinique et l'efficacité du traitement. Les résultats ont été divisés selon trois groupes de patients. Les sites des dents dont la PDP de base était de 0-3mm étaient considérés normaux; les sites des dents dont la PDP de base était de 4-6mm étaient affectés et considérés légèrement/modérément et les sites des dents dont la (PDP) de base était de ≥ 7 mm étaient considérés comme étant sévèrement affectés. Les patients ont été suivis à tous les trois mois, pour une période de neuf mois. Dans les groupes légèrement/modérément et sévèrement affectés, l'amélioration du NAC et de la PS a été considérablement plus élevée ($p < 0.05$) dans le groupe d'étude que dans le groupe de contrôle et ce, sur toutes les périodes. Le pourcentage des sites des dents dont l'amélioration du NAC était de ≥ 3 mm était de 60%, 30% et 25% plus élevé dans le groupe doxycycline à dose sub-antimicrobienne comparativement au placebo à 3, 6 et 9 mois respectivement. Le pourcentage de sites des dents dont la réduction de la PS était de ≥ 3 mm était de 152%, 82% et 68% plus élevé dans le groupe doxycycline à dose sub-antimicrobienne que dans le groupe placebo à 3, 6 et 9 mois respectivement. Il est devenu évident, suite à cette étude, que l'utilisation complémentaire de la doxycycline à dose sub-antimicrobienne au SR est plus efficace que l'utilisation du SR seul.

Depuis cette étude, d'autres groupes³¹⁻³³ ont étudié l'utilisation à long terme (9 mois) de la doxycycline à dose sub-antimicrobienne comme traitement complémentaire au SR et tous ont noté que les

groupes de traitements à la doxycycline à dose sub-antimicrobienne obtenaient des résultats supérieurs aux groupes traités seulement avec le SR.

Deux études^{28,34} ont examiné les effets à court terme liés à l'utilisation de la doxycycline à dose sub-antimicrobienne sur le résultat clinique combinée avec le SR. Lors d'une étude unique, Golub et ses collègues³⁴ ont évalué 51 patients pendant 36 semaines de traitements. Suite à un détartrage supra et sous gingival et d'une prophylaxie, les patients ont été divisés en 5 groupes : **1)** Doxycycline d'hydrate de 20mg bid pour 12 semaines ; **2)** Doxycycline d'hydrate de 20 mg qd pour 12 semaines ; **3)** Doxycycline d'hydrate de 20mg bid pour 4 semaines puis 8 semaines ; **4)** Doxycycline d'hydrate de 20mg bid pour 4 semaines puis 8 semaines ; **5)** Placebo pour 12 semaines. Suite à la première partie de l'étude (12 semaines) les patients ont été suivis pendant 12 semaines supplémentaires et ont reçu un deuxième traitement. Les groupes 1 à 3 ont reçu de la doxycycline d'hydrate de 20mg qd pour 12 semaines et les groupes 4 et 5 ont reçu un placebo qd pour 12 semaines. Les auteurs ont mesuré la PS, le NAC et les collagénases dans le FGC à la base à toutes les 12 semaines. On a observé une réduction des collagénases dans le FGC et l'amélioration du NAC dans les trois groupes recevant de la doxycycline à dose sub-antimicrobienne comparativement aux groupes recevant un placebo⁴⁵. Il semble qu'au cours des 12 semaines suivant le premier traitement (de la semaine 13 à la semaine 24), tous les groupes commençaient à perdre du NAC. Cette tendance a cessé au cours du deuxième traitement, qui comprenait le détartrage et la doxycycline à dose sub-antimicrobienne (qd) ou le placebo (de la semaine 25 à la semaine 37). Seul le groupe recevant la plus haute dose de Doxycycline d'hydrate de 20mg bid + 20mg qd, ne démontrait pas de perte du NAC à 36 semaines comparativement à une perte du niveau d'attachement clinique d'environ 0.8mm à 24 et 36 semaines dans les autres groupes. Dans cette étude, on retient qu'il semblerait que les effets bénéfiques de la doxycycline d'hydrate de 20mg bid pour trois mois ne soient pas maintenus sans un deuxième traitement à la doxycycline à dose sub-antimicrobienne. Nous devons mentionner que les intervalles d'entretien au cours de cette étude (c'est-à-dire le détartrage et la prophylaxie) étaient de 6 mois et non pas de 3 mois, tel que recommandé par plusieurs études faites chez les humains³⁵⁻³⁸. Tous les groupes sont restés stables,

Doxycycline à dose sub-antimicrobienne...

et le NAC s'est amélioré pendant les 3 premiers mois pour être suivi par une perte rapide du NAC au cours des semaines 12 à 24.

Une deuxième étude^{28,29} évaluait les effets sur une période de douze mois relativement à l'ajout de doxycycline à dose sub-antimicrobienne au SR pendant 3 mois. Trente patients souffrant de parodontite chronique ont été assignés soit au groupe de contrôle (placebo) ou au groupe d'étude (doxycycline 20mg bid). Des mesures et une prophylaxie ont été effectuées à tous les trois mois sur une période d'un an. Les mesures comprenaient : le FGC, la PS, le NAC, l'indice Gingival (IG) et l'indice de Plaque (IP). Ce groupe a étudié les niveaux de MMP-8 et de Laminine-5 (Ln-5) dans le FGC. Dans ces deux groupes (c'est-à-dire le groupe d'étude et le groupe de contrôle), on a remarqué une amélioration significative des mesures cliniques et moléculaires lorsque comparées aux mesures de base. Lorsque comparés au placebo, les niveaux de PS du groupe doxycycline à dose sub-antimicrobienne étaient significativement plus bas aux intervalles de 9 et 12 mois. Une réduction importante des niveaux de MMP-8 n'a été notée qu'au sixième mois et une réduction des Ln-5 qu'au troisième mois. Tel que mentionné plus haut, les intervalles d'entretien des deux groupes de cette étude étaient de trois mois. Ceci pourrait expliquer pourquoi les deux groupes avaient des résultats améliorés et stables et peu de portée statistique entre les deux groupes au cours de certains intervalles.

Selon les études à court et à long terme qui ont été effectuées jusqu'à maintenant, il semblerait qu'un traitement à la doxycycline à dose sub-antimicrobienne, conjointement au SR, que ce soit sur une courte période (3 mois) ou sur une période plus longue (9 mois), soit supérieur à un traitement de SR seul.

Est-ce que l'effet bénéfique de la DDS demeure stable?

Caton et ses collègues ont examiné les patients par une étude plus large³⁹ trois mois après que les patients aient arrêté le traitement à la DDS ou le traitement placebo après une période d'un an. Le but de cette étude était de vérifier si les effets bénéfiques de la doxycycline à dose sub-antimicrobienne administrée pendant 9 mois étaient durables. Les

résultats ont démontré que l'amélioration initiale de la PS et du NAC était restée stable au cours des 3 mois supplémentaires sans traitement et ce, à l'intérieur de chaque groupe présentant une maladie parodontale sévère. Novak et ses collègues⁴⁰ ont aussi signalé des résultats stables après 3 mois et après 6 mois d'utilisation de la doxycycline à dose sub-antimicrobienne. Emingil et ses collègues^{28,29}, dans une étude décrite plus haut, ont rapporté des résultats stables avec des réductions considérablement plus importantes de la PS dans le groupe doxycycline à dose sub-antimicrobienne comparativement au groupe de contrôle après 12 mois (soit 9 mois sans traitement). Dans l'étude réalisée par Golub et ses collègues³⁴ les résultats bénéfiques obtenus après 3 mois de traitement à la doxycycline à dose sub-antimicrobienne ont été perdus lorsque le traitement complémentaire à la doxycycline à dose sub-antimicrobienne a été abandonné. Un traitement additionnel de 3 mois à la doxycycline à dose sub-antimicrobienne a corrigé ce problème.

Est-ce que la doxycycline à dose sub-antimicrobienne a un effet antibactérien sur la microflore sous-gingivale?

Il a été démontré que la propriété d'anti-collagénase de la doxycycline d'hyclate est indépendante de son activité antimicrobienne^{3,8,15,41,42}. De multiples études n'ont pas réussi à identifier un effet antimicrobien de la doxycycline à dose sub-antimicrobienne sur la microflore sous-gingivale^{30,43,44}. Walker et ses collègues⁴⁴ par exemple n'ont trouvé aucune différence microbiologique entre les groupes d'études en ce qui concerne les formes coccoïdes, les tiges motiles ou non motiles ou les tiges fusiformes ou filamenteuses. Seul le groupe à petits et grands spirochètes s'est révélé comme étant considérablement plus bas dans le groupe doxycycline à dose sub-antimicrobienne que dans le groupe placebo. Les auteurs expliquent ce résultat non pas en raison des effets antimicrobiens de la doxycycline d'hyclate mais plutôt par l'amélioration générale de la santé gingivale en raison des propriétés anti-inflammatoires et d'anti-collagénases de la doxycycline.

Aucune étude n'a démontré l'évidence d'une résistance multi-antibiotique ou d'une résistance croisée et ce à aucun moment^{30,39,43}.

Doxycycline à dose sub-antimicrobienne...

Le traitement à la doxycycline à dose sub-antimicrobienne est-il bien toléré par les patients?

Dans les études-clés, chaque patient doit rapporter les effets négatifs dans un journal personnel. Seulement trois patients sur 190 ont dû arrêter l'étude en raison d'effets négatifs ; deux dans le placebo et un dans le groupe doxycycline à dose sub-antimicrobienne. On n'a pas remarqué de différence significative dans les effets négatifs entre le groupe d'étude et le groupe de contrôle, qu'il s'agisse de maux de tête, d'influenza, de maux de dents, de congestion des sinus, d'abcès parodontal, d'un mal de gorge, etc.

La doxycycline à dose sub-antimicrobienne a-t-elle aussi des effets bénéfiques sur la parodontite agressive généralisée?

En 2002, Novak et ses collègues⁴⁰ ont publié une étude concernant les effets d'un traitement à la doxycycline à dose sub-antimicrobienne pour 6 mois en complément au SR sur des patients souffrant de parodontite agressive. Les vingt patients étaient âgés de 45 ans et moins. Ils ont été divisés au hasard en groupe d'étude et en groupe de contrôle (10 patients par groupe). Tous les patients ont reçu un débridement supra et sous-gingival ainsi que des instructions concernant le contrôle de la plaque. Le groupe d'étude a reçu de la doxycycline d'hydrate de 20mg bid pour 6 mois alors que le groupe de contrôle recevait un placebo. Au cours de cette étude, on a très strictement adhéré au protocole d'entretien alors que chaque patient recevait une prophylaxie à chaque rendez-vous de rappel (1, 3, 6 et 9 mois). À la fin de cette étude (3 mois sans traitement à la doxycycline à dose sub-antimicrobienne), la réduction de la PS était statistiquement plus élevée dans le groupe d'étude que dans le groupe de contrôle (3.02mm vs. 1.42mm). Dans le groupe doxycycline à dose sub-antimicrobienne, on remarquait qu'environ 40% des sites dont la PS initiale était de ≥ 7 mm avaient été réduits d'environ ≥ 4 mm de PS comparativement à 10% pour le groupe de contrôle. Une des observations les plus importantes concernait le fait qu'il y avait très peu de cas où la PS avait augmenté dans le groupe d'étude (2 sites) comparativement au groupe placebo (10 sites). L'étude n'a pas réussi à démontrer une augmentation significative du NAC dans le groupe doxycycline à

dose sub-antimicrobienne comparativement au groupe placebo, bien que la tendance était évidente.

De cette étude, il ressort que l'utilisation de la doxycycline à dose sub-antimicrobienne en complément d'un débridement complet de la bouche est bénéfique aux patients souffrant de parodontite agressive.

Quelle devrait être la durée minimale d'un traitement à la doxycycline à dose sub-antimicrobienne?

Plusieurs modalités de traitement ont été utilisées dans le traitement de la maladie parodontale conjointement à la doxycycline à dose sub-antimicrobienne. Caton³⁰ et Preshaw^{31,32} dans des études prospectives à long terme (neuf mois) chez des patients atteints de parodontite chronique, ont déterminé que le traitement à la doxycycline à dose sub-antimicrobienne était supérieur au groupe placebo, avec des résultats stables jusqu'à trois mois sans traitement à la doxycycline à dose sub-antimicrobienne. Novak⁴⁰ a utilisé le traitement à la doxycycline à dose sub-antimicrobienne sur des cas agressifs généralisés pour une période de six mois et a rapporté des résultats stables qui étaient supérieurs pour le groupe d'étude comparativement au groupe de contrôle. Ces résultats ont été maintenus pour une période supplémentaire de trois mois. Emingil^{28,29} dans un traitement de 3 mois à la doxycycline à dose sub-antimicrobienne, a démontré des résultats stables qui étaient supérieurs dans le groupe d'étude comparativement au groupe de contrôle et ce jusqu'à un an.

À partir des études disponibles pour l'instant, il semble raisonnable de suggérer l'approche de traitement suivante : Un traitement initial à la doxycycline à dose sub-antimicrobienne de 3 mois, en complément à la SR et ensuite l'évaluation des résultats. Les patients dont la PS et le NAC sont stables devraient être mis sous un régime d'entretien à intervalles de trois mois. Dans les cas où une détérioration serait observée, le traitement complémentaire à la doxycycline à dose sub-antimicrobienne devrait être repris pour un autre trois mois^{34,45}. À ce jour, aucune étude n'a examiné les effets d'un traitement à la doxycycline à dose sub-antimicrobienne pour une période supérieure à neuf mois.

Doxycycline à dose sub-antimicrobienne...

Quels sont les bénéfices du traitement à la doxycycline à dose sub-antimicrobienne dans les cas de patients fumeurs?

Preshaw et ses collègues⁴⁶ dans le cadre d'une analyse rétrospective des résultats d'un essai clinique randomisé prospectif, signalait que le traitement à la doxycycline à dose sub-antimicrobienne en complément au SR sur une période de neuf mois, avait démontré de meilleurs résultats comparativement au placebo, que ce soit dans des groupes de fumeurs ou de non-fumeurs. Il est intéressant de noter que lorsqu'on compare les deux groupes (les fumeurs vs. les non-fumeurs), le groupe d'étude des fumeurs (avec doxycycline à dose sub-antimicrobienne) a obtenu plus de réduction de la (PS) et d'amélioration du NAC comparativement au groupe placebo de non-fumeurs.

Bien qu'il soit reconnu que les fumeurs obtiennent moins de résultats bénéfiques du traitement parodontal, qu'il soit chirurgical ou non, il semble, selon les informations obtenues à date, que le traitement à la doxycycline à dose sub-antimicrobienne améliore les résultats du traitement non chirurgical chez les fumeurs comparativement au groupe des non-fumeurs⁴⁶.

Quel est l'effet de la doxycycline à dose sub-antimicrobienne sur le traitement chirurgical?

À ce moment, on a seulement mené une étude visant à évaluer l'effet du traitement à la doxycycline à dose sub-antimicrobienne sur les résultats d'une chirurgie parodontale⁴⁷. Vingt-quatre patients, après avoir subi une chirurgie parodontale par lambeau, ont soit reçu un traitement à la doxycycline à dose sub-antimicrobienne ou un placebo pour un total de 6 mois. Les patients ont été évalués douze mois après la chirurgie (soit six mois sans traitement à la doxycycline à dose sub-antimicrobienne). Après douze mois, la combinaison de la doxycycline à dose sub-antimicrobienne et de la chirurgie par lambeau a démontré une plus grande réduction de la PS des sites traités, qui était initialement de > 6mm.

La combinaison d'un traitement à la doxycycline à dose sub-antimicrobienne et de médicaments anti-inflammatoires sans stéroïdes est-elle synergique?

Jusqu'à maintenant, il a été démontré que l'utilisation de la doxycycline à dose sub-antimicrobienne, lorsque combinée à un traitement chirurgical ou non-chirurgical, était un traitement bénéfique et supérieur

en comparaison à ces traitements sans doxycycline à dose sub-antimicrobienne.

Il a été démontré que l'utilisation de médicaments anti-inflammatoires sans stéroïdes (AINS) réduit la prostaglandine-E₂ (PGE₂) et d'autres médiateurs inflammatoires connus comme provoquant la résorption osseuse et la perte d'attachement parodontal^{48,49}. Cet effet bénéfique anti-destructeur semble être gêné par le phénomène de rebond qui se produit lorsqu'on cesse l'administration des AINS et leur toxicité potentielle lors d'une utilisation à long terme⁵⁰.

On considère une nouvelle approche, soit la combinaison d'un traitement à la doxycycline à dose sub-antimicrobienne avec un flurbiprofène (LDF) à basse dose⁵¹. Dix-neuf patients souffrant de parodontite chronique ont été assignés au hasard : **1)** seulement le LDF (50mg qd), **2)** seulement la doxycycline à dose sub-antimicrobienne (20mg bid), **3)** une combinaison de LDF et de doxycycline à dose sub-antimicrobienne. Ces traitements ont été prescrits après un traitement initial comprenant des directives relatives à l'hygiène buccale et un SR. Les fumeurs ont été exclus de cette étude. Les cliniciens ont évalué les indicateurs de dégradation des tissus (collagénase, gélatinase, élastase et autres) à partir de biopsies gingivales faites avant que la médication soit débutée. Après trois semaines de traitement, seul le traitement au LDF seul n'a produit aucune réduction statistiquement significative des indicateurs. La doxycycline à dose sub-antimicrobienne seule a réduit de façon significative les protéinases neutres provenant de l'hôte. Par contre, à court terme (trois semaines), la thérapie combinant le LDF et la doxycycline à dose sub-antimicrobienne a produit un effet synergique, avec une réduction significative de l'activité de la collagénase, de la gélatinase et de l'élastase. On a observé une réduction de 46% à 75% des indicateurs avec la thérapie combinée comparativement à 21% à 29% avec la doxycycline à dose sub-antimicrobienne seule. Cette nouvelle approche devra être évaluée pour s'assurer de sa sûreté et de son efficacité à long terme.

Conclusion

L'efficacité du traitement biomécanique de la parodontite peut être améliorée lorsqu'on le combine avec un traitement systémique qui cible spécifiquement l'aspect de la réponse de l'hôte de la parodontite. Periostat® supprime les enzymes destructrices de tissus et lorsqu'on l'utilise comme

Doxycycline à dose sub-antimicrobienne...

complément au SR ou à la chirurgie par lambeau, il a été prouvé que ce médicament est sécuritaire et efficace pour améliorer les résultats des traitements chez les patients souffrant de parodontite chronique et agressive. Un effet bénéfique significatif a aussi été démontré pour les fumeurs. L'utilisation complémentaire de Periostat® dans les soins prodigués aux patients constitue une approche importante et novatrice dans le traitement de divers types de

parodontite. Les études actuelles concernant le Periostat® ont suivi des patients sur une période de 9 mois. Des études à plus long terme sont donc nécessaires pour valider l'utilisation chronique de ce médicament.

Remerciements: Les auteurs tiennent à remercier Sam Pivo pour sa collaboration dans la rédaction de cet article.

Bibliographie

- 1 Socransky SS, Haffajee AD, Goodson JM et al. *New concepts of destructive periodontal disease*. J Clin Periodontol 1984 ; 11 : 21-32.
- 2 Albandar JM, Brunelle JA, Kingman A. *Destructive periodontal disease in adults 30 years of age or older in the United States, 1988-1994*. J Periodontol 1999 ; 70 : 13-99.
- 3 Offenbacher S. *Periodontal diseases: pathogenesis*. Ann Periodontol 1996 ; 1: 821-878.
- 4 Page RC. *The pathobiology of periodontal disease may affect systemic diseases: inversion of a paradigm*. Ann Periodontol 1998 ; 3 : 108-120.
- 5 Golub LM, Ryan ME, Williams RC. *Modulation of the host response in the treatment of periodontitis*. Dent Today 1998 ; 17 : 102-109.
- 6 Page RC, Offenbacher S, Schroeder HE et al. *Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions*. Periodontol 2000 ; 14 : 216-248.
- 7 Sorsa T, Uitto VJ, Suomalainen K et al. *Comparison of interstitial collagenases from human gingiva, sulcular fluid and polymorphonuclear leukocytes*. J Periodontol Res 1988 ; 23 : 386-393.
- 8 Golub LM, Lee H-M, Ryan ME et al. *Tetracyclines inhibit connective tissue breakdown by multiple non-antimicrobial mechanisms*. Adv Dent Res 1998 ; 12 : 12-26.
- 9 Golub LM, Sorsa T, Lee H-M et al. *Doxycycline inhibits neutrophil (PMN)-type matrix metalloproteinases in human adult periodontitis gingiva*. J Clin Periodontol 1995 ; 22 : 100-109.
- 10 Uitto VJ, Airola K, Vaalanto M, et al. *Collagenase-3 (matrix metalloproteinase-13) expression is induced in oral mucosal epithelium during chronic inflammation*. Am J Pathol 1988 ; 152 : 1489-1499.
- 11 Greenwald RA, Golub LM, Ramamurthy NS et al. *In vitro sensitivity of the three mammalian collagenases to tetracycline inhibition: relationship to bone and cartilage degradation*. Bone 1998 ; 22 : 33-38.
- 12 Slots J, Rams TE. *Antibiotics in periodontal therapy: advantages and disadvantages*. J Clin Periodontol 1990 ; 17 : 479-493.
- 13 Goodson JM, Cugini MA, Kent RL et al. *Multicenter evaluation of tetracycline fiber therapy. II: clinical response*. J Periodontol Res 1991 ; 26 : 371-379.
- 14 Van Steenberghe D, Bercy P, Kohl J et al. *Subgingival minocycline hydrochloride ointment in moderate to severe chronic adult periodontitis: a randomized, double blind, vehicle-controlled, multicenter study*. J Periodontol 1993 ; 64 : 637-644.
- 15 Golub LM, Lee H-M, Lehrer G et al. *Minocycline reduces gingival collagenolytic activity during diabetes: preliminary observations and a proposed new mechanism of action*. J Periodontol Res. 1983 ; 18 : 516-526.
- 16 Golub LM, Wolff M, Roberts S et al. *Treating periodontal diseases by blocking tissue-destructive enzymes*. J Am Dent Assoc 1994 ; 125 : 163-169
- 17 Golub LM, Wolff M, Lee H-M, et al. *Further evidence that tetracyclines inhibit collagenase activity in human crevicular fluid and from other mammalian sources*. J Periodontol Res 1985 ; 20 : 12-23.
- 18 Golub LM, Ciancio S, Ramamurthy NS et al. *Low-dose doxycycline therapy: effect on gingival and crevicular fluid collagenase activity in humans*. J Periodontol Res 1990 ; 25 : 321-330.
- 19 Golub LM, Ramamurthy NS, McNamara TF et al. *Tetracyclines inhibit connective tissue breakdown: new therapeutic implications for an old family of drugs*. Crit Rev Oral Biol Med 1991 ; 2 : 297-322.
- 20 Rifkin BR, Vermillo AT, Golub LM. *Blocking periodontal disease progression by inhibiting tissue destructive enzymes: a potential therapeutic role for tetracyclines and their chemically-modified analogs*. J Periodontol 1993 ; 64 : 819-827
- 21 Ingman T, Sorsa T, Suomalainen K et al. *Tetracycline inhibition and the cellular source of collagenase in gingival crevicular fluid in different periodontal diseases: a review article*. J Periodontol 1993 ; 64 : 82-88.
- 22 Burns FR, Stack MS, Gray RD et al. *Inhibition of purified collagenase from alkaline-burned rabbit corneas*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1989 ; 30 : 1569-1575
- 23 Ciancio S, Ashley R. *Safety and efficacy of sub-antimicrobial-dose doxycycline therapy in patients with adult periodontitis*. Adv Dent Res 1998 ; 12 : 27-31.

Doxycycline à dose sub-antimicrobienne...

- 24 Caton JG, Ciancio S, Crout R et al. *Adjunctive use of subantimicrobial dose doxycycline therapy for periodontitis*. J Dent Res 1998 ; 77 : 2957. Abstract
- 25 Caton JG. *Evaluation of Periostat® for patient management*. Compend Contin Educ Dent 1999 ; 20 : 451-462.
- 26 Golub LM, Lee H-M, Greenwald RA et al. *A matrix metalloproteinase inhibitor reduces bone-type collagen degradation fragments and specific collagenases in gingival crevicular fluid during adult periodontitis*. Inflamm Res. 1997 ; 46 : 310-319.
- 27 Choi DH, Moon IS, Choi BK et al. *Effects of sub-antimicrobial dose of doxycycline therapy on crevicular fluid MMP-8, and gingival tissue MMP-9, TIMP-1, and IL-6 levels in chronic periodontitis*. J Periodontol 2004 ; 39 : 6-20.
- 28 Emingil G, Atilla G, Sorsa T, et al. *Effectiveness of adjunctive low-dose doxycycline therapy on clinical parameters and gingival crevicular fluid laminin-5 g2 chain levels in chronic periodontitis*. J Periodontol 2004 ; 75 : 1387-1396.
- 29 Emingil G, Atilla G, Sorsa T et al. *The effect of adjunctive low-dose doxycycline therapy on clinical parameters and gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 levels in chronic periodontitis*. J Periodontol 2004 ; 75 : 106-115.
- 30 Caton JG, Ciancio SG, Blieden TM et al. *Treatment with subantimicrobial dose doxycycline improves the efficacy of scaling and root planing in patients with adult periodontitis*. J Periodontol 2000 ; 71 : 521-532.
- 31 Preshaw PM, Hefti AF, Novak MJ et al. *Subantimicrobial dose doxycycline enhances scaling and root planing*. J Dental Research 2002 ; 81 : A127.
- 32 Preshaw PM, Hefti AF, Novak MJ et al. *Subantimicrobial dose doxycycline enhances the efficacy of scaling and root planing in chronic periodontitis: a multicenter trial*. J Periodontol 2004 ; 75 : 1068-1076.
- 33 Lee H-M, Ciancio SG, Tuter G et al. *Subantimicrobial dose doxycycline efficacy as a matrix metalloproteinase inhibitor in chronic periodontitis is enhanced when combined with a non-steroid anti-inflammatory drug*. J Periodontol 2004 ; 75:453-463.
- 34 Golub LM, McNamara TF, Ryan ME, et al. *Adjunctive treatment with subantimicrobial doses of doxycycline: effects on gingival fluid collagenase activity and attachment loss in adult periodontitis*. J Clin Periodontol 2001 ; 28 : 146-156.
- 35 Suomi J, Greene J, Vermillion J, Doyle J, et al. *The effect of controlled oral hygiene procedures on the progression of periodontal disease in adults: results after third and final year*. J Periodontol 1971 ; 42 : 152-160.
- 36 Axelsson P, Lindhe J. *The significance of maintenance care in the treatment of periodontal disease*. J Clin Periodontol 1981A ; 8 : 281-294.
- 37 Caton JG, Proye M, Polson A. *Maintenance of healed periodontal pockets after a single episode of root planing*. J Periodontol 1982 ; 53 : 420-424.
- 38 Proye M, Caton JG, Polson A. *Initial healing of periodontal pockets after a single episode of root planing monitored by controlled probing forces*. J Periodontol 1982 ; 53 : 296-301.
- 39 Caton JG, Ciancio SG, Blieden TM et al. *Subantimicrobial dose doxycycline as an adjunct to scaling and root planing: post treatment effects*. J Clin Periodontol 2001 ; 28 : 782-789.
- 40 Novak MJ, Johns LP, Miller RC et al. *Adjunctive benefits of subantimicrobial dose doxycycline in the management of severe, generalized, chronic periodontitis*. J Periodontol 2002 ; 73 : 762-769.
- 41 Ryan ME, Ramamurthy S, Golub LM, *Matrix metalloproteinases and their inhibition in periodontal treatment*. Curr Opin Periodontol 1996 ; 3 : 85-96.
- 42 Golub LM, Ramamurthy S, McNamara TF et al. *Tetracyclines inhibit connective tissue breakdown: new treatment implications for an old family of drugs*. Crit Rev Oral Biol Med 1991 ; 2 : 297-322.
- 43 Thomas J, Walker C, Bradshaw M. *Long term use of subantimicrobial dose doxycycline does not lead to changes in antimicrobial susceptibility*. J Periodontol 2000 ; 71 : 1472-1483.
- 44 Walker C, Thomas J, Nango S et al. *Long term treatment with subantimicrobial dose doxycycline exerts no antibacterial effect on the subgingival microflora associated with adult periodontitis*. J Periodontol 2000 ; 71 : 1465-1471.
- 45 Ryan ME. *Clinical applications for host modulatory therapy*. Compend Cont Educ Dent 2002 ; 23 : 1071-1082
- 46 Preshaw PM, Bradshaw MH, Hefti AF et al. *Adjunctive subantimicrobial dose doxycycline for treatment of smokers with periodontitis*. J Dent Res 2003 ; 82 : B229.
- 47 Gapski R, Barr JL, Sarment DP et al. *Effect of systemic matrix metalloproteinase inhibition on periodontal wound repair: a proof of concept trial*. J Periodontol 2004 ; 75 : 441-452.
- 48 Offenbacher S, Odle BM, Gray RC, et al. *Crevicular fluid prostaglandin E levels as a measure of periodontal disease status of adult and juvenile periodontitis patients*. J Periodont Res 1984 ; 19: 1-13.
- 49 Offenbacher S, Odle BM, Van Dyke TE. *The use of crevicular fluid prostaglandin E₂ levels as a predictor of periodontal attachment loss*. J Periodont Res 1986 ; 21 : 101-112.
- 50 Lichtenburg LM, Wang Z, Romero JJ et al. *Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) associate with 3 writerionic phospholipids: insight into the mechanism and reversal of NSAIDs-induced gastrointestinal injury*. Nature Med 1995 ; 1 : 154-158.
- 51 Lee H-M, Ciancio SG, Tuter G et al. *Subantimicrobial dose doxycycline efficacy as a matrix metalloproteinase inhibitor in chronic periodontitis patients is enhanced when combined with a non-steroidal anti-inflammatory drug*. J periodontol 2004 ; 75 : 453-463.

Demande de tirés à part

Jack Caton, DDS, MS
Professor
Chair, Division of Periodontics
University of Rochester
Eastman Dental Center
625, Elmwood Avenue
Rochester NY 14620 USA