

# Etude comparative de l'association spiramycine-métronidazole et de l'amoxicilline dans le traitement des péri coronarites de l'adulte

## Comparizon between amoxicillin and spiramycin-metronidazole in the treatment of pericoronitis of mandibular third molars in adults

GILBERT DE MELLO<sup>1</sup>, JEAN-LOUIS SIXOU<sup>2</sup>, JACQUES JEANDOT<sup>3</sup>, DAMIEN DURAN<sup>4</sup>, AHMED FEKI<sup>5</sup>, YVON ROCHE<sup>6</sup>, LUC DUBREUIL<sup>7</sup>

### RÉSUMÉ

Les troisièmes molaires peuvent présenter au cours de leur éruption des manifestations inflammatoires locales appelées péri coronarites. Dans les formes aiguës, des signes régionaux et généraux peuvent y être associés (fièvre, adénopathies, trismus) ainsi que des complications éventuelles de type cellulite par diffusion de l'infection dans les espaces anatomiques de voisinage. Une antibiothérapie est alors justifiée, associée ou non à un geste chirurgical. L'amoxicilline et l'association spiramycine-métronidazole sont les antibiotiques les plus utilisés par les opérateurs en France. L'objectif de ce travail a été d'évaluer ces antibiotiques, dans le cadre d'une étude clinique multicentrique dite de test d'équivalence en formation unilatérale (ou test de « non infériorité »), sur une population de 322 adultes (âge moyen 25,18 ± 7,15 ans).

Un succès clinique a été constaté dans respectivement 84,8 % (amoxicilline) et 89,2 % (spiramycine-métronidazole) des cas. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre ces deux groupes. Des effets indésirables ont été constatés chez 25 (amoxicilline) et 26 (spiramycine-métronidazole) patients.

Les résultats cliniques obtenus dans les deux groupes sont très satisfaisants et comparables statistiquement. Compte-tenu de l'analyse statistique utilisée, il peut être conclu à la légitimité de l'association spiramycine-métronidazole lors de traitement en première intention par antibiotiques des péri coronarites, au même titre que l'amoxicilline. (**Med Buccale Chir Buccale 2003 ; 9 : 159-65**)

**mots clés :** péri coronarite, antibiotique, amoxicilline, spiramycine, métronidazole

### SUMMARY

*Pericoronitis is an inflammatory and infectious complication accompanying the clinical emergence of the third molars in the oral cavity. Severe complications accompanying the localized inflammation may range from major regional reactions, such as cellulitis and trismus, to general reactions, such as pain, fever and asthenia.*

*The microbial flora that develops at the site of eruption is the cause of pericoronitis and constitutes a potential reservoir of micro-organisms for the oropharyngeal sphere. In view of the variety of clinical manifestations, treatment is limited to a local surgical procedure or involves empirical antibiotic treatment. Amoxicillin and the combination spiramycin-metronidazole are the antibiotics most regularly prescribed by French clinicians. The aim of this clinical multicentric investigation was to assess the efficacy of these antibiotics in 322 adults (mean age*

médecine  
buccale  
chirurgie  
buccale

vol. 9, N° 3  
2003

page 159

<sup>1</sup> Département de Chirurgie Buccale, U.F.R. d'Odontologie, Université de Rennes 1

<sup>2</sup> Equipe de Biologie Buccale UPRES-EA 1256 et Département d'Odontologie Pédiatrique, U.F.R. d'Odontologie, Université de Rennes 1

<sup>3</sup> Département de Chirurgie Buccale, U.F.R. d'Odontologie, Université de Bordeaux II

<sup>4</sup> Département de Chirurgie Buccale, U.F.R. d'Odontologie, Université Paul Sabatier Toulouse III

<sup>5</sup> Département de Chirurgie Buccale, U.F.R. d'Odontologie, Université Louis Pasteur Strasbourg I

<sup>6</sup> Département de Chirurgie Buccale, U.F.R. d'Odontologie, Université de Paris VII

<sup>7</sup> Laboratoire de Microbiologie, Faculté de Pharmacie, Université de Lille II

#### Demande de tirés à part :

Gilbert DE MELLO U.F.R. d'Odontologie 2 place Pasteur 35000 Rennes France

Accepté pour publication le 23 juillet 2003

25.18 ± 7.15 yrs) suffering from acute pericoronitis of a mandibular third molar and to compare this efficacy using a "non inferiority" test (equivalence threshold 10%, a risk 5% and b risk 20%).

Clinical success rates were respectively 84.8% (amoxicillin) et 89.2% (spiramycin-métronidazole) and showed no statistically significant difference. Adverse effects were noted in respectively 25 (amoxicillin) and 26 (spiramycin-métronidazole) patients. The results of this multicentric investigation showed very satisfying and similar clinical success rates. According to the results and the statistical analysis used it may be concluded that both amoxicillin and spiramycin-métronidazole can be used for antibiotic treatment of mandibular third molar pericoronitis. (Med Buccale

**Chir Buccale 2003 ; 9 : 159-65)**

**key words :** pericoronitis, antibiotics, amoxicillin, spiramycin, metronidazole

Les troisièmes molaires peuvent présenter au cours de leur éruption des manifestations inflammatoires locales appelées périecoronarites. Ces dents présentent, au moment de leur émergence dans la cavité buccale, des pseudo-poches parodontales constituées par le sac périecoronaire. La flore microbienne qui se développe dans ces pseudo-poches est considérée comme l'agent étiologique majeur de la périecoronarite se traduisant par une inflammation, avec ou sans suppuration.

Dans la forme aiguë, des signes régionaux et généraux peuvent y être associés (fièvre, adéno-pathies, trismus) ainsi que des complications éventuelles de type cellulite par diffusion de l'infection dans les espaces anatomiques de voisinage [1]. Une antibiothérapie est alors justifiée [2,3], associée ou non à un geste chirurgical.

L'amoxicilline et l'association spiramycine-métronidazole sont les antibiotiques les plus utilisés en France depuis de nombreuses années en pathologie infectieuse bucco-dentaire [4, 5] avec des résultats favorables qui ont conduit à leur recommandation par le groupe de travail de l'ANDEM [2], puis celui de l'AFSSAPS [3]. Aucune donnée n'a été publiée à ce jour sur leur efficacité et leur tolérance, rendant nécessaire une étude respectant les critères méthodologiques actuellement en vigueur. L'objectif de ce travail a été d'évaluer ces antibiotiques dans le cadre d'une étude clinique multicentrique dite de test d'équivalence en formation unilatérale (ou test de « non infériorité »), complétée par une évaluation de la composition et de la sensibilité aux antibiotiques de la flore associée aux périecoronarites. Les données publiées dans cet article sont consacrées à l'aspect clinique de l'étude.

## MATÉRIEL ET MÉTHODES

Il s'agit d'un essai multicentrique, ouvert, randomisé, sur deux groupes parallèles, réalisé en France dans des services d'odontologie de Centres Hospitaliers Universitaires ou d'hôpitaux militaires, et dans des cabinets dentaires libéraux.

Les patients ont été inclus dans cette étude après avoir donné leur consentement écrit (BIR 49801). Il s'agissait de patients adultes des deux sexes, suivis en ambulatoire, présentant des signes de périecoronarite (inflammation du sac périecoronaire avec ou sans suppuration) intéressant une des dents de sagesse mandibulaires, accompagnés d'une douleur et d'un œdème.

Les critères d'exclusion ont concerné les sujets présentant une cellulite infectieuse suppurée ou une pathologie nécessitant une antibiothérapie parentérale, ceux présentant une pathologie sévère risquant de ne pas permettre une évaluation de l'efficacité et de la tolérance du traitement à l'étude, les femmes enceintes ou susceptibles de l'être, les patients ayant des contre-indications spécifiques aux médicaments étudiés tels les antécédents d'allergie et ceux ayant bénéficié d'une antibiothérapie dans les six semaines précédentes. Les traitements anti-inflammatoires étaient proscrits et la prise de paracétamol devait être quantifiée de façon précise.

Les traitements ont été randomisés par blocs équilibrés sur chaque centre. L'attribution du traitement pour chaque patient a été indiquée par téléphone. Les patients ont reçu, en ouvert, soit l'association spiramycine-métronidazole (1 500 000 unités/250 mg : un comprimé, 3 fois par jour durant

7 jours), soit l'amoxicilline (500 mg : une gélule, 3 fois par jour pendant 7 jours).

Les données cliniques ont été recueillies à l'inclusion et en fin de traitement. Elles comportaient les signes généraux (fièvre, asthénie) et loco-régionaux de l'inflammation et de l'infection : douleur, oedème, suppuration, trismus, adénopathies, énanthème. Le trismus a été quantifié suivant une échelle de gravité comprenant 4 classes : absent (ouverture buccale de 3 travers de doigt), moyen (2 travers de doigt), important (1 travers de doigt), et total (0 travers de doigt). La présence d'un énanthème a également été notée à l'aide d'une échelle de sévérité de 4 classes : absent, léger, moyen, important.

Parallèlement, un prélèvement au niveau de l'espace péricoronaire a été effectué lors de l'inclusion chez certains de ces patients pour évaluation microbiologique.

A la fin du traitement, les patients ont été classés par l'investigateur en « guérison » (succès clinique) ou « échec » selon des règles précises. La guérison correspondait à la disparition à la fin du traitement de l'œdème et de la douleur, l'absence de suppuration, un score de trismus diminué d'au moins deux niveaux par rapport à l'inclusion, une disparition ou une amélioration de l'énanthème, une apyrexie. Les patients avec persistance de l'œdème ou de la douleur, ou présentant une suppuration, ont été classés en échec. Les dossiers de patients n'entrant dans aucune des catégories précédentes ont été revus en aveugle par un panel d'experts et classés en succès ou échec. Les patients devant subir une avulsion dentaire ou l'adjonction d'un autre antibiotique après échec du traitement initial ont été considérés évaluable et classés parmi les échecs. Les dossiers de patients n'ayant pas strictement respecté le protocole ont également été revus par le panel d'experts et classés en évaluable ou non-évaluable dans l'analyse per-protocole.

La comparaison de l'efficacité des traitements a été réalisée à l'aide d'un test d'équivalence en formation unilatérale (test de non-infériorité), avec un intervalle de confiance unilatéral IC à 95 % de la différence de succès clinique amoxicilline-spiramycine/métronidazole. La non-infériorité de la spiramycine/métronidazole était considérée

comme démontrée si l'intervalle de confiance était inclus dans les bornes  $[-\infty ; 10 \%$ ], le seuil d'équivalence étant fixé à 10 %. L'analyse a été effectuée en utilisant un seuil de risque  $\alpha$  de 2,5 %.

Ces deux analyses ont été réalisées dans la population en intention de traitement (ITT) comprenant tous les patients randomisés ayant reçu au moins une fois le traitement à l'essai, et dans la population per-protocole (PP) comprenant tous les patients en ITT, n'ayant pas présenté de déviation majeure au protocole entre l'inclusion et la fin de traitement. En dehors des facteurs d'exclusion déjà cités, les patients dont la visite de fin de traitement a été effectuée hors délai, ont été exclus.

Le nombre de sujets à inclure avait été estimé à 139 patients évaluable par groupe, en fonction des hypothèses suivantes : taux de succès attendu de 90 %, seuil d'équivalence de 10 %, risque  $\alpha$  de 5 % et risque  $\beta$  de 20 % en formation unilatérale. Ceci correspondait à un total de 340 patients à inclure avec un taux estimé de non-évaluabilité de 20 %.

La tolérance a été appréciée au niveau des deux groupes, en examinant le nombre et le pourcentage de patients présentant au moins un événement indésirable, la survenue d'un événement non grave relié au traitement, d'un événement grave, d'un événement grave relié et un arrêt du traitement dû à cet événement.

## RÉSULTATS

### Populations et traitements

L'étude a inclus initialement 339 patients, parmi lesquels 17 n'ont pas été revus, amenant à une groupe en ITT de 322 patients : 158 dans le groupe spiramycine-métronidazole et 164 dans le groupe amoxicilline (tableau 1). Le groupe PP a compris 275 patients (140 dans le groupe spiramycine-métronidazole et 135 dans le groupe amoxicilline) après exclusion de 47 patients pour absence d'œdème à l'inclusion (1 cas), traitement anti-inflammatoire au long cours (1 cas), non respect de la randomisation (1 cas), observance non conforme (21 cas), visite de fin de traitement hors délai (10 cas) ou faite par téléphone (2 cas), prise d'un anti-inflammatoire ou d'un autre médicament proscrit (14 cas), extraction dentaire en cours

**Tableau 1** : Signes et symptômes à l'inclusion – groupe en ITT  
*Clinical signs at the beginning of the trial in the ITT group*

	spiramycine-métronidazole n = 158	amoxicilline n = 164	total n = 322	p
douleur	158 (100%)	164 (100%)	322 (100%)	
œdème	158 (100%)	163 (99,4%)	321 (99,7%)	
suppuration	48 (30,4%)	62 (37,8%)	110 (34,2%)	0,16
adénopathie(s)	115 (72,8%)	124 (75,6%)	239 (74,2%)	0,56
élanthème				
absent	42 (26,6 %)	32 (19,5 %)	74 (23,0 %)	0,36
léger	59 (37,3 %)	69 (42,1 %)	128 (39,8 %)	
moyen	40 (25,3 %)	49 (29,9 %)	89 (27,6 %)	
important	17 (10,8 %)	14 (8,5 %)	31 (9,6 %)	
trismus				
absent	81 (51,3%)	74 (45,1 %)	155 (48,1 %)	0,12
moyen	54 (34,2%)	74 (45,1 %)	128 (39,8 %)	
important	22 (13,9%)	14 (8,6 %)	36 (11,2 %)	
total	1 (0,6%)	2 (1,2 %)	3 (0,9 %)	
température buccale moyenne ± écart-type	36,51 ± 0,76	36,64 ± 0,65	36,57 ± 0,71	

médecine  
buccale  
chirurgie  
buccale

VOL. 9, N° 3  
2003

page 162

d'étude en dehors d'un échec (1 cas), deux de ces raisons étant présentes dans 4 cas.

La population ITT comprenait 50,3 % d'hommes, avec un âge moyen de  $25,18 \pm 7,15$  ans et un poids moyen de  $65,10 \pm 11,06$  kg, sans différence entre les deux groupes.

Les signes et symptômes à l'inclusion sont présentés dans le tableau 1. Aucune différence significative n'a été notée entre les deux groupes. La douleur et l'œdème sont constamment présents, la suppuration dans 1/3 des cas, une adénopathie et un élanthème dans 3/4 des cas, un trismus dans 1 cas sur 2, le plus souvent d'intensité moyenne ou importante.

La flore associée a été évaluée dans 61 cas, indiquant une dérive anaérobie marquée au niveau de la flore totale. La flore s'est révélée hétérogène, polymorphe, mixte aéro-anaérobie, les bactéries anaérobies strictes étant retrouvées dans la presque totalité des cas. Des bactéries productrices de bêta-lactamases ont été retrouvées chez plusieurs patients. Les résultats de l'évaluation microbiologique ont fait l'objet d'un article séparé [6].

La durée moyenne du traitement à l'étude a été de  $6,72 \pm 1,03$  jours (2-9,3 jours) dans le groupe spiramycine-métronidazole et de  $6,63 \pm 1,22$  jours (1-8 jours) dans le groupe amoxicilline (différence non significative,  $p=0,96$ ).

L'observance a été considérée comme bonne chez 134/158 patients (84,8 %) du groupe spiramycine-métronidazole et 130/164 patients (79,3 %) du groupe amoxicilline (différence non significative,  $p=0,23$ ).

Un traitement par le paracétamol a été utilisé par 109/158 patients (69,0 %) du groupe spiramycine-métronidazole et 100/164 (61,4 %) du groupe amoxicilline (différence non significative,  $p=0,17$ ), et le nombre moyen de comprimés a été de  $7,03 \pm 8,76$  dans le groupe spiramycine-métronidazole et de  $6,97 \pm 8,31$  dans le groupe amoxicilline (différence non significative,  $p=0,80$ ).

### Tolérance

Un ou plusieurs événements indésirables sont survenus chez 17/158 patients (10,8 %) des

patients du groupe spiramycine-métronidazole et 18/164 (11,0 %) du groupe amoxicilline, sans différence significative entre les deux groupes (tableau 2). Onze (11) événements indésirables considérés comme en relation possible ou probable ont été rapportés chez 9 patients du groupe spiramycine-métronidazole. Ils étaient d'ordre digestif dans 4 cas, cutané dans 2 cas, général dans 4 cas. Ils étaient d'intensité légère ou modérée dans la majorité des cas. Sept (7) patients de ce groupe ont arrêté prématurément le traitement pour un événement indésirable (nausées, diarrhées, vomissement, réaction allergique, urticaire, céphalées, vaginite, pharyngite intercurrente). Pour l'amoxicilline, 7 événements indésirables en relation possible ou probable avec le traitement ont été rapportés chez 6 patients, digestifs dans 4 cas, cutané dans un cas, d'ordre gynécologique général dans un cas (vulvo-vaginite). Ces effets étaient d'intensité légère ou modérée dans la

majorité des cas. Dans ce groupe, un événement grave, sans relation avec le traitement, a été rapporté : un avortement probablement en relation avec un traitement anti-épileptique (acide valproïque). Le traitement a été arrêté de façon prématurée dans 6 cas (diarrhée et vomissements, prurit, zona intercurrent, vulvo-vaginite, pharyngite intercurrente).

### Efficacité

Les signes et les symptômes en fin de traitement sont présentés dans le tableau 3. La douleur et l'œdème avaient disparu respectivement dans 90,5 % et 91,1 % des cas dans le groupe spiramycine-métronidazole, et dans 91,5 % et 90,9 % des cas dans le groupe amoxicilline. La suppuration n'était plus présente respectivement que dans 5,7 % et 5,5 % des cas, l'adénopathie que dans 12,7 % et 17,7 % des cas, et le trismus que dans 8,9 % et 9,1 % des cas.

**Tableau 2 :** Nombre de patients avec événement indésirable – groupe en ITT  
*Number of patients who demonstrated side effects – ITT group*

	spiramycine-métronidazole n = 158	amoxicilline n = 164	p
Patients avec au moins un événement indésirable	17 (10,8 %)	18 (11,0 %)	0,95
Patients avec au moins un événement indésirable relié au traitement	9 (5,7 %)	6 (3,7 %)	0,39
Patients avec au moins un événement indésirable non relié au traitement	0	1	

**Tableau 3 :** Succès et échecs cliniques en fin de traitement  
*Positive and negative results of the end of the trial*

	spiramycine-métronidazole	amoxicilline	différence spira/metro - amoxicilline	intervalle de confiance à 95%
<b>Analyse en ITT</b>	<b>n=158*</b>	<b>n= 164*</b>		
Succès clinique	141 (89,2 %)	139 (84,8 %)	4,48 %	[-2,84 % ; 11,81 %]
Echec clinique	16 (10,1 %)	24 (14,6 %)		
<b>Analyse en PP</b>	<b>n = 140</b>	<b>n = 135</b>		
Succès clinique	125 (89,3 %)	114 (84,4 %)	4,84 %	[-3,14 % ; 12,82 %]
Echec clinique	15 (10,7 %)	21 (15,6 %)		

\* Un patient non évaluable dans chaque groupe

Les résultats concernant le succès clinique (critère principal de jugement) sont résumés dans le tableau 3. La différence est en faveur de la spiramycine-métronidazole. L'analyse statistique montre que dans le groupe PP comme dans le groupe en ITT, il peut être conclu à la « non-infériorité » de la spiramycine-métronidazole par rapport à l'amoxicilline.

## DISCUSSION

Pour être statistiquement significatives, les études cliniques doivent respecter plusieurs critères incluant notamment un nombre minimal de sujets, une expertise confirmée de la part des opérateurs et la nécessité d'une évaluation « en aveugle ». Compte-tenu de l'homogénéité initiale de la population, avec une indication clinique et des critères d'inclusion précis, et du faible nombre de patients exclus ou ayant présenté des événements indésirables, le nombre de patients requis a été atteint. Quoique menée en ouvert, cette étude était randomisée et la présentation des deux traitements était identique. La classification et la validation par le groupe d'experts ont donc été effectuées en aveugle par rapport au traitement réellement attribué.

La tolérance et l'observance n'ont pas été différentes entre les deux groupes, permettant ainsi la comparaison des deux groupes.

L'un des problèmes posés par une telle étude est la définition du succès ou de l'échec clinique. La plupart des critères cliniques étaient mesurables et quantifiables par les opérateurs. A l'inverse, la douleur reste un élément subjectif lié à la perception du patient. Le paracétamol était le seul antalgique et antipyrétique autorisé, les anti-inflammatoires étant proscrits. Son administration a pu avoir un effet sur l'évolution de la douleur, sur l'hyperthermie et à un moindre degré sur celle de l'œdème. Cependant, la définition stricte du succès clinique dans cette étude (disparition totale de l'œdème, du trismus, de la douleur, de la suppuration, des adénopathies et de l'hyperthermie) ne permettait pas de lier l'amélioration des différents signes cliniques à la seule action d'un antalgique-antipyrétique. D'autre part, la prise de ce médicament a été faible, sans diffé-

rence entre les deux groupes, autorisant la comparaison des résultats entre les groupes.

L'absence de traitement local initial ou durant la période d'étude permet également d'attribuer le succès à l'action des antibiotiques administrés. L'objectif premier était d'évaluer l'efficacité clinique de deux traitements antibiotiques dont un seul, l'amoxicilline, avait fait l'objet d'études antérieures déjà citées dans la littérature [7]. Ceci a amené à choisir une analyse statistique dite de « non-infériorité », l'amoxicilline étant utilisée comme référent.

Ces antibiotiques sont les plus prescrits par les chirurgiens-dentistes français [4, 5]. L'amoxicilline est un antibiotique bactéricide, dont le large spectre d'activité comprend la plupart des bactéries aérobies et anaérobies de la cavité buccale. Elle représente la molécule de référence dans la plupart des infections de la cavité buccale [7] au moins dans les pays anglo-saxons et dans la prévention des infections chez les sujets à haut risque infectieux [3]. A l'inverse, les phénomènes allergiques sont relativement fréquents et son utilisation importante depuis des années a entraîné la sélection de résistants naturels ou liés à la production de bêta-lactamases, y compris dans la cavité buccale [8-10].

L'association spiramycine-métronidazole, en raison de la complémentarité des spectres d'activité antibactérienne, permet également de couvrir l'essentiel des souches présentes dans les infections bucco-dentaires [11-15]. De plus, l'administration simultanée de ces deux antibiotiques peut s'accompagner d'un effet synergique [12, 15, 16]. La spiramycine, antibiotique de la famille des macrolides, est essentiellement active sur les germes aérobies. Elle possède une action antibactérienne de type bactériostatique. Ses concentrations tissulaires étant extrêmement élevées [12, 17, 18], elle pourrait avoir une activité bactéricide intra-tissulaire. Le métronidazole, dérivé 5-nitro-imidazolé, est un agent bactéricide. Son spectre d'activité s'exerce sur la plupart des souches anaérobies associées aux infections bucco-dentaires, dont celles retrouvées dans les abcès d'origine dentaire [11-15]. Cette activité est particulièrement intéressante pour les bactéries anaérobies productrices de bêta-lactamase.

L'efficacité clinique de l'association spiramycine-métronidazole (1 500 000 unités/250 mg, 3 fois par jour pendant 7 jours) dans le traitement des péricoronarites de l'adulte, est de l'ordre de 90 % dans cette étude; celle de l'amoxicilline (500 mg, 3 fois par jour pendant 7 jours) est de l'ordre de 85 %. La non-infériorité de la spiramycine-métronidazole par rapport à l'amoxicilline a été démontrée dans le groupe en ITT comme dans le groupe PP, en utilisant un seuil alpha de 2,5 %.

Les résultats cliniques obtenus dans les deux groupes sont très satisfaisants et comparables statistiquement. Compte tenu de l'analyse statistique utilisée, il apparaît légitime de prescrire en première intention l'association spiramycine-métronidazole, au même titre que l'amoxicilline, dans le traitement de péricoronarites des troisièmes molaires mandibulaires. Cette étude confirme les recommandations de l'ANDEM [2], reprises plus récemment par l'AFSSAPS [3].

## RÉFÉRENCES

- 1 - CHOW AW, ROSER SM, BRADY FA. Orofacial odontogenic infections. *Ann Intern Med* 1978; 88: 392-402.
- 2 - ANDEM. Prescription d'antibiotiques en odontologie et stomatologie. *In: Recommandations et références dentaires*, Paris, 1996, (pp 106-60).s
- 3 - Prescription des antibiotiques en odontologie et stomatologie. *Recommandations et argumentaire*. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. *Med Mal Infec* 2002; 32: 125-60.
- 4 - MATYSIAK M, GRADELET J, MIGNÉE MJ, MABRIEZ JC. Evaluation des prescriptions pharmacologiques des chirurgiens-dentistes de la circonscription de la CPAM de Grenoble. *Revue Médicale de l'Assurance Maladie* 1997 : 71-88.
- 5 - Antibiotiques. Les prescriptions en question. *La Lettre du Chirurgien-Dentiste* 2002; 6: 15.
- 6 - SIXOU JL, MAGAUD C, JOLIVET-GOUGEON A, CORMIER M, BONNAURE-MALLET M. Microbiology of mandibular third molar pericoronitis : Incidence of beta-lactamase-producing bacteria. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod* 2003; 95: 655-9.
- 7 - DAHLEN G. Microbiology and treatment of dental abscesses and periodontal - endodontic lesions. *Periodontol* 2000 2002; 28: 206-39.
- 8 - KURIYAMA T, NAKAGAWA K, KARASAWA T, SAIKI Y, YAMAMOTO E, NAKAMURA S. Past administration of beta-lactam antibiotics and increase in the emergence of beta-lactamase-producing bacteria in patients with orofacial odontogenic infections. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 89: 186-92.
- 9 - KURIYAMA T, KARASAWA T, NAKAGAWA K, YAMAMOTO E, NAKAMURA S. Incidence of beta-lactamase production and antimicrobial susceptibility of anaerobic gram-negative rods isolated from pus specimens of orofacial odontogenic infections. *Oral Microbiol Immunol* 2001; 16: 10-5.
- 10 - FOSSE T, MADINIER I, HITZIG C, CHARBIT Y. Prevalence of beta-lactamase-producing strains among 149 anaerobic gram-negative rods isolated from periodontal pockets. *Oral Microbiol Immunol* 1999; 14: 352-7.
- 11 - VIDEAU D. Action of a metronidazole-spiramycin association on anaerobic bacteria. *Pathol Biol* 1971; 19: 661-6.
- 12 - LAUFER J, MIGNON H, VIDEAU D. Metronidazole-spiramycin combination. In situ concentrations and synergism compared with the minimal inhibitory concentration of the buccal flora. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1974; 74: 387-92.
- 13 - QUEE TC, ROUSSOU T, CHAN EC. In vitro activity of Rodogyl against putative periodontopathic bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1983 ; 24 : 445-7.
- 14 - BROOK I. Metronidazole and spiramycin in abscesses caused by *Bacteroides* spp. and *Staphylococcus aureus* in mice. *J Antimicrob Chemother* 1987; 20: 713-8.
- 15 - ROCHE Y, YOSHIMORI RN. In vitro activity of spiramycin and metronidazole alone or in combination against clinical isolates from odontogenic abscesses. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 353-7.
- 16 - BROOK I. Synergy between spiramycin and metronidazole in the treatment of polymicrobial infections. *J Antimicrob Chemother* 1988; 22: 77-85.
- 17 - LEUNG FC, GARDNER JM, PAOR WS, YANKELL SL, BROOK I. Spiramycin excretion in animals. II. Repeated oral doses in rats. *J Dent Res* 1972; 51: 712-5.
- 17 - ROTZETTER PA, LE LIBOUX A, PICHARD E, CIMASONI G. Kinetics of spiramycin/metronidazole (Rodogyl) in human gingival crevicular fluid, saliva and blood. *J Clin Periodontol* 1994; 21: 595-600.

Crédits de recherche : Laboratoire Aventis