

Evaluation de l'efficacité d'une antibiothérapie dans la maladie parodontale humaine

CIGANA, F, DOUMENJOU, F.

*Institut: Laboratoire d'Anatomo-Pathologie, Pr. P. Boussagol,
Unité de Formation et de Recherche d'Odontologie. Université de Bordeaux II (France).*

RÉSUMÉ

Douze patients atteints de parodontites profondes avec des poches supérieures ou égales à 4 mm ont été sélectionnés pour évaluer l'efficacité d'un antibiotique administré par voie orale, pendant 15 jours, dans la maladie parodontale sans qu'intervienne aucun enseignement d'hygiène, ni de traitement conventionnel entre les jours 0 et 15.

Cette étude, réalisée en double aveugle, constate une diminution de l'inflammation gingivale par la comparaison des paramètres cliniques et histologiques, mettant ainsi en évidence le rôle thérapeutique indiscutable de l'antibiothérapie.

Par un test « t » de Student, nous observons, entre 0 et 15 jours, une diminution significative de l'indice de plaque, de l'indice gingival et de l'indice de saignement et une augmentation significative des récessions. Cependant, nous n'obtenons pas de différence significative pour la profondeur des poches et le niveau d'attache.

Ces résultats cliniques sont corrélés avec les paramètres histologiques, à savoir, une diminution significative de la densité volumétrique du tissu conjonctif infiltré, de la substance non collagénique, des vaisseaux et du nombre de plasmocytes et une augmentation significative de la densité volumétrique du tissu conjonctif non infiltré, de la substance collagénique et du nombre de fibroblastes.

MOTS-CLÉS:

Tétracyclines - Parodontites - Inflammation - Etude clinique - Histologie.

SUMMARY

12 patients suffering from advanced periodontitis with probing depths of 4 mm or more, were selected to assess the efficiency of an oral antibiotic during a period of 15 days in the treatment of periodontal disease.

Our double-blind test, shows a decrease of gingival inflammation involving a comparison of clinical and histological parameters, thus highlighting the indisputable therapeutic role of antibiotic therapy.

By means of a « t » test of Student a significant decrease in the plaque index, the gingival index and the bleeding index was noted between day 0 and day 15 as well as a significant increase in the recessions. However, no significant difference was obtained in the probing depths and the attachment level.

These clinical results were correlated with histological parameters, namely a significant drop in the volumetric density of the infiltrated connective tissue, of the non collagenous structures, the blood-vessels and the number of plasma cells, in addition to a significant increase in the volumetric density of the non infiltrated connective tissue, in the collagenous structures and the number of fibroblasts.

KEY WORDS:

Tetracyclines - Periodontitis - Inflammation - Clinical study - Histology.

INTRODUCTION

La maladie parodontale désigne à la fois les altérations inflammatoires et les destructions du parodonte (gencive, ligament, os alvéolaire et cément). Ces altérations se caractérisent par des pertes d'attache plus ou moins importantes mais souvent très facilement décelables cliniquement et radiologiquement (Suzuki et Charon, 1989).

Ce n'est pas une maladie chronique au sens strict; c'est-à-dire constamment en évolution, mais à caractère cyclique, avec, en alternance, des épisodes aigus de destruction tissulaire (lésion active) et des périodes de latence relative (quiescence, lésion inactive). Cette activité diffère d'un sujet à l'autre, mais aussi chez un même sujet, d'un site à l'autre (Goodson et coll., 1982; 1986; Haffajee et coll., 1983; Socransky, 1984).

Depuis les travaux fondamentaux de Loe et coll. (1965) et de Theilade et coll. (1966) sur la gingivite expérimentale, l'importance de la plaque dentaire dans l'étiologie de la maladie parodontale est universellement reconnue et a été souvent confirmée (Loe et Schiott (1970), Socransky (1970; 1977), Burnett (1976), Theilade et coll. (1976), Listgarten et Hell-den (1978), Genco (1981), Socransky et coll. (1982). Pour Lindhe (1986), il y aurait un équilibre entre la pathogénicité de la flore microbienne sous-gingivale et la réponse de l'hôte au cours des phases de repos. Cet équilibre pourrait se rompre lors de modifications qualitatives et quantitatives de la plaque bactérienne et entraîne une réaction inflammatoire aiguë qui correspond à «des poussées inflammatoires». Ainsi, la progression de la parodontite dépendrait, avant tout, du nombre de «poussées inflammatoires» survenant dans chaque site.

Il est actuellement très difficile d'évaluer par des méthodes classiques les poches parodontales actives de celles qui sont au repos (Hurt, 1977). Seule, l'association de plusieurs études cliniques, histologiques, bactériologiques, radiologiques et immunologiques répétées à des intervalles de temps réduits peuvent permettre d'évaluer la progression et l'activité des lésions parodontales.

Si le contrôle de la plaque sus gingivale reste un objectif clinique important (Suomi et coll., 1971 a et b; Axelsson et Lindhe, 1978), il est indispensable d'agir sur la plaque sous gingivale dans le cadre de la maladie parodontale installée.

La maladie parodontale étant une maladie d'origine infectieuse, il est logique d'utiliser pour son traitement des agents antimicrobiens. Reynolds et coll.,

(1978) Loesche et coll., (1981) ont montré que la flore sous-gingivale pouvait être détruite par de nombreux antibiotiques. Genco, (1981) a souligné la susceptibilité aux antibiotiques des espèces bactériennes impliquées dans les parodontopathies. C'est ainsi que les tétracyclines ont largement été étudiées en parodontologie (Listgarten et coll., 1978; Slots, 1979; Pascale et Gordon, 1986; Giancio et coll., 1982).

Slots et coll., (1980) ont montré in vitro l'action des tétracyclines et de la minocycline sur les souches de l'actynobacillus actinomycetemcomitans (a.a.). La plupart des souches d'Hémophilus sont sensibles à la tétracycline.

D'après Walker et coll., (1983) cet antibiotique inhibe, in vitro, plus de 90% de la flore microbienne des sites atteints de parodontites modérées ou sévères.

Genco, en 1981, a montré l'efficacité des tétracyclines vis-à-vis des différentes souches bactériennes impliquées dans la maladie parodontale (Bactéroides, a.a., fusobactérium...).

Les tétracyclines sont les antibiotiques qui diffusent le mieux dans l'organisme et pénètrent facilement dans les tissus enflammés. Fabre (1968, 1971 a et b) a montré que la D.C. atteint tous les organes avec des taux largement bactériologiques situés généralement entre 2 et 4 g par mg et toujours supérieurs à 1 g par ml.

Michel et coll., en 1979, ont montré l'affinité élective des tétracyclines pour le tissu osseux.

Dans notre étude, nous avons choisi une tétracycline: le chlorhydrate de doxycycline (D.C.) qui est un antibiotique bactériostatique à large spectre d'action obtenu en 1965 par semi synthèse. Le but de notre étude a été l'évaluation de l'efficacité, par voie générale, du chlorhydrate de doxycycline dans la maladie parodontale humaine.

MATERIEL ET METHODES

Les douze patients (8 hommes et 4 femmes) âgés de 25 à 60 ans, (moyenne d'âge: 37 ans) sélectionnés pour notre étude, présentaient tous, une parodontite, avec des poches supérieures ou égales à 4 mm et au moins 2 lésions en miroir qui sont prélevées par biopsies.

— 6 patients présentaient une parodontite à progression rapide de type B (P.P.R.B.), selon la classification de Suzuki et Charon (1989).

— 6 patients présentaient une parodontite chronique de l'adulte (P.C.A.).

Aucune femme n'était enceinte. Tous les patients sont de gros fumeurs (plus de 20 cigarettes par jour) mais ne présentaient pas de maladie systémique. Ces sujets étaient vierges de tout traitement parodontal et n'avaient subi aucun enseignement d'hygiène orale; pendant le traitement, ils ont gardé leurs habitudes d'hygiène buccodentaire. Aucun patient n'avait pris d'antibiotique dans les 3 mois précédant l'étude, ni aucun autre traitement susceptible d'interférer avec cette dernière (anticoagulants, corticoïdes, immunodépresseurs).

L'expérimentation a été conduite en double aveugle, les gélules ont été préparées par le laboratoire:

- 6 tubes placebo,
- 6 tubes antibiotiques.

L'antibiotique était une tétracycline, le *chlorhydrate de doxycycline*.

Le traitement consiste à donner au patient une gélule matin et soir avant le repas, pendant 15 jours. Chaque gélule est dosée à 100 mg.

Chaque patient a subi plusieurs examens (examen radiologique, clinique et histologique).

EXAMEN RADIOLOGIQUE

Cet examen a été utilisé pour sélectionner les patients et surtout nous guider dans le choix du lieu de prélèvement (localisation des 2 lésions en miroir avec des poches infra osseuses supérieures à 4 mm).

Du fait de la difficulté de standardisation, l'examen radiologique n'a pas été utilisé comme examen de diagnostic ni de pronostic de l'activité de la maladie parodontale. En effet, Goldman et coll. (1973), Goodson et coll. (1984), Tanner et coll. (1984) ont montré que la destruction osseuse décelable à la radiographie, présente un retard de 4 à 8 mois par rapport aux pertes d'attache mesurées par sondage. Or, notre étude ne dure que 15 jours.

Un bilan radiographique a été fait au jour 0, à l'aide d'un long cône 60 kV et d'un angulateur de Rinn XCP(R), qui permet d'avoir moins de déformations par rapport à la technique de la bissectrice.

Ce bilan est constitué de 21 radiographies faites sur le même appareil et avec les mêmes constantes.

Le développement des radiographies a été fait dans des conditions identiques.

Les examens cliniques et histologiques (étude morphométrique) permettent d'identifier et de quantifier le degré d'inflammation des différents sites de la cavité buccale avant et après traitement. Ces examens ont été faits aux jours 0 et 15.

EXAMEN CLINIQUE

Les paramètres cliniques examinés étaient:

- indice gingival (G.I.) de Loe et Silness (1963)
- indice de plaque (P.I.) de Silness et Loe (1964)
- indice de saignement modifié (S.B.I.) par sondage sur les données du S.B.I. de Muhlemann et Son (1971) et les modifications apportées par Hancock et coll. (1979).
- profondeur des poches
- niveau d'attache
- récessions

PARAMÈTRES HISTOLOGIQUES

Deux lésions symétriques ont été sélectionnées par les examens radiologiques et cliniques.

Une biopsie a été réalisée au jour 0 et au jour 15. L'anesthésie est pratiquée au fond du vestibule, loin du lieu de prélèvement, pour ne pas causer de modifications tissulaires (environ 0,5 cc d'alphacaine avec adrénaline sont injectés). A l'aide d'une lame de bistouri n° 15, 4 incisions (Fig. 1), délimitant l'échantillon ont été effectuées. L'incision n° 4 était située juste au-dessus de la ligne muco-gingivale (Fig. 2).

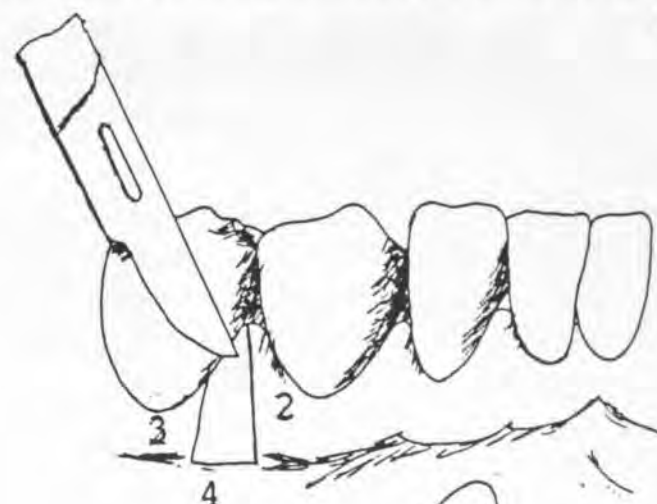


Fig. 1

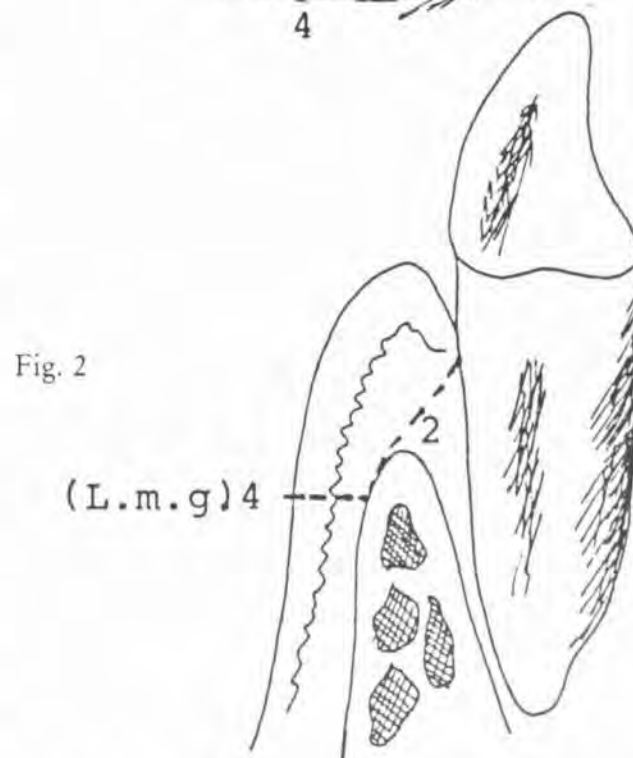
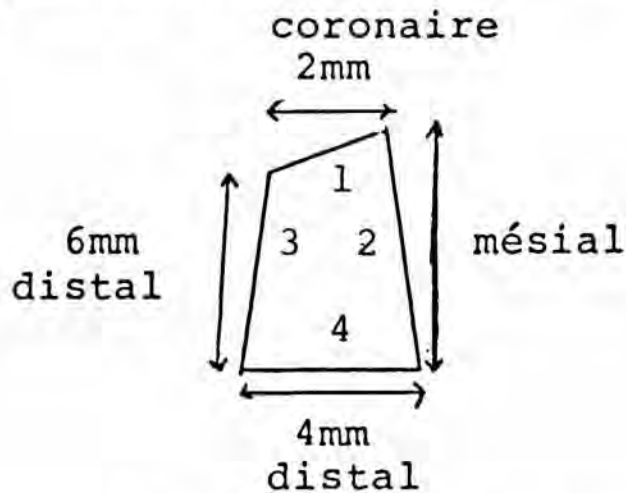


Fig. 2

L.m.g.: ligne muco-gingivale

La partie gingivale adjacente à la dent a été séparée très délicatement à l'aide d'un décolleur ou d'une lame de bistouri. Afin de repérer l'orientation de la pièce, nous avons découpé la biopsie suivant une forme bien particulière. La partie coronaire mesurait environ 2 mm, la partie apicale 4 mm, sur une hauteur d'environ 5 à 6 mm (Fig. 3).

Fig. 3



La biopsie a été fixée dans du Bouin pendant 24 heures, déshydratée dans des bains d'alcool, de degrés croissants et en final, 2 bains de xylol et 2 bains de paraffine. L'inclusion a été faite dans la paraffine. Des coupes de 3 microns dans le sens vestibulo-lingual ont été débitées à l'aide d'un microtome modifié de Reichert Jung de Minot (lames jetables).

Dix coupes sériées ont été faites tous les 120 microns. Quatre coupes ont été sélectionnées sur les 20 effectuées, 2 sont colorées au trichrome de Masson et 2 à l'hémalum-érythrosine pour une analyse stéréologique au microscope photonique.

Les densités volumétriques des divers éléments ont été estimées grâce à un réticule de 121 points sur un écran Dynascope 4A d'un microscope Leitz Orthoplan suivant la méthodologie de Weibel (1969).

La méthode d'analyse stéréologique est une modification de plusieurs méthodes: Schroeder et coll. (1973 a et b), Weibel (1979), Daniel et Dupont (1980), Daniel (1983), Brex et coll. (1987, 1988 a et b, 1989).

Grossissement $\times 104$: évaluation de la densité volumétrique de l'épithélium et du tissu conjonctif de la gencive, $V_v(E_p, G)$, $V_v(TC, G)$.

Puis, nous avons calculé la proposition de ces densités volumétriques $V_v(E_p, G)/V_v(TC, G)$ qui permet de voir s'il y a une diminution de l'épithélium au cours de l'inflammation.

Grossissement $\times 230$: évaluation de la densité volumétrique du tissu conjonctif infiltré $V_v(TCI, TC)$, du

tissu conjonctif non infiltré $V_v(TCNI, TC)$ et du rapport $V_v(TCI, TC)/V_v(TCNI, TC)$. Ceci nous permet de suivre l'augmentation ou la diminution de l'infiltrat inflammatoire.

Grossissement $\times 400$: nous avons compté plus de 80 000 points pour évaluer la densité volumétrique de la substance collagénique, $V_v(C, T.C.)$, des vaisseaux, $V_v(Vx, T.C.)$, de la substance non collagénique, $V_v(NC, TC)$.

Grossissement $\times 630$: évaluation de la proportion des différents types cellulaires (leucocytes polynucléaires neutrophiles (P.N.), fibroblastes (F), lymphocytes (L.), plasmocytes (P.), cellules endothéliales (C.E), lumière des vaisseaux (Vx) sur un champ microscopique de $0,0072 \text{ mm}^2$, situé sous l'attache épithéliale. Cette étude a été réalisée grâce à une grille de 192 points. Le comptage à un grossissement de $\times 630$ est très difficile à réaliser au microscope ou sur l'écran dynascope 4A. Pour palier à ces inconvénients, nous avons photographié la zone située sous l'attache épithéliale, d'abord à un grossissement de $\times 250$, pour localiser la zone, puis à $\times 630$, 9 photographies ont été faites en déplaçant la lame d'une manière systématique, couvrant ainsi une surface de 7200 m^2 . Un montage des photographies a été fait. Grâce à la grille (192 points), que nous déplaçons de manière systématique sur le montage photographique, nous avons compté le nombre des différentes cellules (fibroblastes, lymphocytes, plasmocytes, leucocytes polynucléaires neutrophiles, cellules endothéliales, lumière des vaisseaux).

Les 3 premières études morphométriques ont été réalisées sur des coupes colorées au trichrome de Masson, la dernière étude histologique ($\times 630$) sur des coupes colorés à l'hémalum-érythrosine.

Toutes les mesures ont été faites par le même examinateur, qui ne connaissait ni les résultats de l'étude clinique, ni le lieu de prélèvement.

DONNÉES STATISTIQUES

La comparaison des moyennes cliniques et histologiques pour le groupe placebo d'une part, et le groupe antibiotique d'autre part, a été réalisée par l'emploi d'un test «t» de Student séries appariées.

Nous avons considéré que:

- si p (le degré de signification) était inférieur ou égal à 0,05, les résultats étaient significatifs: S^*
- si p était inférieur ou égal à 0,01, les résultats étaient très significatifs: S^{**}
- si p était inférieur ou égal à 0,001, les résultats étaient hautement significatifs: S^{***}
- si p était supérieur à 0,05, les résultats n'étaient pas significatifs: NS.

RÉSULTATS

Après 15 jours de prise d'antibiotique, per os, (2 gélules par jour: 200 mg) aucun incident ou signe d'intolérance n'ont pu être notés.

RÉSULTATS CLINIQUES QUALITATIFS

Cliniquement, avant traitement, les patients présentent une gencive rouge, oedémateuse, d'aspect lisse, avec saignement au sondage, souvent spontané, et un exsudat gingival. Les dents sont recouvertes par d'importants dépôts de plaque et de tartre. Certaines dents sont mobiles, présentent des récessions, des poches importantes et des migrations dentaires. Chaque patient présente au moins une lésion interradiculaire dans la cavité buccale.

Après 15 jours, les aspects sont identiques ou aggravés chez les patients ayant reçu le placebo.

Après 15 jours de traitement avec la D.C., la gencive est beaucoup moins rouge, moins oedématiée, le saignement n'est plus spontané, le dépôt de tartre est toujours aussi important, cependant, la plaque est moins dense.

RÉSULTATS CLINIQUES QUANTITATIFS (Figs 4, 5)

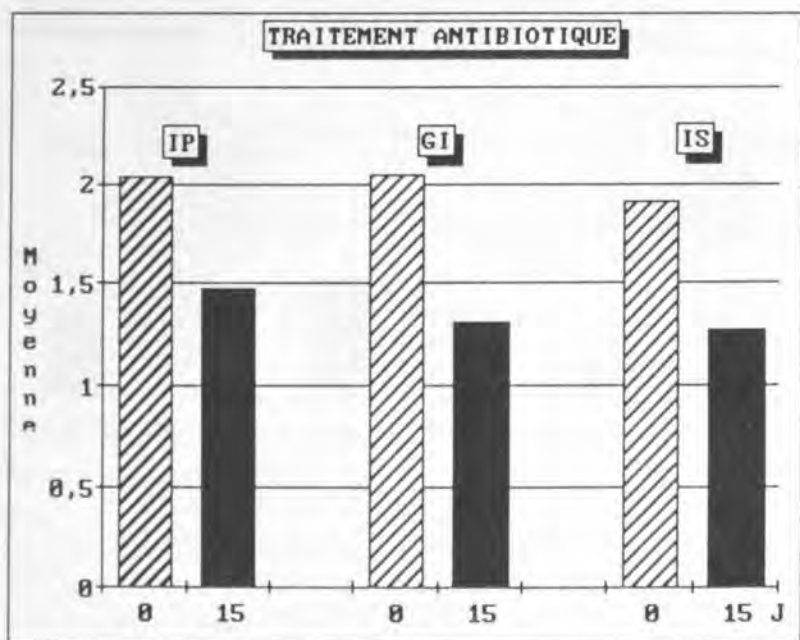


Fig. 4: Scores des différents indices cliniques: indice de plaque (I.P.), indice gingival (I.G.), indice de saignement (I.S.).

Fig. 4: Scores of different clinical index: plaque index (P.I.), gingival index (G.I.), bleeding index (B.I.).

Nous n'avons pas observé de différence significative aux jours 0 et 15 pour le placebo.

La moyenne des indices cliniques à t = 0 et t = 15 diffère significativement.

— Pour l'I.P., $2,04 \pm 0,28$ au jour 0 à $1,48 \pm 0,47$ au jour 15 ($p = 0,01, S^{**}$)

— Pour l'I.G., $2,05 \pm 0,56$ au jour 0 à $1,32 \pm 0,2$ au jour 15 ($p = 0,01, S^{**}$)

— Pour l'I.S., $1,92 \pm 0,57$ au jour 0 à $1,2 \pm 0,48$ ($p = 0,001, S^{***}$)

L'indice qui donne les meilleurs résultats est l'indice de saignement, il est lié à la présence d'un infiltrat inflammatoire sous l'épithélium de jonction.

Nous ne notons pas de différence significative ni pour la profondeur des poches, ni pour le niveau d'attache Après traitement à la D.C.

— Pour la P.P.; $3,06 \pm 0,56$ au jour * à $2,89 \pm 0,74$ au jour 15 ($p = 0,1566, NS$)

— Pour le N.A., $3,99 \pm 0,38$ au jour 0 à $4,19 \pm 0,72$ au jour 15 ($p = 0,9705, NS$)

— Pour le N.A., $3,99 \pm 0,38$ au jour 0 à $4,19 \pm 0,72$ au jour 15 ($p = 0,9705, NS$)

Cependant, nous constatons une augmentation légèrement significative des récessions après traitement à la D.C.

— Pour les Re., $1,13 \pm 0,13$ au jour 0 à $1,30 \pm 0,17$ au jour 15 ($p = 0,0188, S^*$)

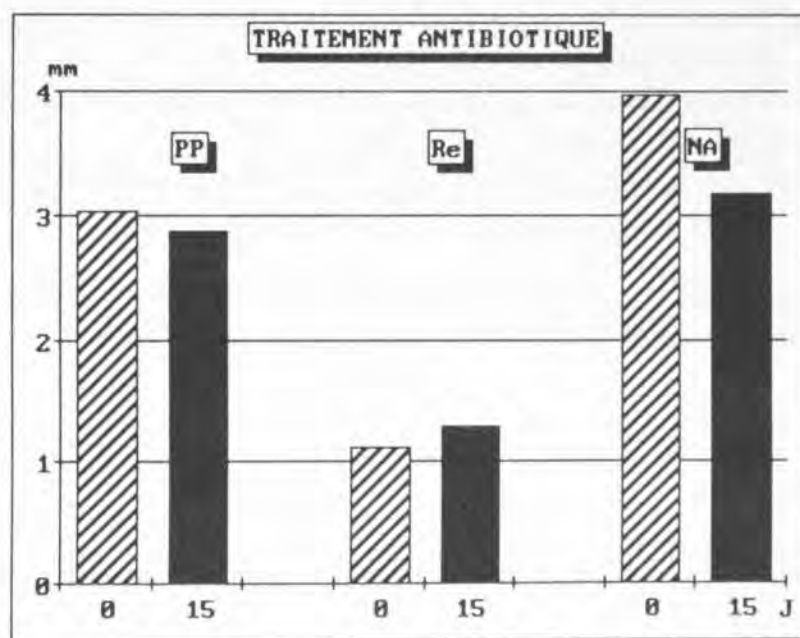


Fig. 5: Scores de la profondeur des poches (P.P.), des récessions (Re.), du niveau d'attache (N.A.) aux jours 0 et 15 Après traitement à la D.C.

Fig. 5: Scores of probing depths (P.P.) recessions (Re.), attachment level (N.A.) at days 0 and 15 after treatment with DC.

RÉSULTATS HISTOLOGIQUES QUALITATIFS

AU JOUR 0

L'épithélium est plus ou moins épais, il se caractérise par des zones d'hyperacanthose en contact avec des zones amincies, réduites à 2 ou 3 couches de cellules avec absence de kératinisation. Il présente souvent papillomatose, vacuolisation cellulaire, exosérose,

exocytose, spongieuse. La membrane basale, à certains endroits, est parfois rompue.

Le tissu conjonctif est marqué par un important infiltrat inflammatoire à prédominance plasmocytaire. Il existe peu de polymorphonucléaires neutrophiles (P.M.N.). Par contre, les vaisseaux sont nombreux, notamment sous l'épithélium de jonction. Nous observons une lyse importante du collagène, ainsi que de l'œdème, et beaucoup de cellules dégénérées ou en voie de dégénérescence.

AU JOUR 15

Dans l'épithélium, la papillomatose est beaucoup moins importante, et l'œdème intra et extracellulaire a diminué.

Dans le tissu conjonctif l'infiltrat inflammatoire et l'œdème sont beaucoup moins denses, au profit du collagène.

RÉSULTATS HISTOLOGIQUES QUANTITATIFS

(Figs 6, 7, 8, 9)

Pour le placebo, nous ne notons pas de différence significative aux jours 0 et 15.

- Pour V_v (Ep, G) $0,44 \pm 0,12$ au jour 0 à $0,34 \pm 0,15$ au jour 15 ($p = 0,136$, NS).
- Pour V_v (TC, G) $0,53 \pm 0,14$ au jour 0 à $0,65 \pm 0,55$ ($p = 0,1587$, NS).
- Pour V_v (Ep, G)/ V_v (TC, G) $0,8 \pm 0,46$ au jour 0 à $0,54 \pm 0,12$ au jour 15 ($p = 0,1634$, NS).

Le V_v (TCI, TC) correspond à la densité volumétrique des cellules inflammatoires et de l'œdème.

Le V_v (TCNI, TC) correspond à la densité volumétrique des fibroblastes, des vaisseaux et du collagène.

- Pour la V_v (TCI, TC) $0,63 \pm 0,22$ au jour 0 à $0,30 \pm 0,13$ au jour 15 ($p = 0,005$, S**).
- Pour la V_v (TCNI, TC) $0,37 \pm 0,22$ au jour 0 à $0,70 \pm 0,13$ au jour 15 ($p = 0,01$, S**).
- Pour la V_v (TCI, TC)/ V_v (TCNI, TC) $2,4 \pm 1,5$ au jour 0 à $0,47 \pm 0,3$ au jour 15 ($p = 0,0289$, S).
- Pour la V_v (NC, TC) $0,71 \pm 0,09$ au jour 0 à $0,5 \pm 0,17$ au jour 15 ($p = 0,0089$, S**).
- Pour la V_v (C, TC)/ V_v Total, $0,18 \pm 0,11$ au jour 0 à $0,43 \pm 0,19$ au jour 15 ($p = 0,009$, S**).
- Pour la V_v (Vx, TC)/ V_v Total, $0,1 \pm 0,03$ au jour 0 à $0,07 \pm 0,002$ au jour 15 ($p = 0,05$, S*).

La différence la plus significative entre les jours 0 et 15, se situe dans le nombre de fibroblastes qui passent de 24 ± 12 au jour 0 à $44,4 \pm 10$ au jour 15 (p inférieur à $0,001$, S***).

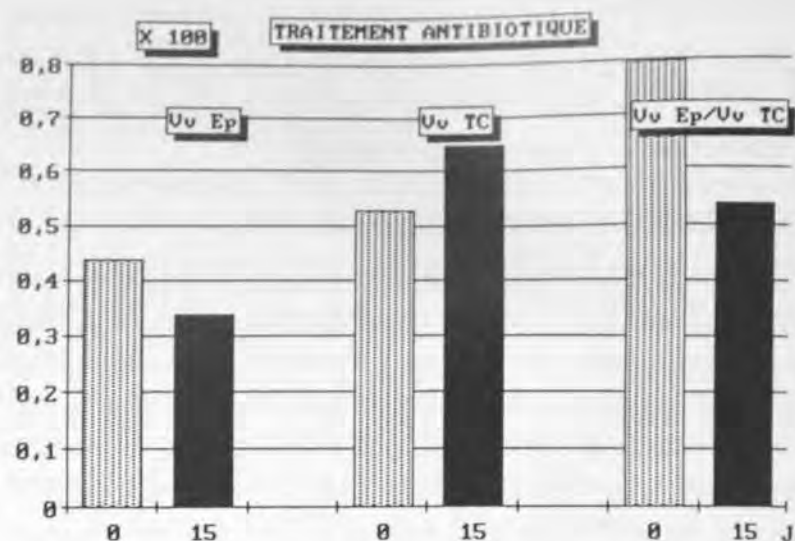


Fig. 6: Après traitement à la DC, nous ne notons pas de différence significative ni de la densité volumétrique de l'épithélium, V_v (Ep, G), ni de la densité volumétrique du tissu conjonctif, V_v (TC, G) aux jours 0 et 15. M.O. $\times 100$.

Fig. 6: After treatment with DC, we don't note any significant difference either in the volumetric density of epithelium, V_v (Ep, G), or in the volumetric density of the connective tissue, V_v (TC, G) at days 0 and 15. M.O. $\times 100$.

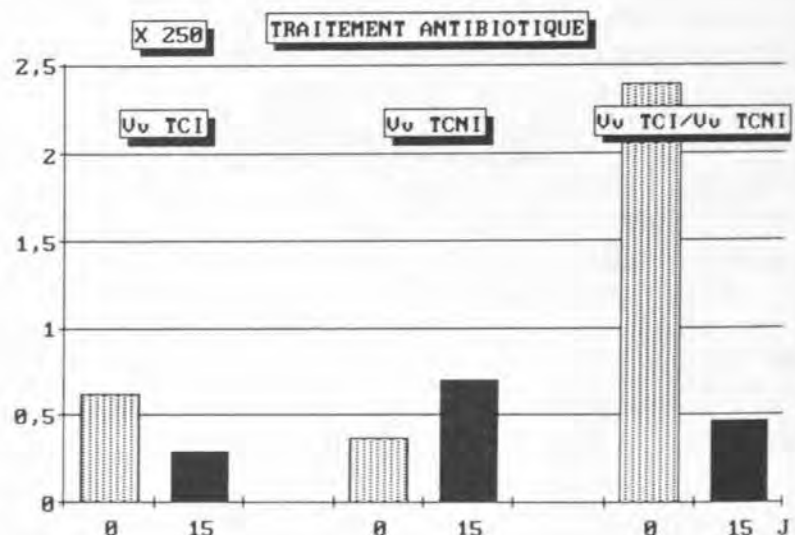


Fig. 7: Diminution significative de la densité volumétrique du tissu conjonctif infiltré, V_v (TCI, TC) et une augmentation significative de la densité volumétrique du tissu conjonctif non infiltré V_v (TCNI, TC), M.O. $\times 250$.

Fig. 7: Significant decrease in the volumetric density of the infiltrated connective tissue, V_v (TCI, TC), and a significant increase in the volumetric density of the non infiltrated connective tissue, V_v (TCNI, TC). M.O. $\times 250$.

Il y a une diminution significative du nombre des plasmocytes, $36,7 \pm 20,79$ au jour 0 à $20,4 \pm 17,13$ au jour 15 (p inférieur à $0,02$, S*).

En ce qui concerne les autres cellules, le nombre de lymphocytes augmente mais pas de manière significative, $10 \pm 7,7$ au jour 0 à $14,4 \pm 8$ au jour 15 ($p = 0,5$, NS).

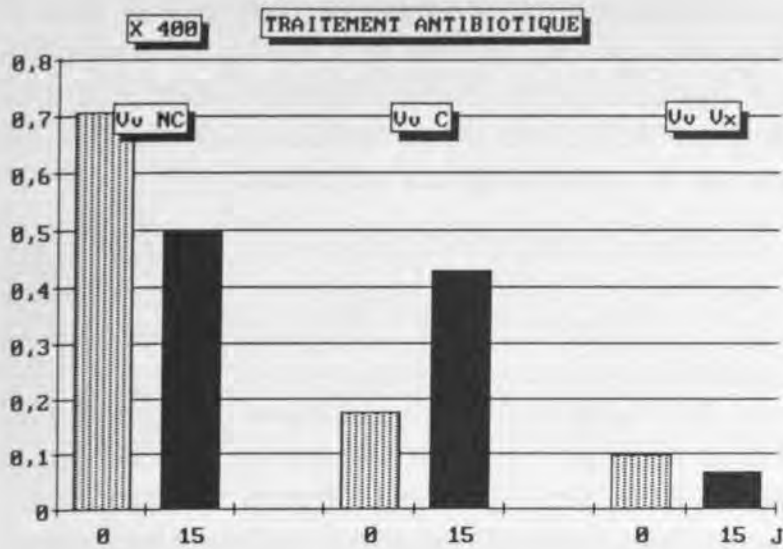


Fig. 8: Diminution significative de la densité volumétrique de la substance non collagène, Vv (NC, TC), ainsi que de la densité volumétrique des vaisseaux, Vv (Vx, TC) et une augmentation significative de la densité volumétrique du collagène, Vv (C, TC). M.O. x 400.

Fig. 8: Significant decrease in the volumetric density of the non collagenous substances, Vv (NC, TC), as well as in the volumetric density of the blood cells, Vv (Vx, TC), and significant increase in the volumetric density of the collagenous substances, Vv (C, TC). M.O. x 400.

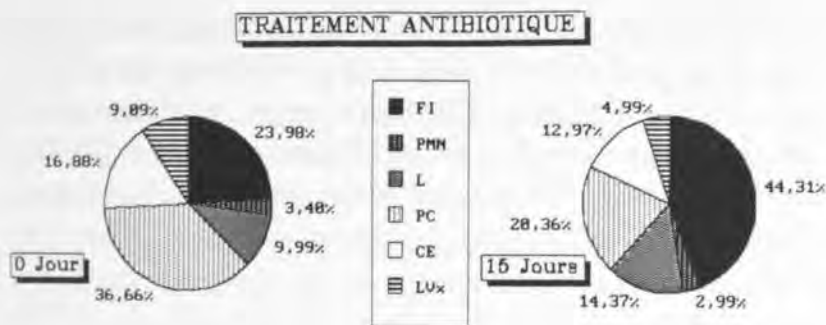


Fig. 9: Proportion des cellules (Fibroblastes (Fi), Polymorphonucléaires neutrophiles (P.M.N.), Lymphocytes (L), Plasmocytes (P.C.), Cellules Endothéliales (C.E.)) et de la lumière des vaisseaux (L.Vx.) aux jours 0 et 15 Après traitement à la D.C. M.O. x 630.

Fig. 9: Proportion of cells (Fibroblasts (Fi), Polymorphonuclear neutrophils (P.M.N.), Lymphocytes (L.), Plasma cells (P.C.), Macrophages (M.) and the light of the blood cells between day 0 and day 15 after treatment with D.C. M.O. x 630.

Cependant, le nombre de PMN semble diminuer, mais il n'existe pas de différence statistiquement décelable, $3,4 \pm 4$ au jour 0 à $3 \pm 3,7$ au jour 15 (p supérieur à 0,9, NS). Il en est de même, pour les vaisseaux, le nombre de cellules endothéliales et la lumière des vaisseaux.

Pour le C.E., $16,9 \pm 8,1$ au jour 0 à 13 ± 9 au jour 15 (p inférieur à 0,1, NS).

Pour la L.Vx., $9,1 \pm 22,36$ au jour 0 à $5 \pm 4,6$ au jour 15 (p inférieur à 0,2, NS).

Tous les résultats cliniques et histologiques témoignent d'une régression de l'inflammation gingivale aux jours 0 et 15, après traitement à la D.C.

DISCUSSION

Habituellement, les tétracyclines classiques sont utilisées à des doses de 250 mg quatre fois par jour, soit 1000 mg. Leur principal inconvénient est le phénomène de résistance bactérienne: 34% des souches de streptocoques non groupables adressées au centre de référence de l'Institut Pasteur (Paris) sont résistantes aux tétracyclines (Horodniceanu et Delbos, 1982).

Les anaérobies stricts et préférentiels montrent aussi une diminution du nombre des souches sensibles aux tétracyclines (Duval et coll., 1981). Les résultats varient selon les auteurs mais on peut estimer que 10 à 30% des souches de la plupart des espèces sont résistantes à la tétracycline.

Toutes les souches capnocytophaga sont sensibles à la tétracycline mais des proportions (très variables selon les auteurs), de campylobacters, eikenilla corrodens et actinobacillus actinomycetemcomitans (a.a) sont résistantes (quelques souches (Forlenza et coll., 1981; Michel et coll., 1983; Perreau, 1982; Rubin et coll., 1980; Slots et coll., 1980; Socransky et coll., 1982; Vanhoof et coll., 1980; Veron, 1982; Walker et coll., 1980).

Le faible dosage du Chlorhydrate de Doxycycline nous a paru justifier son choix pour deux raisons: — des effets secondaires réduits — résistances bactériennes diminuées (Williams, 1979; Ciancio et coll., 1982).

L'étude la mieux référencée (Slots et coll., 1980) montre que 95% des souches d'a.a. sont inhibées à des concentrations de 2 g par ml pour les tétracyclines classiques et à des concentrations plus faibles, pour la DC et la minocycline (M.N.). Les 2 antibiotiques qui donnent actuellement le moins de résistance sont la DC et la MN du fait de leur faible posologie (200 mg par jour chez l'adulte).

Les travaux de Pascale et Gordon (1986) ont montré que, même faiblement dosée, la DC se retrouve à une concentration élevée dans le fluide gingival et peut donc être active rapidement dans les poches parodontales. Ces taux varient de 1,2 mg par ml à 8,1 mg par ml pendant les premières 24 heures et atteignent en général 3 à 10 mg par ml après 48 heures. Il est 2 à 3 fois supérieur au taux sérique. Du fait de sa concentration élevée dans le fluide gingival et donc, de son

action importante dans les poches parodontales, nous avons pu utiliser la D.C. pendant une période de temps relativement courte (15 jours) ce qui est un avantage certain dans le traitement parodontal.

Peu d'études à ce jour ont montré une action négative des tétracyclines dans la maladie parodontale. Scopp et coll. (1980) ont montré des résultats cliniques (I.G., I.S.) sensiblement identiques dans le groupe témoin ayant subi un traitement conventionnel et dans le groupe traité par un traitement conventionnel associé aux tétracyclines. Mais de façon générale, l'amélioration de l'état gingival après antibiothérapie est reconnue.

Listgarten et coll. (1978) ont étudié l'action de la tétracycline avec et sans détartrage-surfaçage radiculaire (D.S.R.) sur 12 patients atteints de parodontites chroniques graves. Ces patients recevaient 250 mg de tétracycline 4 fois par jour la 1ère, 2ème, 7ème, 8ème semaines.

Kormann et Karl (1982) ont traité 20 patients, réfractaires aux traitements conventionnels, par des tétracyclines (250 mg par jour) pendant 2 à 7 semaines.

Ces auteurs ont conclu à une diminution de l'inflammation avec amélioration des paramètres cliniques et bactériologiques. Mais du fait de l'utilisation à long terme et à des doses massives des tétracyclines, ils ont noté une résistance de la flore anaérobie gram négatif.

De même, Lindhe et coll. (1983), ont étudié sur 14 patients l'effet à long terme des minocyclines sur une maladie parodontale humaine. Ils en ont déduit que chez les patients atteints de parodontites sévères, une thérapie à long terme en l'absence de détartrage entraîne l'apparition d'une flore sous gingivale quasiment dépourvue de bactéries mobiles et une nette réduction de la gingivite, de la profondeur des poches au sondage et de la perte d'attache.

Notre travail permet de confirmer ces conclusions et de les préciser. L'utilisation de la D.C. à faible dose (200 mg par jour) et à court terme (15 jours) a permis de limiter les phénomènes de résistance bactérienne. La diminution de l'I.P., I.G., I.S. et des récessions est également en accord avec les résultats de Genco (1981); Levine et coll. (1982). Ces auteurs concluaient que la différence clinique majeure, entre le groupe traité aux tétracyclines et celui non traité, résidait dans une réduction marquée de l'inflammation pendant la phase pré-chirurgicale et une diminution un peu plus importante de la gingivite et de la plaque dans le groupe traité aux tétracyclines pendant trois mois.

Ces résultats sont aussi en accord avec ceux de Slots et coll. (1979) qui ont montré que chez les patients réfractaires aux traitements conventionnels, l'adjonction d'un traitement aux tétracyclines entraînait des changements cliniques et bactériologiques importants.

Les meilleurs résultats cliniques obtenus dans notre étude concerne l'indice de saignement (S^{***}), cet indice étant lié à la présence d'un infiltrat inflammatoire sous l'épithélium de jonction. Nous avons observé une corrélation entre la diminution significative des indices cliniques et celle de l'infiltrat inflammatoire. Polson et Caton (1985) ont également observé une corrélation entre le saignement interproximal et les caractéristiques de l'inflammation. D'autres auteurs ont montré cette corrélation. Engelberger et coll. (1983) ont décrit une correspondance hautement significative entre l'indice de saignement papillaire (P.B.I.), l'indice de saignement du sillon gingival (S.B.I) et la quantité du fluide gingival (S.F.). De même, ils ont montré une augmentation parallèle du P.B.I. avec l'infiltrat inflammatoire (étude histologique) ainsi qu'avec le S.B.I. En revanche, il n'y avait qu'une faible corrélation entre le P.B.I. et la profondeur des poches, et entre le S.B.I. et la profondeur des poches.

Nous n'avons pas trouvé dans notre étude de corrélation entre les indices cliniques, la profondeur des poches et le niveau d'attache. Contrairement aux observations de Listgarten et coll. (1978), Giancio et coll. (1982), Lindhe et coll. (1983) nous n'obtenons pas d'amélioration de la profondeur des poches et du niveau d'attache. Cette différence s'explique par le fait que notre étude n'a porté que sur 15 jours. D'ailleurs, Helden et coll. (1979) ont montré une diminution significative de la profondeur des poches dans les sites ayant subi un détartrage-surfaçage par rapport à ceux n'ayant pas reçu de tétracyclines. L'adjonction de tétracyclines au traitement conventionnel entraîne une amélioration minimale des différents paramètres étudiés. Ces auteurs concluent que malgré l'obtention d'un gain d'attache, ce dernier est très faible et ils suggèrent que six mois pourraient être trop courts pour évaluer un changement du niveau d'attache. Cela pourrait expliquer nos résultats non significatifs quant à la profondeur des poches et au niveau d'attache.

Cependant, au plan clinique, nous avons observé une augmentation légère mais significative des récessions, qui peut s'expliquer par la diminution de l'inflammation c'est-à-dire par une régression de l'hyperplasie gingivale.

La corrélation entre nos résultats cliniques et histologiques témoigne d'une régression de l'inflammation gingivale 15 jours Après traitement à la DC.

Nous n'avons pas observé de différence significative, entre les jours 0 et 15, de la Vv (Ep, G) et de la Vv (TC, G) malgré une diminution de la Vv (Ep, G) et une augmentation de la Vv (TC, G) qui pourraient expliquer l'augmentation des récessions.

En revanche, l'étude histologique a montré une diminution significative de la Vv (TCI, TC) et de la Vv (NC, TC) et une augmentation significative de la Vv (TCNI, TC) et de la Vv (C, TC) qui peuvent être mises en parallèle avec la diminution significative des indices cliniques (I.P., I.G., I.S.) entre le jour 0 et le jour 15.

Comment peut-on expliquer la diminution de l'inflammation ?

Overall et coll., (1983 et 1987); Wiebkin et coll., (1984) ont montré que dans la plupart des cas de parodontites, les collagénases sont responsables de la destruction tissulaire. Or, les tétracyclines peuvent inhiber l'activité collagénolytique des tissus (Golub et coll., 1983, Greenwald et coll., 1987; Larivee, 1986, in press). En plus de l'action proprement antibactérienne, on pourrait donc invoquer un retard de la destruction du collagène.

El Attar et coll. (1988) ont suggéré que, comme les prostaglandines étaient des stimulateurs de collagénases, l'inhibition de la synthèse des prostaglandines par la minocycline pourrait être un mécanisme par lequel l'antibiotique inhiberait l'activité des collagénases dans la maladie parodontale.

Dans notre étude, *la diminution de la densité volumétrique des vaisseaux est très peu significative.*

Le nombre de plasmocytes prédominants au jour 0 (36,7 ± 20,79) diminue de manière significative au jour 15 (20 ± 17,13). Cette régression a déjà constatée par Listgarten et coll. (1978), à la différence près que la diminution des plasmocytes était plus importante entre le jour 0 (52,6 ± 5,1) et le jour 15 (27,4 ± 7,3), soit une baisse de presque 50%. Cette plus forte réduction peut s'expliquer par le fait que ces auteurs ont utilisé une antibiothérapie plus longue et que leurs observations ont eu lieu au bout de 8 semaines. Joachim et coll. (1989) ont montré une corrélation entre l'augmentation de la destruction du collagène et celle du nombre de plasmocytes.

L'augmentation du nombre des lymphocytes n'est pas statistiquement significative entre le jour 0 (10 ± 7,7) et le jour 15 (14,4 ± 8). Listgarten et coll. (1978) ont constaté une augmentation du nombre de lymphocytes à la 8ème semaine 14 ± 2,9 dans les sites non traités et 21,6 ± 10,3 dans les sites traités aux tétracyclines.

Notre travail indique qu'au jour 0 le pourcentage de plasmocytes était plus élevé et celui des lymphocytes plus faible que dans l'étude de Listgarten. Ceci signifie qu'avant traitement nos patients étaient atteints de parodontites à un stade plus avancé de la maladie (Page et Schroeder, 1982).

Les PMN sont très peu nombreux, aussi bien au jour 0 (3,4 ± 4) qu'au jour 15 (3 ± 3,7). Cette faible proportion des PMN peut s'expliquer par le fait que nous avons traité des lésions avancées, donc, peu de PMN avec prédominance plasmocytaire. Listgarten et coll. (1978) ont également trouvé des proportions faibles en PMN, 0,8 ± 0,6 dans les sites non traités à 1,8 ± 2 dans les sites traités aux tétracyclines.

Nous observons *une augmentation hautement significative (S***) du nombre de fibroblastes* entre le jour 0 (24 ± 12) et le jour 15 (44,4 ± 10). Cette augmentation est en corrélation avec celle de la densité volumétrique du collagène. Listgarten et coll. (1978) ont également observé un pourcentage plus élevé de fibroblastes du côté traité (15,8 ± 6,3) par rapport au côté non traité (6,8 ± 3).

En résumé, nos résultats sont comparables à ceux de Listgarten et coll. (1978) mais ont été obtenus grâce à *une tétracycline (D.C.) dont l'avantage est de pouvoir être utilisée à des doses plus faibles et sur une période plus courte (15 jours).*

RÉFÉRENCES

- Axelsson, P. et Lindhe, J. — Effect of controlled oral hygiene procedures on caries and periodontal diseases in adults. *J. of Periodontol.*, 5: 133-151, 1978.
- Brex, M.C., Schlegel, K, Gehr, P. et Lang, N.P. — Comparison between histological and clinical parameters during experimental gingivitis. *J. of Periodontal Res.*, 22: 50-57, 1987.
- Brex, M.C., Frohlicker, I, Gehr, P. et Lang, N.P. — Stereological observation on long term experimental gingivitis in man. *J. Clin. Periodontol.*, 15: 621-627 a, 1988.
- Brex, M.C., Lehman, B., Siegwart, C.W., Gehr, P. et Lang, N.P. — Observation on the initial stages of healing following human experimental gingivitis. A clinical and morphometric study. *J. of Clin. Periodontol.*, 15: 123-129, 1988 b.
- Brex, M.C., Liechti, T., Widmer, J., Gehr, P. et Lang, N.P. — Histological and clinical parameters of human gingiva following 3 weeks of chemical (chlorhexidine) or mechanical plaque control. *J. Clin. Periodontol.*, 16: 150-156, 1989.
- Burnett, G.W., Scherp, H.W. et Schuster, G.S. — Oral microbiology and infectious disease. Williams et Wilkins Company, edit. Baltimore, 219-246, 1976.
- Ciancio, S.G., Slots, J., Reynolds, H.S., Zambon, J.J. et McKenna, J.D. — The effect of short term administration of minocycline HCL on gingival inflammation and subgingival microflora. *J. Periodontol.*, 53: 557, 1982.

- Daniel, A. et Dupont, M. — Analyse stéréologique du T.C. gingival humain. La gencive cliniquement saine. *J. Bio. Bucc.*, 8: 141-153, 1980.
- Daniel, A. — Analyse stéréologique du tissu conjonctif gingival humain après deux semaines sans hygiène bucco dentaire. *J. de Parodontol.*, 3: 193-205, 1983.
- Duval, J., Durieux, R., Thibault, M. — Les médicaments actuels des infections à anaérobies: Activité antibactérienne et aspects pharmacocinétiques. In: Les anaérobies. Microbiologie-Pathologie, Paris, Masson, 445-458, 1981.
- El Attar, T.M.A., Lin, H.S. et Shultz, R. — Effect of minocycline on prostaglandin formation in gingival fibroblasts. *J. Periodont. Res.*, 23: 285-286, 1988.
- Engelberger, T., Hefti, A., Kallenberger, A. et Raterschak, K.H. — Correlation among papilla Bleeding index other clinical indices and histologically determined inflammation of gingival papilla. *J. Clin. Periodontol.*, 10: 579-589, 1983.
- Fabre, J. — Le comportement de la doxycycline chez l'homme. *Chemotherapy*, suppl. 13-23, 1968.
- Fabre, J. — Tetracycline kinetics in man. Digestive absorption and serum concentration. *Schweiz. Med. Wochenschr.*, 101: 593-608, 1971a.
- Fabre, J. — Kinetics of tetracyclines in man. Excretion, penetration into normal and inflammation tissues, behavior in a case of renal insufficiency and in hemodialysis. *Schweiz. Med. Wochenschr.*, 101: 625-633, 1971b.
- Forlenza, S.W., Newman, M.G., Horikoshi, A.L. et coll. — Antimicrobial susceptibility of Capnocytophaga. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 19: 144-146, 1981.
- Genco, R.J. — Antibiotic in the treatment of human periodontal disease. *J. Periodontol.*, 52: 545-558, 1981.
- Goldman, H.M. et Stallard, R.E. — Limitations of the radiograph in the diagnostic of osseous defects in periodontal disease. *J. Periodontol.*, 44: 626, 1973.
- Golub, M., Lee, H.M., Lehrer, G. et coll. — Minocycline reduces gingival collagenolytic activity during diabetes: preliminary observation and a proposed new mechanism of action. *J. Periodont. Res.*, 18: 516-526, 1983.
- Goodson, J.M., Tanner, A.C.R., Haffajee, A.D., Sornberger, G.C. et Socransky, S.S. — Patterns of progression and regression of advanced destructive periodontal disease. *J. Clin. Periodont.*, 9: 472-481, 1982.
- Goodson, J., Haffajee, A. et Socransky, S.S. — The relationship between attachment level and alveolar bone loss. *J. Clin. Periodontol.*, 11: 348-359, 1984.
- Goodson, J.M. — Clinical measurements of periodontitis. *J. Clin. Periodont.*, 13: 446-455, 1986.
- Greenwald, R.A., Golub, L.M., Lavietes, B. et coll. — Tetracyclines inhibit human synovialcollagenase in vivo and in vitro. *J. Rheumatol.*, 14: 28-32, 1987.
- Haffajee, A.D., Socransky, S.S. et Goodson, J.M. — Comparison of different data analyses for detecting changes in attachment level. *J. Clin. Periodontol.*, 20: 298-310, 1983.
- Hancock, E.B., Cray, R.J. et O'Learly, J.J. — The relationship between gingival crevicular fluid and gingival inflammation. *J. Periodontol.*, 50: 13-19, 1979.
- Hellden, L.B., Listgarten, M.A. et Lindhe, J. — The effect of tetracycline and/or scaling on human periodontal disease. *Clin. Periodontol.*, 6: 222, 1979.
- Horodniceanu, T., Delbos, F. — Les streptocoques non groupables dans les infections humaines: identification et sensibilité aux A.B. *Ann. Microbial (Inst. Pasteur)*, 133B: 255-269, 1982.
- Hurt, W. — Periodontal disease. A status report. *J. Periodontol.*, 48: 533-539, 1977.
- Joachim, F., Sati, K., Barber, P., Newman, H.N. et Osborn, J. — Etude ultrastructurale de la distribution des plasmocytes au sein de la partie la plus apicale de lésions parodontales chroniques. *J. Parodontol.*, 8: 229-248, 1989.
- Kornwal, K.S. et Karl, E.H. — The effect of long term low dose tetracycline therapy on the subgingival microflora in refractory adult periodontitis. *J. periodontol.*, 33: 604-610, 1982.
- Larivee, J., Sodek, J. et Ferrier, J.M. — Collagenase and collagenase inhibitor activity in crevicular fluid of patients receiving treatment for localized juvenile periodontitis. *J. Periodontol. Res.*, in press, 1986.
- Levine, M.J., Singh, S.M., Kryeger, R.G. et Genco, R.J. — Adjunctive use of tetracycline in the treatment of adult periodontitis. Results of a 4-year and a 2-year study. *J. Periodontol.* In press, 1982.
- Lindhe, J., Haffajee, A.J. et Socransky, S.S. — Progress of periodontal disease in adult subjects in the absence of periodontal therapy. *J. Clin. Periodontol.*, 10: 433-442, 1983.
- Lindhe, J. — Manuel de parodontologie. Paris, Ed. C.D.P., 1986.
- Listgarten, M., Lindhe, J. et Hellden, L. — Effect of tetracycline and/or scaling on human periodontal disease. Clinical, microbiological and histological observation. *J. Clin. Periodontol.*, 5: 246-271, 1978.
- Listgarten, M. et Hellden, L. — Relative distribution of bacteria of clinically healthy and periodontally diseased sites in humans. *J. Clin. Periodontol.*, 115: 132, 1978.
- Loe, H. et Silness, J. — Periodontal disease in pregnancy. I. Prevalence and severity. *Acta Odont. Scand.*, 22: 121-135, 1963.
- Loe, H. et Holm Pedersen, P. — Absence and presence of fluid from normal and inflamed gingiva. *Periodontics*, 3: 171, 1965.
- Loe, H. et Schiott, R. — The effects of mouthrinses and typical applications of chlorhexidine on the development of dental plaque and gingivitis in man. *J. Periodontol. Res.*, 5: 79, 1970.
- Loesche, W.J., Syed, S.A., Morison, E.C., Laughon, B. et Grossman, N.S. — Treatment of periodontal infections due of anaerobic bacteria with short term treatment with metronidazole. *J. Clin. Periodontol.*, 8: 29, 1981.
- Michel, G. et Murette, A. — Les antibiotiques en odontostomatologie. *Encycl. Med. Chir. Paris*, : Stomatologie, 22012 B-10, 1-26, 1979.
- Michel, G., Ragol, M., Dickman, D. — Susceptibility of clinical isolates of *Compylobacter jejuni* to sixteen antimicrobial agents. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 23: 796-797, 1983.
- Muhlemann, H.R. et Son, S. — Gingival sulcus bleeding — a leading symptom in initial gingivitis. *Helvetica Odontologica Acta*, 15: 105-113, 1971.
- Overall, C.M., Wiebkin, O.W., Thonard, J.C. et Clarke, N.G. — In vivo collagenolytic activity in inflamed human gingivae. *J. Dent. Res.*, 62: 667, 1983.

- Overall, C.M., Wiebkin, O.W. et Thonard, J.C.** — Demonstration of tissue collagenase activity in vivo and its relationship to inflammation severity in human gingiva. *J. Periodont. Res.*, 22: 81-88, 1987.
- Page, R.C. et Schroeder, H.** — Periodontitis in man and other animals. Karger Ed., Basel, 1982.
- Pascal, D., Gordon, J. et coll.** — Concentration of D.N. in human gingival fluid. *J. Clin. Periodontol.*, 7: 841-844, 1986.
- Perreau, P.** — Pasteurella, Actinobacillus. In: L. Le Minor, M. Veron. Bactériologie Médicale, Paris, Flammarion, 335-346, 1982.
- Polson, A. et Caton, J.** — Current status of bleeding in the diagnosis of periodontal diseases. Special issue. New approaches to the diagnosis and chemotherapeutic management of the periodontal diseases. *J. Periodontol.*, 1: 3, 1985.
- Reynolds, H., Mashimo, P., Slots, J., Sedransk, N. et Genco, R.J.** — Use of tetracyclin in the treatment of adult periodontitis. II. Microbiological studies. *J. Dent. Res.*, 57: 267, 1978.
- Rubin, S.J., Granato, P.A., Wasilaukas, B.L.** — Glucose non fermenting Gram- negative bacteria. In: E.H. Lennette, A. Balows, W.J. Hausler Jr et coll., Manual of Clinical Microbiology 3^e Ed., Washington D.C., A.S.M., 263-287, 1980.
- Schroeder, H. et Munzel Pedrazzoli, S.** — Correlated morphometric and biochemical analysis of gingival tissue. *J. of Microscopy*, 99: 301-329, 1973 a.
- Schroeder, H., Munzel Pedrazzoli, S. et Page, R.** — Correlated morphometric and biochemical analysis of gingival tissue in early chronic gingivitis in man. *Arch. of Oral Biol.*, 18: 899-923, 1973 b.
- Scopp, I.W., Froum, S.J., Sullivan, M., Kazandjian, G., Wank, D. et Fine, A.** — Tetracycline: A clinical study to determine its effectiveness as long-term adjuvant. *J. Periodontol.*, 51: 328-330, 1980.
- Silness, J. et Loe, H.** — Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odont. Scand.*, 22: 121-135, 1964.
- Slots, J.** — Subgingival microflora and periodontal disease. *J. Clin. Periodontol.*, 6: 351-382, 1979.
- Slots, J., Evans, R.T., Lobbins, P.M. et coll.** — In vitro antimicrobial susceptibility of actinobacillus actinomycetemcomitans. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 18: 9-12, 1980.
- Socransky, S.S.** — Relationship of bacteria to the etiology of periodontal disease. *Journal of Dental Research*, 49: 203-222, 1970.
- Socransky, S.S.** — Microbiology of periodontal disease — present status and future considerations. *J. Periodontol.*, 48: 497-504, 1977.
- Socransky, S.S., Tanner, A.C.R., Haffajee, A.D., Hillman, J.D. et Goodson, J.M.** — Present status of studies on the microbial etiology of periodontal diseases. In: Host-Parasite Interactions in Periodontal Diseases. Ed. Genco, R.J. et Mergenhagen, Washington (D.C.). America Society for Microbiology, 1-2, 1982.
- Socransky, S.S., Haffajee, A.D., Goodson, J.M. et Lindhe, J.** — New concepts of destructive periodontal disease. *J. Clin. Periodontol.*, 11: 21-32, 1984.
- Suomi, J.D., Greene, J.C., Vermillion, J.R., Doyle, J., Chang, J.J. et Leatherwood, E.C.** — The effect of controlled oral hygiene procedures on the progression of periodontal disease in adults: Results after third and final year. *J. Periodontol.*, 42: 152-160, 1971 a.
- Suomi, J.D., Smith, L.W. et Mc Clendon, B.J.** — Marginal gingivitis during a sixteen week period. *J. Periodontol.*, 42: 268-270, 1971 b.
- Suzuki, J.B. et Charon, J.A.** — Classification actuelle des maladies parodontales. *J. de Parodontol.*, 8, 1: 31-51, 1989.
- Tainer, A.C.R., Socransky, S.S. et Goodson, J.M.** — Microbiota of periodontal pockets losing crestal alveolar bone. *J. Periodont. Res.*, 19: 279-291, 1984.
- Theilade, E., Wright, W.H., Jensen, S.B. et Loe, E.** — Experimental gingivitis in man. II. A longitudinal clinical and bacteriological investigation. *J. Periodont. Res.*, 1: 1, 1966.
- Theilade, E., Theilade, J.** — Role of plaque in the etiology of periodontal disease and caries. *Oral Sciences Reviews*, 9: 23-63, 1976.
- Van Hoff, R., Gordts, B., Dierickx, R. et coll.** — Bacteriostatic and bactericidal activities of 24 antimicrobial agents against *Campylobacter fetus* subs. p. jejuni. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 18: 118-121, 1980.
- Veron, M.** — *Campylobacter*. In: L. Le Minor, M. Verdon. Bactériologie médicale, Paris, Flammarion, 474-484, 1982.
- Walker, C.B., Niebloom, T.A., Gordon, J.M. et Coll.** — In vitro susceptibilities of bacteria from human periodontal pockets to 13 antimicrobial agents. *Dis. Proc., Washington D.C., A.S.M.*, 1: 508-511, 1980.
- Walker, C.B., Gordon, J.M. et Socransky, S.S.** — Antibiotic testing of subgingival plaque samples. *J. Clin. Periodontol.*, 10: 431-433, 1983.
- Wiebel, E.R.** — Stereological principles for morphometry in electron microscopic cytology. *Int. Rev. Cytol.*, 26: 235, 1969.
- Weibel, E.R.** — Stereological methods, Vol. 1 — Practical methods for biological morphometry. New York Academic Press, 1979.
- Wiebkin, O.W., Overall, C.M. et Thonard, J.C.** — Degradation products from inflamed gingival connective tissue. *J. of Dent. Res.*, 63: 480, 1984.
- Williams, B.L., Osterberg, K.A., Jorgensen** — Subgingival microflora of periodontal patients on tetracycline therapy. *J. Clin. Periodontol.*, 6: 210-221, 1979.