

L'antibiothérapie systémique dans le traitement de la parodontite

Philippe Bidault, DCD, MSc, FRCD(C); Fatiha Chandad, PhD; Daniel Grenier, PhD

Auteur-ressource

Dr Grenier

Courriel : Daniel.Grenier@greb.ulaval.ca



SOMMAIRE

La parodontite se caractérise par une inflammation de l'ensemble des tissus de soutien de la dent, entraînant une migration apicale de l'attache épithéliale le long de la surface radiculaire et une destruction progressive du ligament parodontal et de l'os alvéolaire. D'une part, les bactéries présentes à l'intérieur du biofilm dentaire sous-gingival constituent les agents étiologiques primaires de la parodontite. D'autre part, la réponse immunitaire de l'hôte module le développement de la pathologie vers la destruction ou la guérison. La nature infectieuse des maladies parodontales et les résultats limités des thérapeutiques mécaniques conventionnelles pour le traitement de certaines formes de parodontite (agressive et réfractaire) justifient dans certains cas l'utilisation d'antibiotiques. Cet article fait le point sur l'antibiothérapie systémique en parodontie.

Pour les citations, la version définitive de cet article est la version électronique : www.cda-adc.ca/jcda/vol-73/issue-6/515.html

Les maladies parodontales comptent parmi les infections microbiennes les plus courantes chez l'adulte. Ce sont des maladies inflammatoires d'origine bactérienne qui affectent les tissus de soutien de la dent. Les maladies parodontales se divisent en 2 groupes : la gingivite et la parodontite. La gingivite consiste en une inflammation limitée à la gencive libre et est un phénomène réversible relativement courant. En revanche, la parodontite se caractérise par une inflammation de l'ensemble des tissus parodontaux qui entraîne une migration apicale de l'attache épithéliale le long de la surface radiculaire et une destruction progressive du ligament parodontal et de l'os alvéolaire. La parodontite progresse par phases cycliques d'exacerbation, de rémission et de latence; un phénomène qui serait en étroite relation avec l'efficacité de la réponse immunitaire de l'hôte.

La classification des maladies parodontales a beaucoup évolué au cours des années. Dans le dernier rapport de l'Académie américaine de parodontologie publié en 1999, les différentes formes de maladies parodontales ont été classifiées selon la cause, la sévérité et la localisation de la maladie¹. Les experts distinguent actuellement la parodontite chronique généralisée ou localisée, la parodontite agressive généralisée ou localisée, la parodontite associée à des maladies systémiques, la parodontite associée à des lésions endodontiques et la parodontite ulcéronécrotique. Parmi ces différentes formes, la parodontite chronique est la plus fréquemment rencontrée.

Les études épidémiologiques ont révélé que 5 % à 20 % de la population nord-américaine souffre d'une forme sévère et généralisée de parodontite². La prévalence de la maladie varie selon le sexe, la race, la région géographique

et le statut socioéconomique. De plus, certaines conditions peuvent être des facteurs prédisposants ou aggravants de la parodontite, tels l'accumulation de la plaque sous-gingivale, le tabagisme et certains troubles systémiques (p. ex., diabète, sida)³. Par exemple, le risque de parodontite est de 2,5 à 6,0 fois supérieur chez un fumeur que chez un non-fumeur⁴. De plus, les traitements parodontaux s'avèrent souvent moins efficaces chez les patients fumeurs⁵. Enfin, de nombreuses études ont démontré que la parodontite peut constituer un facteur de risque significatif pour d'autres problèmes systémiques dont l'athérosclérose, la pneumonie d'aspiration et les naissances prématurées^{6,7}.

Étiologie des maladies parodontales

Plus de 500 espèces microbiennes ont été dénombrées dans la plaque sous-gingivale formant ainsi une véritable niche écologique⁸. Sous l'influence de facteurs locaux et systémiques, certaines de ces espèces bactériennes présentes à l'intérieur du biofilm dentaire sous-gingival constituent les agents étiologiques primaires des maladies parodontales. L'accumulation et la prolifération de ces espèces bactériennes dans la poche parodontale sont à l'origine du déclenchement et de la progression des lésions parodontales. Ces infections polymicrobiennes impliquent des bactéries appelées parodontopathogènes, en majorité à Gram négatif et anaérobies strictes, qui agissent en synergie. Parmi ces espèces, les plus importantes sont *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens*, *Campylobacter rectus*, *Eikenella corrodens* et *Peptostreptococcus micros*^{9,10}. Ces bactéries produisent une grande variété de facteurs de virulence leur permettant de coloniser les sites sous-gingivaux, de résister aux mécanismes de défense de l'hôte et d'entraîner une destruction des tissus parodontaux¹¹ (ill. 1). Alors qu'*A. actinomycetemcomitans* est associée à la parodontite agressive localisée (ill. 2a et 2b), *P. gingivalis* est considérée comme l'agent étiologique majeur de la parodontite chronique^{9,12}. Des études récentes ont montré des liens entre les bactéries parodontopathogènes impliquées dans le déclenchement et la progression de la maladie. Une association fortement significative entre *T. forsythia* et *C. rectus* a été rapportée dans les parodontites agressives¹³. Socransky et coll.¹⁴ ont démontré que le complexe bactérien constitué par *P. gingivalis*, *T. denticola* et *T. forsythia*, appelé «complexe rouge», était fortement associé aux phases de destruction active des parodontites chroniques.

Bien que la présence de bactéries parodontopathogènes soit essentielle au déclenchement de la parodontite, ces microorganismes ne suffisent pas à faire progresser la maladie. En effet, la réponse immunitaire de l'hôte module l'évolution de la maladie vers la destruction ou la guérison¹⁵. Les différents médiateurs de l'inflammation produits par les cellules immunitaires contribuent normalement à l'homéostasie des tissus. Cependant, une surproduction de certains média-

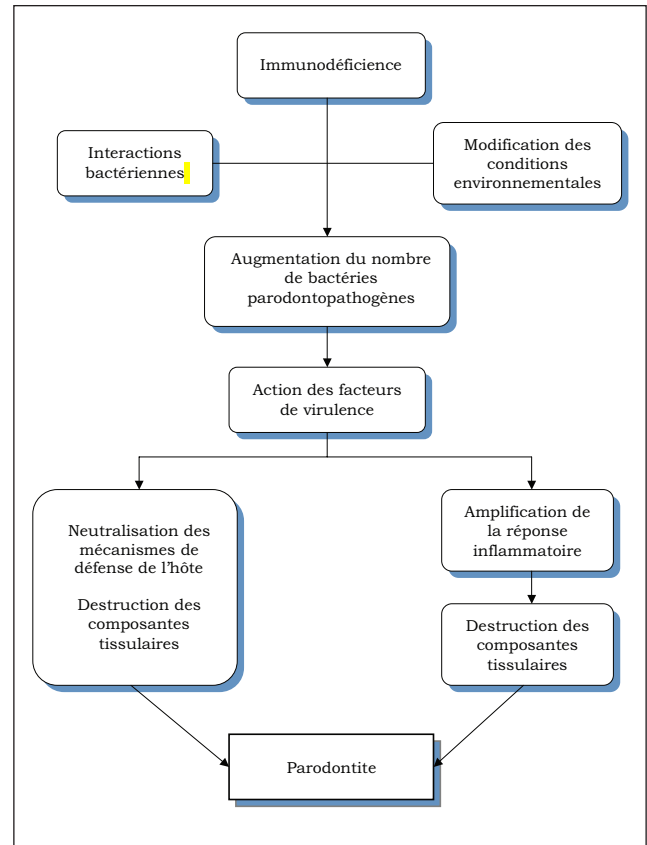


Illustration 1 : Étiopathogénèse de la parodontite.

teurs, tels que l'interleukine-1 β , le facteur alpha de nécrose tumorale et les prostaglandines, entraîne une inflammation chronique et persistante qui est à l'origine de la destruction tissulaire^{16,17}. En effet, ces médiateurs peuvent activer un ou plusieurs facteurs de dégradation tissulaire, notamment les métalloprotéinases matricielles, le plasminogène et les protéases de type sérine des polymorphonucléaires, ce qui cause une résorption osseuse^{18,19}.

Récemment, il a été proposé que certains virus de la famille Herpesviridae, incluant le cytomégalovirus, le virus d'Epstein et Barr et le virus herpes simplex, pourraient avoir un rôle étiologique dans la pathogénèse de la maladie parodontale²⁰. Ces virus présents dans les lésions parodontales pourraient contribuer à la destruction tissulaire par leur activité lytique dirigée contre les cellules structurales et immunitaires. Des études additionnelles sont cependant nécessaires pour confirmer la participation de ces virus dans le processus pathogénique de la maladie parodontale.

Thérapie mécanique

La désorganisation mécanique du biofilm dentaire et l'élimination des facteurs irritants locaux constituent la base des thérapies parodontales initiales. Des études longitudinales ont démontré l'efficacité de cette approche fondée sur le détartrage et le surfaçage radiculaire, le renforcement

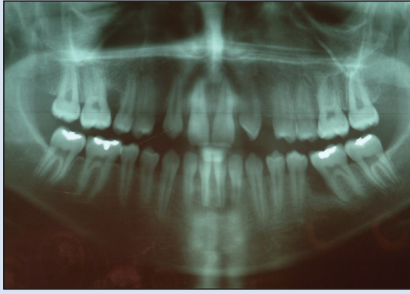


Illustration 2a : Radiographie panoramique d'un cas de parodontite agressive localisée chez un sujet de 13 ans.



Illustration 2b : Sondage profond localisé avec peu de plaque et de tartre chez le même patient.

des habitudes d'hygiène buccale du patient et un suivi régulier pour éliminer les nouveaux dépôts^{21,22}. L'efficacité de ce traitement se traduit par la disparition des symptômes cliniques, la réduction ou l'élimination des parodontopathogènes et le retour d'une flore bactérienne bénéfique. Cependant ce protocole de traitement présente des limites. En effet, tous les patients et tous les sites ne répondent pas uniformément et favorablement à la thérapie mécanique conventionnelle. Cette efficacité réduite de la thérapie peut s'expliquer par un ensemble de facteurs liés au patient (locaux ou généraux), à l'étendue et à la nature de la perte d'attache, aux variations anatomiques locales, à la forme de la maladie parodontale et à la composition du biofilm. La nature infectieuse des maladies parodontales et les résultats limités qui peuvent être obtenus avec des thérapeutiques mécaniques conventionnelles justifient, pour certaines formes de parodontite, l'utilisation d'antibiotiques.

Observations d'ordre général sur l'antibiothérapie

Les antibiotiques peuvent être administrés de façon locale (libération immédiate ou contrôlée) ou systémique. Quoique l'antibiothérapie locale à libération contrôlée permette de réduire significativement les effets secondaires non désirés liés à une administration systémique, son inconvénient majeur est la nature temporaire de l'amélioration clinique. Avec la thérapie à libération contrôlée, les réservoirs bactériens ne sont pas totalement éliminés et une recolonisation des sites traités peut se produire. Le présent article traite des indications des traitements systémiques. Les antibiotiques administrés par voie systémique pénètrent les tissus parodontaux et la poche parodontale via le sérum. Ils peuvent y atteindre les microorganismes inaccessibles aux instruments de détartrage ou à l'antibiothérapie locale. L'antibiothérapie systémique possède également le potentiel de supprimer toutes les bactéries parodontopathogènes colonisant les sillons profonds de la langue de même que les sites cliniquement non malades qui peuvent entraîner une réinfection chronique. L'antibiothérapie systémique s'avère avantageuse pour l'éradication et la prévention des infec-

tions par les paro-dontopathogènes qui envahissent les tissus parodontaux sous-épithéliaux ou colonisent des régions extradentaires.

Lors de la prise de décision de l'utilisation d'une antibiothérapie systémique curative, il est important de considérer ses bénéfices potentiels et ses effets secondaires. Ces bénéfices peuvent permettre de traiter des patients qui réagissent peu aux thérapies conventionnelles ou des individus ayant de multiples sites d'infection qui présentent une parodontite réfractaire. Les risques potentiels comprennent le développement d'espèces bactériennes

résistantes, l'émergence d'infections opportunistes à mycètes ou *Pseudomonas*, et la sensibilisation allergique^{23,24}.

Plusieurs études ont évalué l'utilisation des antibiotiques pour arrêter ou ralentir la progression de la parodontite²⁵⁻²⁹. Par voie systémique, l'utilisation d'antibiotiques permet statistiquement un plus grand gain d'attache et une réduction de la profondeur des poches parodontales. Ceci est valable quelles que soient les mesures de sondage initial et la modalité thérapeutique utilisée (antibiothérapie seule, associée au détartrage/surfaçage radiculaire, ou associée au détartrage/surfaçage radiculaire plus une thérapie chirurgicale). Cependant, le bénéfice thérapeutique observé n'est cliniquement significatif que dans un nombre limité de situations. Le gain d'attache est par exemple plus important chez les patients souffrant de parodontite agressive que chez les patients atteints de parodontite chronique. La grande variation des dosages et des protocoles étudiés permet difficilement de préciser quels types de molécules et de posologie sont les plus performants. Faute de données hautement probantes, le praticien doit se reporter aux recommandations professionnelles existantes qui définissent les indications et les protocoles appropriés.

Selon l'Académie américaine de parodontologie, les patients susceptibles de bénéficier des antibiotiques sont ceux pour qui le traitement mécanique conventionnel s'avère inefficace (p. ex., ceux qui souffrent de parodontite réfractaire), ceux qui souffrent d'infections parodontales aiguës (maladies parodontales nécrotiques et abcès parodontaux) ou de parodontites agressives, et certains patients médicalement compromis³⁰. Les patients fumeurs peuvent également bénéficier d'une antibiothérapie systémique associée au traitement mécanique conventionnel²⁵. De plus, les parodontites causées par *A. actinomycetemcomitans* nécessitent souvent un traitement antibiotique puisque cette bactérie se retrouve sur toutes les surfaces des muqueuses de la cavité buccale³¹ et qu'elle est capable d'envahir les tissus mous³². Cette bactérie peut donc recoloniser la poche parodontale rapidement à la suite d'une thérapie mécanique sans antibiotique³³. Ces recommandations vont dans le même sens que celles

de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé³⁴. Cependant, il faut garder à l'esprit que l'efficacité d'un traitement antibiotique ne peut être garantie. Ceci s'explique notamment par le fait qu'une même forme clinique de parodontite peut être causée par différents microorganismes chez différents patients.

Choix des antibiotiques

La sélection d'un antibiotique en pratique clinique peut être fondée sur une analyse microbiologique d'un échantillon obtenu des sites malades³⁰. Cependant, cette approche est souvent limitée aux cas difficiles à traiter car le coût de telles analyses peut s'avérer onéreux et techniquement difficiles à mettre en œuvre. Le choix est donc le plus souvent empirique et fondé sur le tableau clinique. Les traitements antibiotiques les plus couramment prescrits pour le traitement de parodontites agressives et réfractaires sont présentés dans le **tableau 1**. Les principales approches d'antibiothérapies systémiques pour les traitements parodontaux s'appuient sur des monothérapies à base de β -lactamines (amoxicilline \pm acide clavulanique), métronidazole, tétracyclines (tétracycline, doxycycline, minocycline), clindamycine et ciprofloxacine²⁹.

Les β -lactamines, y compris l'amoxicilline, sont des médicaments à large spectre d'activité fréquemment prescrits par les parodontistes pour le traitement d'abcès parodontaux. Ces antibiotiques démontrent une excellente diffusion tissulaire mais sont relativement peu concentrés dans le fluide crévulaire. Considérant que plusieurs parodontopathogènes produisent des β -lactamases pouvant inactiver les β -lactamines³⁵, la combinaison amoxicilline/acide clavulanique mériterait d'être considérée.

Le métronidazole avec son spectre d'activité étroit, ciblant plus particulièrement les bactéries anaérobies strictes, a été rapporté dans plusieurs études comme un agent efficace pour le traitement des parodontites réfractaires impliquant *P. gingivalis* et/ou *P. intermedia*³⁶. Il permet d'obtenir des concentrations antibactériennes efficaces dans les tissus gingivaux et le fluide crévulaire. L'administration orale de métronidazole semble avoir peu d'impact sur la microflore indigène buccale et intestinale³⁷.

Les tétracyclines, incluant la doxycycline et la minocycline, agissent contre d'importants parodontopathogènes dont *A. actinomycetemcomitans*, possèdent des propriétés anticollagénases et peuvent réduire la destruction tissulaire et la résorption osseuse³⁸. Quoique les tétracyclines administrées par voie systémique atteignent des concentrations relativement élevées dans le fluide crévulaire, une grande variabilité est notée selon les patients³⁹. Cette variabilité pourrait être à l'origine des différences observées dans la réponse clinique à la suite de l'administration systémique des tétracyclines. Les tétracyclines sont particulièrement indiquées pour les infections parodontales à prédominance d'*A. actinomycetemcomitans*, alors que leur efficacité pour

Tableau 1 Antibiothérapie fréquemment prescrite pour le traitement de parodontites agressives et réfractaires

Antibiotique	Dosage (adulte) ^a
Métronidazole	500 mg t.i.d. pendant 8 jours
Doxycycline ou minocycline	100–200 mg q.d. pendant 21 jours
Clindamycine	300 mg t.i.d. pendant 8 jours
Ciprofloxacine	500 mg b.i.d. pendant 8 jours
Métronidazole et amoxicilline	250 mg t.i.d. pendant 8 jours (chacun)
Métronidazole et ciprofloxacine	500 mg b.i.d. pendant 8 jours (chacun)

^a q.d. : une fois par jour; b.i.d. : 2 fois par jour; t.i.d. : 3 fois par jour

les destructions parodontales impliquant une infection mixte est plus limitée.

La clindamycine est efficace contre les coques à Gram positif et les bâtonnets anaérobies à Gram négatif, mais agit très peu sur *A. actinomycetemcomitans*⁴⁰. Cet antibiotique s'est avéré efficace pour le traitement des parodontites réfractaires. Toutefois, la clindamycine doit être prescrite avec prudence puisqu'il existe un risque de surcroissance de *Clostridium difficile* pouvant résulter en une colite pseudomembraneuse³⁰.

La ciprofloxacine est efficace contre plusieurs parodontopathogènes dont *A. actinomycetemcomitans*⁴¹. Cet antibiotique pénètre avec efficacité les tissus parodontaux malades et peut atteindre dans le fluide crévulaire des concentrations supérieures à celles retrouvées dans le sérum.

Puisque les lésions parodontales abritent un mélange de bactéries parodontopathogènes, le traitement des parodontites agressives se fait de plus en plus couramment avec une combinaison d'antibiotiques²⁶. L'avantage reconnu de ces associations d'antibiotiques réside dans leur spectre d'activité élargi et dans certains cas des effets synergiques. Ces combinaisons incluent le métronidazole et l'amoxicilline pour les infections à *A. actinomycetemcomitans* et le métronidazole et la ciprofloxacine pour les infections parodontales de type mixte ou pour les patients allergiques à l'amoxicilline. Dans une étude récente, Guerrero et coll.⁴² ont clairement démontré que l'administration systémique d'une combinaison de métronidazole et d'amoxicilline, en association avec le traitement non chirurgical des parodontites agressives, améliorerait significativement le résultat clinique sur une période de 6 mois. In vitro, le métronidazole en association avec l'amoxicilline ou la ciprofloxacine a démontré un effet synergique contre *A. actinomycetemcomitans*⁴³. À l'inverse, des effets d'antagonisme peuvent être observés entre certains antibiotiques, par exemple les tétracyclines et certaines β -lactamines⁴⁴.

Autres thérapies

Plusieurs études ont été consacrées à l'utilisation systémique d'agents modulateurs de la réponse de l'hôte tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens^{45,46} et les doses sous-antimicrobiennes de doxycycline^{47,48}. Récemment, la Food and Drug Administration a approuvé l'utilisation par voie systémique de capsules de doxycycline hyclate Periostat (CollaGenex Pharmaceuticals, Inc., Newton, Penn.), un inhibiteur de métalloprotéinases matricielles, comme thérapie adjuvante au détartrage/surfaçage radiculaire pour le traitement des parodontites. Bien que plusieurs études^{47,48} aient démontré certains bénéfices associés à l'utilisation de doses sous-antimicrobiennes de doxycycline, des interrogations demeurent et une utilisation à grande échelle pour le traitement des parodontites chroniques n'est pas encore justifiée.

En plus de l'approche curative, une antibiothérapie prophylactique est préconisée chez les patients qui subissent des procédures parodontales et qui présentent un risque d'infection locale ou générale (p. ex., les patients transplantés, greffés, immunocompromis ou ayant une pathologie systémique non contrôlée tel le diabète ou l'arthrite), de même que chez les patients à risque d'infection à distance (p. ex., les sujets ayant un risque d'endocardite ou les patients porteurs de certains types de prothèses articulaires). Ces recommandations s'appliquent à tous les types de chirurgie parodontale, la pose d'implants, le détartrage et surfaçage radiculaire, le sondage de la poche parodontale, l'insertion de fibre ou de languette imprégnée d'antibiotique dans la poche parodontale et tout nettoyage prophylactique pour lequel un saignement est anticipé⁴⁹. Chez le sujet sain, il n'existe pas de preuve suffisante validant l'hypothèse qu'une antibioprophyllaxie réduirait le risque d'infection postopératoire.

Conclusion

La nature infectieuse des maladies parodontales justifie dans certains cas le recours aux antibiotiques comme agent thérapeutique. Les patients susceptibles de bénéficier des antibiotiques sont ceux ne répondant pas au traitement mécanique conventionnel, ceux souffrant d'infections parodontales aiguës ou de parodontites agressives, de même que ceux médicalement compromis. Les antibiotiques administrés par voie systémique peuvent atteindre les microorganismes inaccessibles aux instruments de détartrage ou à l'antibiothérapie locale. Les principales approches d'antibiothérapies systémiques pour les traitements parodontaux s'appuient sur des monothérapies, même si l'utilisation de combinaison d'antibiotiques devient de plus en plus courante. Les antibiotiques les plus fréquemment utilisés incluent le métronidazole, les tétracyclines, la clindamycine, la ciprofloxacine et l'amoxicilline. Toutefois, lors de la prise de décision de l'utilisation d'une antibiothérapie systémique curative, il est important de considérer tant les bénéfices que les effets indésirables. Les risques potentiels associés à l'antibiothérapie systémique sont bien connus, notamment

l'émergence d'infections opportunistes à mycètes et la sélection de souches bactériennes résistantes. Le développement d'une résistance aux antibiotiques par les bactéries buccales sera abordé dans un prochain article. ♦

LES AUTEURS

Remerciements : Nous désirons remercier les Drs Guy Gagnon et Gilbert Grenier de la Faculté de médecine dentaire de l'Université Laval pour leurs critiques constructives dans la préparation de ce manuscrit.



Le Dr Bidault est parodontiste en cabinet privé à Paris. Il est également attaché de consultation à l'Hôpital Bretonneau de Paris.



La Dre Chandad est professeure agrégée à la Faculté de médecine dentaire et membre du Groupe de recherche en écologie buccale, Université Laval (Québec).



Le Dr Grenier est professeur titulaire à la Faculté de médecine dentaire et directeur du Groupe de recherche en écologie buccale, Université Laval (Québec).

Écrire au : Dr Daniel Grenier, Groupe de recherche en écologie buccale, Faculté de médecine dentaire, Université Laval, Québec, QC G1K 7P4.

Les auteurs n'ont aucun intérêt financier déclaré.

Cet article a été révisé par les pairs.

Références

1. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol* 1999; 4(1):1-6.
2. Papapanou PN. Epidemiology of periodontal diseases: an update. *J Int Acad Periodontol* 1999; 4(1):110-16.
3. Van Dyke TE, Sheilesh D. Risk factors for periodontitis. *J Int Acad Periodontol* 2005; 7(1):3-7.
4. Bergstrom J. Tobacco smoking and chronic destructive periodontal disease. *Odontology* 2004; 92(1):1-8.
5. Ah MK, Johnson GK, Kaldahl WB, Patil KD, Kalkwarf KL. The effect of smoking on the response to periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 1994; 21(2):91-7.
6. Gendron R, Grenier D, Maheu-Robert L. The oral cavity as a reservoir of bacterial pathogens for focal infections. *Microbes Infect* 2000; 2(8):897-906.
7. Paquette DW. The periodontal infection-systemic disease link: a review of the truth or myth. *J Int Acad Periodontol* 2002; 4(3):101-9.
8. Paster BJ, Boches SK, Galvin JL, Ericson RE, Lau CN, Levanos VA, and others. Bacterial diversity in human subgingival plaque. *J Bacteriol* 2001; 183(12):3770-83.
9. Nishihara T, Koseki T. Microbial etiology of periodontitis. *Periodontol* 2000 2004; 36:14-26.
10. Feng Z, Weinberg A. Role of bacteria in health and disease of periodontal tissues. *Periodontol* 2000 2006; 40:50-76.
11. Curtis MA, Slaney JM, Aduse-Opoku J. Critical pathways in microbial virulence. *J Clin Periodontol* 2005; 32(Suppl 6):28-38.
12. Slots J, Ting M. Actinobacillus actinomycetemcomitans and Porphyromonas gingivalis in human periodontal disease: occurrence and treatment. *Periodontol* 2000 1999; 20:82-121.
13. Kamma JJ, Nakou M, Gmur R, Baehni PC. Microbiological profile of early onset/aggressive periodontitis patients. *Oral Microbiol Immunol* 2004; 19(5):314-21.
14. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol* 1998; 25(2):134-44.

15. Schenkein HA. Host responses in maintaining periodontal health and determining periodontal disease. *Periodontol 2000* 2006; 40:77–93.
16. Kinane DF, Lappin DF. Clinical, pathological and immunological aspects of periodontal disease. *Acta Odontol Scand* 2001; 59(3):154–60.
17. Madianos PN, Bobetsis YA, Kinane DF. Generation of inflammatory stimuli: how bacteria set up inflammatory responses in the gingiva. *J Clin Periodontol* 2005; 32(Suppl 6):57–71.
18. Sorsa T, Tjaderhane L, Salo T. Matrix metalloproteinases (MMPs) in oral diseases. *Oral Dis* 2004; 10(6):311–8.
19. Reynolds JJ, Meikle MC. Mechanisms of connective tissue matrix destruction in periodontitis. *Periodontol 2000* 1997; 14:144–57.
20. Contreras A, Slots J. Mammalian viruses in human periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 1996; 11(6):381–6.
21. Kaldahl WB, Kalkwarf KL, Patil KD. A review of longitudinal studies that compared periodontal therapies. *J Periodontol* 1993; 64(4):243–53.
22. Kaldahl WB, Kalkwarf KL, Patil KD, Molvar MP, Dyer JK. Long-term evaluation of periodontal therapy: I. Response to 4 therapeutic modalities. *J Periodontol* 1996; 67(2):93–102.
23. Drisko CH. Non-surgical pocket therapy: pharmacotherapeutics. *Ann Periodontol* 1996; 1(1):491–566.
24. Walker CB. The acquisition of antibiotic resistance in the periodontal microflora. *Periodontol 2000* 1996; 10:79–88.
25. Haffajee AD. Systemic antibiotics: to use or not to use in the treatment of periodontal infections. That is the question. *J Clin Periodontol* 2006; 33(5):359–61.
26. Slots J, Ting M. Systemic antibiotics in the treatment of periodontal disease. *Periodontol 2000* 2002; 28:106–76.
27. Herrera D, Sanz M, Jepsen S, Needleman I, Roldan S. A systematic review on the effect of systemic antimicrobials as an adjunct to scaling and root planing in periodontitis patients. *J Clin Periodontol* 2002; 29(Suppl 3):136–59, discussion 160–2.
28. Haffajee AD, Socransky SS, Gunsolley JC. Systemic anti-infective periodontal therapy. A systematic review. *Ann Periodontol* 2003; 8(1):115–81.
29. van Winkelhoff AJ, Rams TE, Slots J. Systemic antibiotic therapy in periodontitis. *Periodontol 2000* 1996; 10:45–78.
30. Slots J; Research, Science and Therapy Committee. Systemic antibiotics in periodontics. *J Periodontol* 2004; 75(11):1553–65.
31. Mombelli A, Gmur R, Gobbi C, Lang NP. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in adult periodontitis. I. Topographic distribution before and after treatment. *J Periodontol* 1994; 65(9):820–6.
32. Meyer DH, Lippmann JE, Fives-Taylor PM. Invasion of epithelial cells by *Actinobacillus actinomycetemcomitans*: a dynamic, multistep process. *Infect Immun* 1996; 64(8):2988–97.
33. van Winkelhoff AJ, Tjihof CJ, de Graaff J. Microbiological and clinical results of metronidazole plus amoxicillin therapy in *Actinobacillus actinomycetemcomitans*-associated periodontitis. *J Periodontol* 1992; 63(1):52–7.
34. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. [Antibiotic prescription in odontology and stomatology: recommendations and indications]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2002; 103(6):352–68.
35. Roberts MC. Antibiotic toxicity, interactions and resistance development. *Periodontol 2000* 2002; 28:280–97.
36. Loesche WJ, Giordano JR, Hujuel P, Schwarcz J, Smith BA. Metronidazole in periodontitis: reduced need for surgery. *J Clin Periodontol* 1992; 19(2):103–12.
37. Heimdahl A, Nord CE, Okuda K. Effect of tinidazole on the oral, throat and colon microflora of man. *Med Microbiol Immunol* 1980; 168(1):1–10.
38. Sapadin AN, Fleischmajer R. Tetracyclines: nonantibiotic properties and their clinical implications. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54(2):258–65.
39. Sakellari D, Goodson JM, Kolokotronis A, Konstantinidis A. Concentration of 3 tetracyclines in plasma, gingival crevice fluid and saliva. *J Clin Periodontol* 2000; 27(1):53–60.
40. Walker C, Gordon J. The effect of clindamycin on the microbiota associated with refractory periodontitis. *J Periodontol* 1990; 61(11):692–8.
41. Slots J, Feik D, Rams TE. In vitro antimicrobial sensitivity of enteric rods and pseudomonads from advanced adult periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 1990; 5(5):298–301.
42. Guerrero A, Griffiths GS, Nibali L, Suvan J, Moles DR, Laurell L, and others. Adjunctive benefits of systemic amoxicillin and metronidazole in non-surgical treatment of generalized aggressive periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2005; 32(10):1096–107.
43. Pavicic MJ, van Winkelhoff AJ, de Graaff J. In vitro susceptibilities of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* to a number of antimicrobial combinations. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36(12):2634–8.
44. Eliopoulos GM. Synergism and antagonism. *Infect Dis Clin North Am* 1989; 3(3):399–406.
45. Williams RC, Jeffcoat MK, Howell TH, Rolla A, Stubbs D, Teoh KW, and others. Altering the progression of human alveolar bone loss with the non-steroidal anti-inflammatory drug flurbiprofen. *J Periodontol* 1989; 60:485–90.
46. Howell TH, Fiorellini J, Weber HP, Williams RC. Effect of the NSAID piroxicam, topically administered, on the development of gingivitis in beagle dogs. *J Periodontol Res* 1991; 26(3 Pt 1):180–3.
47. Golub LM, McNamara TF, Ryan ME, Kohut B, Blieden T, Payonk G, and others. Adjunctive treatment with subantimicrobial doses of doxycycline: effects on gingival fluid collagenase activity and attachment loss in adult periodontitis. *J Clin Periodontol* 2001; 28(2):146–56.
48. Caton JG, Ciancio SG, Blieden TM, Bradshaw M, Crout RJ, Hefti AF, and others. Treatment with subantimicrobial dose doxycycline improves the efficacy of scaling and root planing in patients with adult periodontitis. *J Periodontol* 2000; 71(4):521–32.
49. Seymour RA, Preshaw PM, Thomason JM, Ellis JS, Steele JG. Cardiovascular diseases and periodontology. *J Clin Periodontol* 2003; 30:279–92.