
6

Modèles animaux en parodontologie

Pour des raisons éthiques il n'est pas concevable de provoquer des parodontopathies expérimentales chez l'homme en dehors de la gingivite. Les techniques de culture cellulaire ne permettent pas d'appréhender un organisme vivant dans sa globalité. Malgré des avancées récentes, les méthodes par culture d'organes ne sont pas applicables au parodonte, la recherche dans ce domaine impose donc le recours à des modèles animaux (Madden et Caton, 1994; Selvig, 1994).

L'utilisation d'animaux de laboratoire se conçoit uniquement dans un cadre réglementaire et sanitaire strict où les différents partenaires (médecin vétérinaire, chirurgien, pharmacologue, biologiste, etc.) allient sécurité et respect vis-à-vis des animaux et vis-à-vis d'eux-mêmes.

En parodontologie, les investigations chez l'animal, lorsqu'elles apparaissent indispensables parce qu'utilisées en dernier recours, doivent tendre vers l'un ou l'autre des deux buts suivants :

- aboutir à une meilleure compréhension de l'étiopathogénie de la maladie parodontale,
- permettre une évaluation stricte de nouvelles techniques chirurgicales, de médicaments, de vaccins ou de matériaux dans un contexte de parodontolyse superficielle ou profonde. Dans ce cas les deux critères majeurs à étudier sont l'efficacité du traitement et son innocuité chez l'animal (apparition ou non d'effets inattendus ou indésirables).

Cette approche permet de définir un rapport bénéfices/risques qui, avec certaines réserves, pourra ensuite être extrapolé à l'homme.

De très nombreuses espèces animales ont retenu l'attention des chercheurs en parodontologie : primates non humains, chiens, rats, souris, hamsters, chats, furets, visons, porcs, moutons, chevaux (Brown et coll., 1973; Simpson et Avery, 1974; Heijl et coll., 1976; Loftin et coll., 1980; Kalkwarf et coll., 1982; Page et Schroeder, 1982; Klausen, 1991). La diversité des animaux impliqués

dans de telles études semble indiquer la difficulté de choix, mais les trois premières espèces citées sont de loin les mieux étudiées. C'est pourquoi ce chapitre exposera des notions récentes concernant la mise en œuvre de ces trois types de modèles animaux en recherche parodontologique.

Santé parodontale et santé générale de l'animal

En préalable à toute étude, il est indispensable de se préoccuper de la pérennité de la bonne santé générale et parodontale des animaux susceptibles d'être inclus dans une telle investigation. L'équilibre harmonieux du couple écologie bactérienne/défenses immunitaires conditionne la bonne santé parodontale chez l'homme comme chez l'animal. C'est une perturbation qualitative ou quantitative de la flore bactérienne qui provoque l'apparition de gingivites et de parodontolyses (Kalkwarf et coll., 1982 ; Page et Schroeder, 1982).

La santé parodontale de l'animal passe, comme celle de l'homme, par le contrôle de la plaque dentaire. Les séances de détartrage-polissage nécessitent toujours le recours à l'anesthésie générale. Ensuite un brossage tous les 3 jours semble suffisant pour maintenir une hygiène correcte. Cette procédure est suivie d'un nettoyage par tampon imbibé d'une solution (Chlorhexamed-Fluid, Blend-a-Med Recherche, Schwabach, Allemagne) puis par application d'un gel (Gingisan, Chassot AG, Berne, Suisse), tous deux à base de chlorhexidine. La solution est dosée à 0,1 % et le gel à 2 % de digluconate de chlorhexidine. Durant ces procédures de contrôle de plaque, seuls les primates et les chiens font preuve de coopération, ce qui doit permettre, du moins chez ces animaux, d'éviter l'anesthésie générale. Chez l'animal comme chez l'homme, l'arrêt du contrôle de plaque provoque une gingivite en 3 semaines (Listgarten et Ellegaard, 1973).

En second lieu, la santé parodontale de l'animal est conditionnée par son alimentation. Une nourriture molle et riche en sucres induit l'apparition de parodontopathies, aujourd'hui bien connues chez le chien et le chat (Watson, 1994). Le chien Briquet (*Beagle dog* des Anglo-Saxons), alimenté par des nutriments mous, perd 0,3 mm de support parodontal par an (Saxe et coll., 1967). Chez les rongeurs il faudra prendre garde à la présence de poils coincés entre les dents. Leur persistance induit l'apparition de lésions osseuses.

Le maintien de la santé parodontale passe par une surveillance de l'état général de l'animal. Les boxes et les cages seront nettoyés et, si nécessaire, désinfectés tous les jours. L'eau et la nourriture seront renouvelées toutes les 24 heures. A l'occasion de chaque visite pour intervention ou contrôle parodontal, l'animal sera pesé. Toute évolution substantielle du poids, en plus ou en moins, doit être compensée par une modification quantitative ou si nécessaire qualitative

(vitamines) de l'alimentation. Le comportement général (mobilité, réaction à la présence humaine, appétit) de l'animal sera observé et toute anomalie le fera écarter au moins temporairement du recrutement de l'étude.

Choix du modèle et méthodologie

Avant l'utilisation de tout modèle animal, il est obligatoire d'étudier la possibilité de tester l'hypothèse de travail par une autre approche (culture de cellules ou d'organes, simulation informatique, etc.). Lorsqu'aucune autre voie ne s'avère possible, la variable primaire et les variables secondaires d'évaluation devront faire l'objet d'une simulation statistique qui aidera à définir le nombre strictement nécessaire d'animaux pour aboutir à un résultat statistique clairement interprétable (significatif ou non significatif).

Choix du modèle

Les lésions parodontales étudiées et/ou provoquées chez l'animal doivent présenter les mêmes caractéristiques que chez l'homme. Cela suppose, entre autres, l'existence d'une plaque bactérienne semblable à la plaque humaine et, selon les degrés, des lésions gingivales, des poches profondes, des pertes osseuses horizontales et angulaires, des surfaces radiculaires privées de fibres de Sharpey, etc.

La taille de l'animal doit permettre de l'entretenir et de le manipuler sans contraintes disproportionnées par rapport au but recherché. Ainsi, un animal de petite taille (rat) conviendra pour une étude étiopathogénique ou une étude de toxicité générale d'un médicament, alors qu'un gros animal (chien, primate) sera nécessaire pour tester l'efficacité d'un dispositif médical (biomatériau).

De plus, l'étendue des lésions à étudier ou à traiter doit être telle qu'elles ne puissent cicatriser spontanément (notion de taille critique minimale).

Méthodologie

Le modèle animal est le seul qui permette de comparer un groupe ou un site parodontal contrôle avec un groupe ou un site test présentant, en début d'investigation, des lésions strictement identiques (symétrie des défauts).

Les études étiopathogéniques imposent de suivre l'évolution de l'état du parodonte d'un animal donné. La méthodologie mise en œuvre est proche de celle

utilisée chez l'homme dans le cadre d'études épidémiologiques. Les mêmes indices et paramètres de mesure s'appliquent (indice gingival, niveau d'attache, indice de plaque, profondeur de poche, etc.). Cette approche clinique sera complétée de façon utile par des investigations immunologiques, bactériologiques, biochimiques ou histologiques.

Les méthodes d'analyse biométrique utilisées chez l'homme dans le cadre d'études cliniques doivent évidemment être appliquées à l'animal. De plus, elles sont indispensables à l'exploitation quantitative des données histologiques que seul le modèle de parodonte animal permet d'obtenir de façon rigoureuse.

Une confrontation systématique des données cliniques aux résultats biologiques (immunologie, bactériologie) et histologiques est impossible chez l'homme pour des raisons éthiques. Dans ce cadre, le modèle animal révèle tout son intérêt.

En plus du modèle étiopathogénique précédemment rapporté, trois types d'approche expérimentale ont été décrits. D'après Caton et coll. (1994), ces modèles de lésions osseuses se répartissent en : modèle des lésions osseuses aiguës, modèle des lésions osseuses chroniques, modèle des lésions osseuses d'origine combinée (aiguës et chroniques).

- Le *modèle des lésions osseuses aiguës* est uniquement de type chirurgical. Après élévation des lambeaux muco-périostés, l'os, le ligament alvéo-dentaire et le ciment sont supprimés chirurgicalement de façon à créer une lésion du parodonte profond de forme et de volume parfaitement contrôlés et reproductibles d'un site ou d'un groupe à l'autre. Le groupe ou les sites contrôles sont suturés, la substance à l'étude est distribuée au groupe ou dans les sites tests. Les temps de suivis clinique, biologique et histologique dépendent de l'hypothèse à l'origine de l'étude.

L'inconvénient de ce modèle réside dans le fait qu'une cicatrisation spontanée existe toujours, ce qui complique l'interprétation lors de l'évaluation de médicaments ou de matériaux. Le temps réduit d'expérimentation et donc un coût d'entretien animalier faible constitue un avantage qui fait réserver ce modèle à l'étude de maniabilité de dispositifs chirurgicaux (instruments, matériaux) et des effets secondaires de substances sur la cicatrisation d'un parodonte sain.

- Le *modèle des lésions osseuses chroniques* est exclusivement irritatif. Il est réalisé par le placement d'éléments solides (bâtonnet, élastique, fil de soie) au contact du parodonte superficiel ou profond. Les lésions osseuses sont établies entre 12 à 20 semaines selon l'animal étudié. Dès que la parodontolyse est installée, il n'apparaît plus de cicatrisation spontanée. Ces défauts se rapprochent, par leur morphologie, de ceux qui sont habituellement rencontrés chez l'homme. Contrairement au modèle précédent, leur répartition est très hétérogène, ce qui ne manquera pas de compliquer l'analyse statistique.

La durée d'entretien des animaux est dans le cas présent très longue, ce qui augmente le coût global des investigations menées avec ce modèle.

• Le modèle des lésions osseuses d'origine combinée (aiguës et chroniques) est à la fois chirurgical et irritatif. Après préparation chirurgicale de défauts osseux et avant de suturer les lambeaux, un élément étranger (élastique, fil de soie) est mis en place autour des dents en dessous du point de contact. Une parodontolyse proche de celle de l'homme, mais caractérisée par des lésions très similaires d'un site ou d'un groupe à l'autre, est établie entre 6 et 8 semaines.

Ce modèle minimise les inconvénients de temps et de coût tout en assurant une bonne reproductibilité des lésions sans trop s'éloigner du tableau clinique rencontré chez l'homme.

Primates non humains

Les primates non humains constituent l'animal de choix pour suivre l'évolution de la maladie parodontale après insertion péri-dentaire de dispositifs (ligatures, élastiques) visant à provoquer l'accumulation de plaque. De plus, ces dispositifs permettent l'inoculation d'une souche bactérienne pathogène.

La denture, à l'exception de la présence systématique de diastèmes interdentaires antérieurs, et le parodonte des primates non humains sont comparables à ceux de l'homme. Comme lui, ils souffrent de parodontopathies à l'âge adulte (Schou et coll., 1993).

Il est possible de résumer, sur le plan clinique, microbiologique et immunologique, l'état parodontal de *Macaca fascicularis* (*cynomolgus monkey*) après mise en place de ligatures (Socransky et Haffajee, 1992; Schou et coll., 1993; Giannobile et coll., 1994).

Données cliniques

- gingivite généralisée, modérée à sévère, avec saignement généralisé au sondage, plaque supra- et sous-gingivale faible à modérée, tartre supra- et sous-gingival faible à modéré, pertes osseuses localisées ou généralisées, récessions faibles à modérées;
- résorption osseuse (ostéoclastes) inhibée par les anti-inflammatoires non-stéroïdiens; le cycle de remodelage osseux s'étend sur 18 semaines.

Données microbiologiques

- plaque supragingivale : cocci Gram⁺ et bâtonnets;
- plaque sous-gingivale : flore anaérobie Gram⁻ (présence de : *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Capnocytophaga*, *Actinobacillus actinomycetem-commitans*, *Campylobacter spurotum*; mais peu d'*Actinomyces*).

Données immunologiques

- infiltrat inflammatoire significatif composé de cellules plasmocytiques, lymphocytes, neutrophiles.

Dans le cas d'inoculation bactérienne, l'étude de Holt et coll. (1988) peut constituer un modèle méthodologique. Huit *Macaca fascicularis* (*cynomolgus monkey*) ont subi l'instillation de *Porphyromonas gingivalis* sur ligatures implantées depuis 20 semaines. Lors de ce genre d'investigation, le même animal ne doit jamais présenter dans sa cavité buccale le site test et le site contrôle pour éviter les risques de contamination croisée. Un travail sur deux animaux ne permet pas de conduire l'analyse statistique de façon satisfaisante. Dans le cas présent, le nombre de huit animaux paraît adapté.

Parallèlement à l'analyse bactériologique conduite pendant 12 semaines, les animaux ont été suivis sur le plan clinique (indices parodontaux), radiologique (analyse d'images de densité osseuse), immunologique (titrage des IgG et IgM). Il aurait été intéressant de corrélérer les résultats cliniques et radiologiques à des données provenant d'une investigation histologique qui n'a pas été réalisée, ce qui dans le cas présent a eu pour avantage d'épargner la vie des singes sans nuire trop à la qualité scientifique globale du travail.

À côté de *Macaca fascicularis*, le plus souvent cité, d'autres types de primates ont été étudiés : *Macaca mulatta* (*rhésus*) qui développe fréquemment à l'âge adulte des parodontolyses, *Saimiri sciureus* (*squirrel monkey* des Anglo-Saxons), *Callithrix jacchus* et *Saguinus oedipus* (singe marmoset des Anglo-Saxons) qui présentent très peu de lymphocytes dans leurs infiltrats inflammatoires, *Macaca nemestrina*, *Macaca fuscata* (singe de Taïwan et du Japon), *Papio anubis* et *Papio Ursinus* (babouins).

Les primates peuvent aussi être utilisés pour tester des vaccins, des médicaments, ou des matériaux. Leur coût d'entretien étant très élevé, il faut, lorsque cela est possible, utiliser des animaux précédemment impliqués dans d'autres études, à condition de pouvoir démontrer que celles-ci sont sans incidence directe sur l'investigation envisagée (effets des médicaments du métabolisme osseux ou conjonctif sur les tissus parodontaux par exemple) ou indirecte (stress affectant le psychisme animal).

Il est de loin préférable d'utiliser des animaux d'élevage aux animaux capturés pour ne pas prendre le risque de se rendre complice d'un trafic, et éviter d'importer des singes à l'état de santé précaire. De plus, l'écologie bactérienne d'un singe capturé est souvent différente de celle d'un singe de même espèce élevé en captivité (Beem et coll., 1991). Seule l'utilisation de singes d'élevage permet d'obtenir des groupes d'animaux possédant une flore microbienne similaire qui assure l'homogénéité des échantillons.

Chiens

Le chien (*Canis familiaris*), et particulièrement le chien Briquet, est très utilisé pour l'évaluation de techniques chirurgicales, de matériaux, de médicaments. La taille et la forme des dents, l'absence ou la disposition des points de contact, l'absence fréquente de sillon gingival constituent des différences par rapport à la denture et au parodonte de l'homme (Schroeder et Lindhe, 1975; 1980; Sorensen et coll., 1980).

En général la prévalence des maladies parodontales est d'environ 25 % chez le chien âgé de 1 à 4 ans. Elle atteint 75 % chez les animaux de plus de 5 ans, dont 50 % environ présentent des lésions osseuses profondes.

Il est possible de résumer l'état des altérations du parodonte naturelles du chien, sur le plan clinique, microbiologique et immunologique (Page et Schroeder, 1982; Hennet et Harvey, 1991; Socransky et Haffajee, 1992; Schou et coll., 1993; Giannobile et coll., 1994) :

Données cliniques

- gingivite généralisée modérée à sévère, généralisée, saignement au sondage, plaque supra- et sous-gingivale généralisée, tartre supra- et sous-gingival généralisé, pertes osseuses localisées ou généralisées, avec récessions sévères;
- résorption osseuse (ostéoclastes) inhibée par les anti-inflammatoires non-stéroïdiens; le cycle de remodelage osseux est de 13 semaines.

Données microbiologiques

- plaque supra-gingivale : flore Gram⁺ (*A. viscosus*, *Streptococcus*);
- plaque sous-gingivale : flore anaérobie Gram⁻ (*Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Capnocytophaga*).

Données immunologiques

- infiltrat inflammatoire significatif composé de plasmocytes, lymphocytes, neutrophiles.

Chez le chien, la dispersion statistique des données paramétriques, relevées lors de parodontopathies d'installation naturelle, ne permet pas de constituer des groupes d'étude homogènes (Haney et coll., 1995). Une telle variabilité biologique contredit la notion même de modèle.

Dans le cadre d'une évaluation de chirurgie parodontale reconstructrice, le modèle de choix est celui des lésions osseuses d'origine combinée (Wikesjö et coll., 1991; 1994). La technique dite des « fenestrations osseuses », qui consiste à préparer un site chirurgical à distance de la crête osseuse alvéolaire dans l'os cortical, n'est qu'un moyen complémentaire d'évaluation d'un matériau. Si cette substance a pour but d'être ensuite implantée en site parodontal chez l'homme, la méthode « par fenestrations » est insuffisante car elle ne permet pas d'évaluer l'efficacité réelle d'un matériau.

Le chien Briquet se reproduit bien en captivité, ce qui permet de procéder à des études sur des fratries. Il est d'un entretien facile, généralement coopérant. Son coût sans être négligeable reste abordable. En recherche parodontologique, de 5 à 22 animaux sont utilisés par étude.

Rats

Contrairement aux chiens qui sont recrutés pour des évaluations essentiellement thérapeutiques (techniques chirurgicales, matériaux, médicaments), les rats (*Rattus norvegicus*) sont très utilisés pour des études bactériologiques, immunologiques et pour le développement de vaccins. Ce rongeur est aussi employé pour étudier l'influence des forces orthodontiques sur le remodelage osseux parodontal (King et coll., 1991).

L'un des avantages majeurs de ce modèle est l'existence de populations possédant des caractéristiques génétiques ou immunologiques particulières. À côté des classiques rats Wistar et Sprague-Dawley, il existe des souches dites gnotobiotiques qui regroupent des animaux stériles sur le plan bactériologique (*germ-free* des Anglo-Saxons), et des souches mono- et plus rarement bi- ou tri-infectées.

S'il existe des souris réellement athymiques (*nude mice* des Anglo-Saxons), les rats dits athymiques sont en fait des animaux irradiés.

Les parodontopathies expérimentales sont provoquées par inoculation dite chirurgicale sous forme d'écouvillonnage, d'« impaction » (Guessous et coll., 1994) ou d'injection.

La pathogénicité parodontale de *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium nucleatum*, *Capnocytophaga*, *Eikenella corrodens*, *Actinomyces viscosus*, *Streptococcus sobrinus* a été largement démontrée chez cet animal (Klausen, 1991). Seuls les spirochètes ne parviennent pas à s'établir dans le parodonte du rat. Après infection, la destruction parodontale progresse rapidement (6 à 12 semaines) sans nécessiter la pose de ligatures péri-dentaires.

La physiologie du parodonte du rat ressemble à celle de l'homme. L'épithélium sulculaire du rat est partiellement kératinisé, mais cela n'empêche pas la colonisation du sillon gingival et la diffusion des produits du métabolisme bactérien vers le tissu conjonctif sous-jacent. La réponse immunitaire de cet animal est proche de celle que l'on connaît chez l'homme à l'exception de la présence permanente, sans étiologie connue, de leucocytes polynucléaires dans le sillon (Madden et Caton, 1994).

De très nombreux articles scientifiques rapportent l'infection expérimentale du rat par *P. gingivalis* (Evans et coll., 1992a), et son immunisation au moins temporaire contre cette bactérie (Evans et coll., 1992b; Malek et coll., 1994; Ogawa, 1994). À ce jour, aucun modèle animal n'a permis de conclure à la possibilité d'une vaccination de l'homme contre une quelconque forme de maladie parodontale.

Des investigations comparant l'évolution de la parodontolyse et de l'ostéoporose chez la ratte ou la chienne ovariectomisée semblent prometteuses et constituent une approche originale de la physiopathologie de ces deux maladies (Aufdemorte et coll., 1993).

Le rat est un modèle d'une grande souplesse d'utilisation car il est de manipulation et d'entretien faciles, pour des coûts faibles. Compte tenu de son espérance de vie (2 ans et demi en moyenne), il autorise uniquement des études de courte durée.

Le rat étant coprophage, la consommation de matières fécales ou d'aliments mono-infectés est souvent suffisante pour établir un modèle infectieux mais cela complique, par contamination non contrôlée, une expérimentation en cours. Il est donc nécessaire d'élever ces animaux dans des conditions d'hygiène absolue. Des procédures précises pour l'élevage et l'entretien des populations de rats *germ-free* ou mono-infectées ont été décrites (Chang et coll., 1988).

Conclusion et perspectives

La méthodologie appliquée aux investigations chez l'animal dans les prochaines années devra veiller à assurer une excellente homogénéisation des groupes d'étude (mêmes sexe, âge, fratrie) de façon à minimiser les effets de la variabilité biologique. De plus, il serait bon d'établir, comparativement à l'homme, une classification des lésions parodontales selon leur localisation, leur intensité et leur morphologie.

Dans une logique similaire, des études comparatives entre lésions provoquées et lésions naturelles sont à mettre en place, ce qui permettrait en outre de mieux analyser le potentiel de cicatrisation propre à chaque espèce.

Il s'agit d'élaborer, grâce à l'animal, de véritables modèles étiopathogéniques et thérapeutiques et non de mettre en place des études constituant un « pis-aller » aux investigations chez l'homme.

RÉFÉRENCES

- AUFDEMORTE TB, BOYAN BD, FOX WC, MILLER D. Diagnostic tools and biologic markers : animal models in the study of osteoporosis and oral bone loss. *J Bone Min Res* 1993 **S 8** : 529-534
- BEEM JE, HURLEY CG, MAGNUSSON I, MAC ARTHUR WP, CLARK WB. Subgingival microbiota in squirrel monkeys with naturally occurring periodontal diseases. *Infect Immun* 1991 **59** : 4034-4041
- BROWN LR, HANDLER S, ALLEN SS, SHEA C, WHEATCROFT MG, FROME WJ. Oral microbial profile of the marmoset. *J Dent Res* 1973 **52** : 815-822
- CATON J, MOTA L, GANDINI L, LASKARIS B. Non-human primate models for testing the efficacy and safety of periodontal regeneration procedures. *J Periodontol* 1994 **65** : 1143-1150
- CHANG KM, RAMAMURTHY NS, MAC NAMARA TF, GENCO R, GOLUB LM. Infection with a Gram-negative organism stimulates gingival collagenase production in non-diabetic and diabetic germ free rats. *J Periodont Res* 1988 **23** : 239-244
- EVANS RT, KLAUSEN B, RAMAMURTHY NS, GOLUB LM, SFINTESCU C, GENCO RJ. Periodontopathic potential of two strains of *Porphyromonas gingivalis* in gnotobiotic rats. *Arch Oral Biol* 1992a **37** : 813-819
- EVANS RT, KLAUSEN B, SOJAR HT, BEDI GS, SFINTESCU C, RAMAMURTHY NS, GOLUB LM, GENCO RJ. Immunization with *Porphyromonas (Bacteroides) gingivalis* fimbriae protects against periodontal destruction. *Infect Immun* 1992b **60** : 2926-2935
- GIANNOBILE WV, FINKELMAN RD, LYNCH SE. Comparison of canine and non-human primate animal models for periodontal regenerative therapy : results following a single administration of PDGF/IGF-I. *J Periodontol* 1994 **65** : 1158-1168
- GUESSOUS F, HUYNH C, NGUYEN H, GODEAU G, GIROUD JP, MEYER J, HORNEBECK W, ROCHARVEILLER M. An animal model for the assessment of gingival lesions. *J Pharmacol Toxicol Meth* 1994 **32** : 161-167
- HANEY JM, ZIMMERMAN GJ, WIKESJÖ UME. Periodontal repair in dogs : evaluation of the natural disease model. *J Clin Periodontol* 1995 **22** : 208-213
- HEIJL L, RIFKIN BR, ZANDER HA. Conversion of chronic gingivitis to periodontitis in squirrel monkeys. *J Periodontol* 1976 **47** : 710-716
- HENNET PR, HARVEY CE. *Anaerobes* in periodontal disease in the dog : a review. *Periodontics* 1991 **8** : 18-21
- HOLT SC, EBERSOLE J, FELTON J, BRUNSVOLD M, KORNMAN KS. Implantation of *Bacteroides gingivalis* in non human primates initiates progression of periodontitis. *Science* 1988 **239** : 55-57
- KALKWARF KL, KREJCI RF, BERRY WC. Chronic mucogingival defects in miniature swine. *J Periodontol* 1982 **54** : 81-85
- KING GJ, KEELING SD, WRONSKI TJ. Histomorphometric study of alveolar bone turnover in orthodontic tooth movement. *Bone* 1991 **12** : 401-409
- KLAUSEN B. Microbiological and immunological aspects of experimental periodontal disease in rats : a review article. *J Periodontol* 1991 **62** : 59-73
- LISTGARTEN MA, ELLEGAARD B. Experimental gingivitis in the monkey. Relationship of leucocyte counts in junctional epithelium, sulcus depth, and connective tissue inflammation scores. *J Periodont Res* 1973 **8** : 199-214

- LOFTIN KC, BROWN LR, LEVY BM. Comparison of the predominant cultivable microflora in the dental plaque of *Macaca mulatta* (Rhesus) and *Macaca fascicularis* (Cynomolgus). *J Dent Res* 1980 **59** : 1606-1612
- MADDEN TE, CATON JG. Animal models for periodontal disease. *Methods Enzymol* 1994 **235** : 106-119
- MALEK R, FISHER JG, CALECA A, STINSON M, VAN OSS CJ, LEE JY, CHO MI, GENCO RJ, EVANS RT, DYER DW. Inactivation of the *Porphyromonas gingivalis* fimA gene blocks periodontal damage in gnotobiotic rats. *J Bacteriol* 1994 **176** : 1052-1059
- OGAWA T. The potential protective immune responses to synthetic peptides containing conserved epitopes of *Porphyromonas gingivalis* fimbrial protein. *J Med Microbiol* 1994 **41** : 349-358
- PAGE RC, SCHROEDER HE. *Periodontitis in man and other animals. A comparative review*. Karger, Basel, 1982, 330 p.
- SAXE SR, GREENE JC, BOHANNAN HM, VERMILLION JR. Oral debris, calculus and periodontal disease in the beagle dog. *Periodontics* 1967 **5** : 217-225
- SCHOU S, HOLMSTRUP P, KORNMANN KS. Non-human primates used in studies of periodontal disease pathogenesis : a review. *J Periodontol* 1993 **64** : 497-508
- SCHROEDER HE, LINDHE J. Conversion of established gingivitis in the dog into destructive periodontitis. *Arch Oral Biol* 1975 **20** : 775-782
- SCHROEDER HE, LINDHE J. Conditions and pathologic features of rapidly destructive, experimental periodontitis in dogs. *J Periodontol* 1980 **51** : 6-19
- SELVIG KA. Discussion : animal models in reconstructive therapy. *J Periodontol* 1994 **65** : 1169-1172
- SIMPSON DM, AVERY BE. Histopathologic and ultrastructural features of inflamed gingiva in the baboon. *J Periodontol* 1974 **45** : 500-510
- SOCRANSKY SS, HAFFAJEE AD. The bacterial etiology of periodontal disease : current concepts. *J Periodontol* 1992 **63** : 322-331
- SORENSEN WP, LÖE H, RAMFJORD SP. Periodontal disease in the beagle dog. A cross sectional clinical study. *J Periodont Res* 1980 **15** : 380-389
- WATSON A. Diet and periodontal disease in dogs and cats. *Austr Vet J* 1994 **71** : 313-318
- WIKESJÖ UME, SELVIG KA, ZIMMERMAN G, NILVEUS R. Periodontal repair in dogs : healing in experimentally created chronic periodontal defects. *J Periodontol* 1991 **62** : 258-263
- WIKESJÖ UME, KEAN CJC, ZIMMERMAN GJ. Periodontal repair in dogs : supraalveolar defect models for evaluation of safety and efficacy of periodontal reconstructive therapy. *J Periodontol* 1994 **65** : 1151-1157