

UNIVERSITE DE STRASBOURG

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2018

N°42

THESE

Présentée pour le Diplôme d'État de Docteur en Chirurgie Dentaire
le 19 juillet 2018

par

BOEHLER Christian

né le 10 janvier 1982 à Strasbourg

**LES ANTIBIOTIQUES EN CHIRURGIE ET MEDECINE
BUCCO-DENTAIRES :
RESISTANCE BACTERIENNE ET RECHERCHE
D'ALTERNATIVES THERAPEUTIQUES**

Président : Professeur HAIKEL Youssef

Assesseurs : Professeur CLAUSS François

Docteur FIORETTI Florence

Docteur JUNG Sophie

Membre invité : Docteur METZ-BOUTIGUE Marie-Hélène

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE DE STRASBOURG

Doyen : Professeur C. TADDEI-GROSS

Doyens honoraires : Professeur R. FRANK
Professeur M. LEIZE
Professeur Y. HAIKEL

Professeurs émérites : Professeur W. BACON
Professeur H. TENENBAUM

Responsable des Services Administratifs : Mme F. DITZ-MOUGEL

Professeurs des Universités

V. BALL	Ingénierie Chimique, Energétique - Génie des Procédés
A. BLOCH-ZUPAN	Sciences Biologiques
F. CLAUSS	Odontologie Pédiatrique
J-L. DAVIDEAU	Parodontologie
Y. HAÏKEL	Odontologie Conservatrice - Endodontie
O. HUCK	Parodontologie
M-C. MANIERE	Odontologie Pédiatrique
F. MEYER	Sciences Biologiques
M. MINOUX	Odontologie Conservatrice - Endodontie
A-M. MUSSET	Prévention - Epidémiologie - Economie de la Santé - Odontologie Légale
C. TADDEI	Prothèses
B. WALTER	Prothèses

Maîtres de Conférences

S. BAHİ-GROSS	Chirurgie Buccale - Pathologie et Thérapeutique - Anesthésiologie et Réanimation
L. BIGEARD	Prévention - Epidémiologie - Economie de la Santé - Odontologie Légale
Y. BOLENDER	Orthopédie Dento-Faciale
F. BORNERT	Chirurgie Buccale - Pathologie et Thérapeutique - Anesthésiologie et Réanimation
A. BOUKARI	Chirurgie Buccale - Pathologie et Thérapeutique - Anesthésiologie et Réanimation
O. ETIENNE	Prothèses
F. FIORETTI	Odontologie Conservatrice - Endodontie
C-I. GROS	Sciences Anatomiques et Physiologiques, Occlusodontiques - Biomatériaux - Biophysique - Radiologie
S. JUNG	Sciences Biologiques
N. LADHARI	Sciences Anatomiques et Physiologiques, Occlusodontiques - Biomatériaux - Biophysique - Radiologie
F. OBRY	Odontologie Pédiatrique
D. OFFNER	Prévention - Epidémiologie - Economie de la Santé - Odontologie Légale
R. SERFATY	Odontologie Conservatrice - Endodontie
M. SOELL	Parodontologie
E. WALTMANN	Prothèses

Equipes de Recherche

N. JESSEL	INSERM / Directeur de Recherche
Ph. LAVALLE	INSERM / Directeur de Recherche
H. LESOT	CNRS / Directeur de Recherche
M-H. METZ-BOUTIGUE	INSERM / Directeur de Recherche
P. SCHAAF	UdS / Professeur des Universités / Directeur d'Unité
B. SENGER	INSERM / Directeur de Recherche

Remerciements

Au Professeur Haikel et au Docteur Metz-Boutigue, merci pour votre soutien, votre gentillesse, et votre accueil au sein du laboratoire Inserm UMR 1121 me permettant de poursuivre dans le domaine de la recherche en biologie. Veuillez trouver ici ma plus sincère gratitude.

Au Professeur Clauss, au Docteur Fioretti et au Docteur Jung, merci pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et pour vos encadrements bienveillants au cours de mes nombreuses vacances cliniques.

A ma famille et mes amis, merci pour votre aide, votre soutien sans faille dans les moments difficiles de ces années de reprise d'études. Sans vous je ne pense pas que je serais arrivé aussi loin.

Au Docteur Garnier, merci pour m'avoir accueilli au sein de votre cabinet au cours de cette année, pour votre gentillesse et pour la transmission de votre expérience ô combien précieuse.

UNIVERSITE DE STRASBOURG

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2018

N°42

THESE

Présentée pour le Diplôme d'État de Docteur en Chirurgie Dentaire
le 19 juillet 2018

par

BOEHLER Christian

né le 10 janvier 1982 à Strasbourg

**LES ANTIBIOTIQUES EN CHIRURGIE ET MEDECINE
BUCCO-DENTAIRES :
RESISTANCE BACTERIENNE ET RECHERCHE
D'ALTERNATIVES THERAPEUTIQUES**

Président : Professeur HAIKEL Youssef

Assesseurs : Professeur CLAUSS François

Docteur FIORETTI Florence

Docteur JUNG Sophie

Membre invité : Docteur METZ-BOUTIGUE Marie-Hélène

Table des matières

Liste des figures	5
Liste des abréviations	6
Introduction	7
Les antibiotiques usuels en médecine et chirurgie bucco-dentaires	9
I) Introduction.....	9
II) Liste des antibiotiques prescrits usuellement en odontologie	10
III) Les familles d'antibiotiques prescrits usuellement en odontologie	11
III.1) Les bêtalactamines	11
III.1.1) Mécanisme d'action et spectre antibactérien	11
III.1.2) Usage thérapeutique en odontologie	11
III.1.3) Effets secondaires	12
III.1.4) Interaction médicamenteuse	12
III.1.5) Contre-indication	12
III.1.6) Association avec l'acide clavulanique	12
III.2) Les nitro-imidazolés	13
III.2.1) Mécanisme d'action et spectre antibactérien	13
III.2.2) Usage thérapeutique en odontologie	13
III.2.3) Effets secondaires	14
III.2.4) Interaction médicamenteuse	14
III.2.5) Contre-indication	14
III.3) Les lincosamides.....	14
III.3.1) Mécanisme d'action et spectre antibactérien	15
III.3.2) Usage thérapeutique en odontologie	15
III.3.3) Effets secondaires	15
III.3.4) Interaction médicamenteuse	15
III.3.5) Contre-indication	15
III.4) Les macrolides	16
III.4.1) Mécanisme d'action et spectre antibactérien	16

III.4.2) Usage thérapeutique en odontologie	16
III.4.3) Effets secondaires	17
III.4.4) Interaction médicamenteuse	17
III.4.5) Contre-indication	17
III.5) Les tétracyclines	18
III.5.1) Mécanisme d'action et spectre antibactérien	18
III.5.2) Usage thérapeutique en odontologie	18
III.5.3) Effets secondaires	18
III.5.4) Interaction médicamenteuse	19
III.5.5) Contre-indication	19
III.6) Les streptogramines	19
III.6.1) Mécanisme d'action et spectre antibactérien	20
III.6.2) Usage thérapeutique en odontologie	20
III.6.3) Effets secondaires	20
III.6.4) Interaction médicamenteuse	20
III.6.5) Contre-indication	21
IV) Bilan	21
Les bactéries et leurs mécanismes de résistance	22
I) Les bactéries rencontrées dans la cavité buccale et leur implication dans les infections	22
I.1) Généralités	22
I.2) Bactéries impliquées dans les différentes pathologies bucco-dentaires.....	23
I.2.1) Lésions carieuses.....	23
I.2.1.1) Bactéries affectant l'émail	23
I.2.1.2) Bactéries affectant la dentine au niveau de la couronne dentaire.....	24
I.2.1.3) Bactéries responsables de caries radiculaires.....	24
I.2.2) Atteintes endodontiques et lésions périapicales	25
I.2.2.1) Bactéries responsables d'infections canalaires.....	26
I.2.2.2) Bactéries responsables d'atteintes périapicales	27
I.2.3) Parodontites	28
I.2.3.1) Bactéries impliquées dans les parodontites chroniques.....	28
I.2.3.2) Bactéries impliquées dans les parodontites agressives	29
II) Résistance bactérienne aux antibiotiques	30
II.1) Résistance naturelle ou innée	30

II.2) Résistance acquise	30
II.2.1) Résistance chromosomique	30
II.2.2) Acquisition de résistance par absorption d'ADN exogène.....	31
II.2.2.1) Mécanisme de conjugaison.....	31
II.2.2.2) Mécanisme de transformation.....	31
II.2.2.3) Mécanisme de transduction.....	32
III) Mécanismes bactériens de résistance aux antibiotiques	32
III.1) Modification de l'antibiotique.....	32
III.2) Modification de la cible de l'antibiotique	33
III.3) Régulation de l'entrée/sortie cellulaire de l'antibiotique	33
III.3.1) Diminution de la perméabilité membranaire	33
III.3.2) Efflux de l'antibiotique	34
III.4) Contournement de la voie métabolique touchée.....	34
IV) Bilan	34
Epidémiologie : consommation et résistance aux antibiotiques	36
I) Consommation des antibiotiques et développement des résistances	36
I.1) Consommation des antibiotiques en France.....	36
I.2) Exemples de résistances bactériennes retrouvées dans la cavité buccale	37
II) Antibiorésistance et répercussions sociétales	38
II.1) Impact des résistances sur la santé publique	38
II.2) Dispositifs pour limiter l'apparition d'antibiorésistances	39
III) Bilan.....	41
Recherche d'alternatives thérapeutiques aux antibiotiques.....	43
I) Les bactériophages et la phagothérapie	43
I.1) Contexte historique.....	43
I.2) Bactériophages.....	44
I.2.1) Les phages lytiques.....	44
I.2.2) Les phages tempérés.....	44
I.3) Avantages et inconvénients de la phagothérapie.....	45
I.4) Evaluation de la phagothérapie par des tests cliniques.....	47
I.5) Endolysine	48
I.6) Bilan.....	49

II) Anticorps et immunothérapie	49
II.1) Généralités	49
II.2) Principes de l'immunothérapie	51
II.3) Cibles et efficacité de l'immunothérapie	52
II.4) Avantages et inconvénients de l'immunothérapie	53
II.5) Bilan.....	54
III) Peptides antimicrobiens.....	54
III.1) Généralités	54
III.2) Exemples de peptides antimicrobiens : Chromogranine A et dérivés	55
III.3) Peptides antimicrobiens de synthèse	56
III.4) Avantages et inconvénients des peptides antimicrobiens.....	57
III.5) Bilan.....	58
IV) Bilan des alternatives présentées	59
Conclusion	60
Références bibliographiques	62

Liste des figures

Figure 1 : structure chimique de l'amoxicilline	11
Figure 2 : structure chimique du métronidazole.....	13
Figure 3 : structure chimique de la clindamycine	15
Figure 4 : structure chimique de la clarithromycine	16
Figure 5 : structure chimique de la doxycycline.....	18
Figure 6 : structures chimiques de la Pristinamycine I et de la Pristinamycine II	19
Figure 7 : <i>Streptococcus mutans</i> observé au microscope électronique à balayage.....	25
Figure 8 : <i>Fusobacterium nucleatum</i> observé au microscope électronique à balayage	25
Figure 9 : <i>Porphyromonas gingivalis</i> observé au microscope électronique à transmission	26
Figure 10 : <i>Prevotella intermedia</i> observé au microscope électronique à balayage	30

Liste des abréviations

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

Afssaps : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

AME : Aminoglycoside Modifying Enzymes

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ARN : Acide RiboNucléique

ARNm : Acide RiboNucléique messenger

AVK : Anti-Vitamine K

CgA : Chromogranine A

CgB : Chromogranine B

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

HDPs : Host Defense Peptides

Ig : Immunoglobuline

LIPOE : Lésion Inflammatoire Péri-radriculaire d'Origine Endodontique

LPS : lipopolysaccharide

NK : Natural Killer

OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Economiques

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

pH : Potentiel Hydrogène

RT-PCR : Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction

SARM : Staphylococcus Aureus Résistant à la Méricilline

SgII : Sécrétogranine II

Introduction

La découverte des antibiotiques a été un bouleversement dans les méthodes de prise en charge des patients souffrant de pathologies infectieuses. Cette découverte s'est étalée sur des décennies, commençant au début du 20^{ème} siècle.

Paul Ehrlich débuta en 1904 ses travaux ayant pour but de trouver un composé susceptible de combattre la syphilis. Il y parvint en 1909 après avoir réalisé plusieurs centaines de séries de test sur des lapins infectés par la syphilis. Ce composé fut commercialisé sous le nom de Salvarsan. Il demeura l'agent antisyphilitique de référence jusqu'à la découverte de la pénicilline et fut ainsi la première pierre apportée à l'ère moderne des antibiotiques.

En 1928 Alexander Fleming découvre qu'un champignon (*Penicillium notatum*) est capable de se développer dans une culture de staphylocoques dont elle bloque la croissance. Pour autant la pénicilline en tant que principe actif est difficile à isoler et ce n'est qu'en 1940 qu'Ernst Boris Chain et Howard Florey y parviennent. En 1945 la pénicilline est produite en masse et distribuée. S'ensuit entre 1950 et 1970 une période de grandes découvertes dans le domaine des antibiotiques : toutes les grandes classes d'antibiotiques existants à ce jour ont été découvertes lors de ces deux décennies. Depuis le nombre de nouvelles découvertes dans ce domaine s'est réduit au fil du temps (1).

Cette tendance à la stagnation de l'innovation thérapeutique dans le domaine des antibiotiques a fait émerger la crainte d'une perte progressive d'efficacité de la pharmacopée face à l'adaptation des populations bactériennes. En effet, la résistance bactérienne aux antibiotiques pose un véritable problème de santé publique. Son apparition et son développement sont concomitants à l'utilisation des antibiotiques, ceci par simple application d'un phénomène de pression de sélection bactérienne. A titre d'exemple le SARM (Staphylococcus Aureus Résistant à la Méricilline) est apparu en 1962 soit seulement un an après la commercialisation de la Méricilline.

L'antibiorésistance bactérienne est au cœur des questions actuelles en terme de prise en charge des patients dans notre système de santé. Ces résistances

augmentent le taux de morbidité voire de mortalité des patients touchés par des souches bactériennes immunisées à certaines molécules. Chaque année dans l'Union Européenne près de 25000 personnes meurent suite à une infection à bactérie multi-résistante (1). Dans le même temps ceci engendre des augmentations de coût de fonctionnement du système de santé.

En tant que personnel soignant et prescripteur d'antibiotiques, le chirurgien-dentiste est concerné au premier plan par la problématique de l'antibiorésistance, cette dernière étant susceptible de perturber fortement la prise en charge des patients. Il revient donc au chirurgien-dentiste de se tenir informé des évolutions des principes de prescription en cas de pathologie infectieuse buccale à traiter.

En parallèle des alternatives aux antibiotiques conventionnels sont en cours de développement pour tenter de contourner le problème posé par l'adaptation des populations bactériennes.

Pour appréhender les différents points d'une telle problématique de santé, il convient de cerner les forces en présence. La présente thèse s'articulera ainsi autour de 4 axes principaux :

- une présentation des molécules antibiotiques prescrites couramment en odontologie
- une description générale du monde bactérien oral et de ses capacités à se défendre par le biais de mécanismes de résistance aux antibiotiques
- un récapitulatif de la consommation d'antibiotiques et de l'impact de la progression des phénomènes de résistance
- une présentation d'alternatives aux antibiotiques actuellement en développement

Les antibiotiques usuels en médecine et chirurgie bucco-dentaires

I) Introduction :

Les antibiotiques (ou antibactériens systémiques) constituent une avancée considérable au cours du 20^{ème} siècle pour le traitement des maladies infectieuses bactériennes. Ils sont devenus au fil du temps indispensables. Toutefois leur facilité d'utilisation et l'habitude qui s'est installée de les prescrire pour traiter ou prévenir des maladies supposément infectieuses et d'origine bactérienne de manière quasiment systématique ont conduit à une banalisation de leur usage.

De 1981 à 1991 en France, la consommation d'antibiotiques a augmenté de 48%. En 2001 a été mise en place la campagne de sensibilisation « Les antibiotiques, c'est pas automatique » qui a eu un effet des plus bénéfiques sur la surconsommation d'antibiotiques : cette dernière a ainsi diminué de 18,9% jusqu'en 2004. Une quasi-stabilité de la consommation fut observée entre 2005 et 2009, mais hélas une reprise s'est amorcée depuis 2010, reprise se confirmant d'année en année pour aboutir en 2013 à une hausse de 5,9% (2, 3).

La part relative des prescriptions d'antibiotiques en France par les chirurgiens-dentistes n'est pas clairement établie. On estime qu'elle pourrait représenter 7% de la prescription d'antibiotiques sur l'ensemble du territoire. La France fait partie des pays européens qui prescrivent le plus d'antibiotiques : en 2001 elle était le premier pays consommateur d'antibiotiques. En 2003 la France reculait à la seconde place derrière la Grèce, mais restait deuxième après Chypre en 2007 (3). En 2016 elle se retrouvait à la troisième place derrière la Grèce et Chypre (4).

L'usage répété d'antibiotiques a différents impacts sur la population. A court terme, les risques sont essentiellement d'ordre digestifs et/ou d'allergies parfois graves car pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique voire jusqu'au décès du patient. A moyen terme en revanche va se mettre en place une sélection des souches bactériennes résistantes au sein de l'organisme : les micro-organismes vont utiliser différentes stratégies pour trouver des parades biologiques à des traitements pharmacologiques visant à les éliminer. En parallèle, les antibiotiques ont également pour effet d'altérer la composition des populations bactériennes endogènes et non

pathogènes. Une telle altération, répétée et installée à long terme, aura pour effet par corollaire de faciliter la prolifération des micro-organismes pathogènes et donc de promouvoir l'installation de nouvelles infections (3).

Des études (5) ont montré que plus la consommation d'antibiotiques est régulée (aussi bien par la formation des praticiens que par l'éducation des patients), plus le développement des résistances bactériennes est faible.

II) Liste des antibiotiques prescrits usuellement en odontologie :

Les antibiotiques sont initialement définis comme des agents antibactériens ayant une origine biologique (donc produits par des bactéries, des champignons, etc...). Le terme d'antibiotique regroupe actuellement toute molécule synthétique ayant également un effet antibactérien.

Les antibiotiques peuvent être catégorisés selon leur mode d'action, leur spectre d'activité antibactérienne ou leur structure chimique. Dans le domaine de la dentisterie, et selon les recommandations de l'ANSM (anciennement Afssaps), 8 antibiotiques sont utilisés de manière régulière (6) :

Famille d'antibiotique	Nom du composé	Effet antibactérien
Bêtalactamines	Amoxicilline (+/- acide clavulanique)	Effet bactéricide
Nitro-imidazolés	Métronidazole	Effet bactéricide
Lincosamides	Clindamycine	Effet bactériostatique
Macrolides	Clarithromycine Azitromycine Spiramycine	Effet bactériostatique
Tétracyclines	Doxycycline	Effet bactériostatique
Streptogramines	Pristinamycine	Effet bactériostatique ou bactéricide

Ces différentes familles d'antibiotiques seront présentées en détails dans les paragraphes ci-dessous.

III) Les familles d'antibiotiques prescrits usuellement en odontologie :

III.1) Les bêtalactamines :

Parmi la famille des bêtalactamines, seule l'**amoxicilline** est préconisée en usage bucco-dentaire.

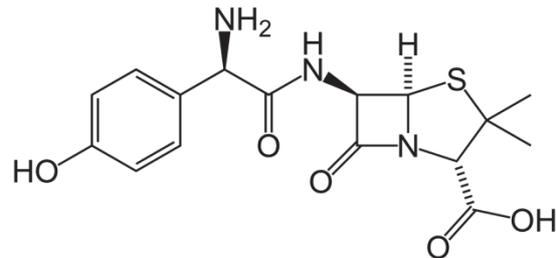


Figure 1 : structure chimique de l'amoxicilline

III.1.1) Mécanisme d'action et spectre antibactérien :

L'amoxicilline a une action antibactérienne bactéricide via son noyau bêtalactame en inhibant la synthèse du peptidoglycane constituant le polymère majeur spécifique de la paroi des bactéries Gram négatif et positif. L'amoxicilline est un antibiotique dont l'efficacité est temps-dépendante : son pouvoir bactéricide est lié à sa durée de contact avec la bactérie.

L'amoxicilline est un antibiotique à large spectre ciblant les cocci à Gram positif et négatif, les bacilles à Gram positif et les bactéries anaérobies à Gram négatif.

L'utilisation de l'amoxicilline aura pour conséquence une sélection des souches productrices de bêtalactamases, ce qui peut induire une prescription d'une association amoxicilline/acide clavulanique (abordée ci-après) en deuxième intention.

III.1.2) Usage thérapeutique en odontologie :

L'amoxicilline est l'antibiotique de choix en première intention en pratique bucco-dentaire dès lors qu'il y a nécessité d'une antibiothérapie ou d'une antibioprofylaxie, et qu'aucune contre-indication n'est présente dans le tableau

clinique. C'est un antibiotique avec peu de toxicité, souvent bien toléré et son utilisation est désormais bien documentée.

III.1.3) Effets secondaires :

L'amoxicilline est un des antibiotiques les plus prescrits et généralement bien toléré par les patients. Pour autant des effets secondaires peuvent se déclarer et sont de diverses natures :

- atteinte hématologique : éosinophilie
- atteintes nerveuses : vertiges, céphalées
- atteintes gastro-intestinales : diarrhée, nausées
- atteintes rénales : néphrite interstitielle aigüe, cristallurie
- atteintes cutanées : éruptions
- infections opportunistes : candidoses
- atteintes du système immunitaire : urticaire, œdème de Quincke, gêne respiratoire

III.1.4) Interaction médicamenteuse :

L'amoxicilline présente peu d'interactions avec d'autres médicaments. Son association est toutefois déconseillée avec le méthotrexate car elle peut aboutir à un surdosage de ce dernier.

III.1.5) Contre-indication :

L'amoxicilline est rarement contre-indiquée sauf en cas d'allergie avérée du patient.

III.1.6) Association avec l'acide clavulanique :

Certaines souches bactériennes sont capables de synthétiser des enzymes appelées bêtalactamases qui hydrolysent l'amoxicilline, la rendant inefficace. L'acide clavulanique est un inhibiteur de ces enzymes et est donc prescrit en association avec l'amoxicilline en deuxième intention, ou en première intention dans le cas d'infection grave. Le ratio acide clavulanique/amoxicilline dans leur association est de 1/8. L'acide clavulanique n'a pas d'action antibactérienne intrinsèque, son rôle est

juste de permettre à l'amoxicilline d'agir en conservant son intégrité moléculaire. Le spectre antibactérien de cette association est donc élargi par rapport à l'utilisation de l'amoxicilline seule. Toutefois il a été relevé que les effets secondaires gastro-intestinaux sont plus sévères et plus fréquents également. La prescription d'amoxicilline avec acide clavulanique ne doit donc pas être systématique (7, 8)

III.2) Les nitro-imidazolés :

En pratique bucco-dentaire, seul le **métronidazole** sera prescrit au sein de cette famille d'antibiotiques.

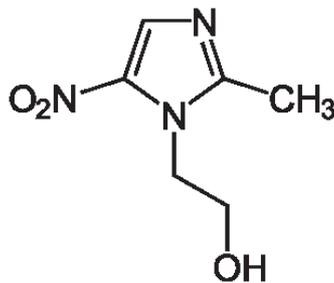


Figure 2 : structure chimique du métronidazole

III.2.1) Mécanisme d'action et spectre antibactérien :

Le métronidazole pénètre la bactérie par simple diffusion. Pour être actif il doit subir une réduction de son groupe nitrogéné, ce qui n'est réalisable que dans les bactéries anaérobies strictes capables de réaliser des opérations d'oxydoréduction au niveau de ce groupe. Cela aura pour conséquence la libération de radicaux libres à même d'endommager l'ADN bactérien. Le métronidazole a ainsi une action bactéricide. (9, 10)

III.2.2) Usage thérapeutique en odontologie :

Le métronidazole est indiqué lors d'infection à bactéries anaérobies strictes. Il sera particulièrement prescrit en parodontologie et plus fréquemment en association avec un autre antibiotique (tel l'amoxicilline ou la clindamycine) quand l'infection est due à des populations bactériennes aérobies et anaérobies, ou après l'échec d'une monothérapie.

III.2.3) Effets secondaires :

Le traitement au métronidazole peut induire des effets secondaires qui sont :

- des atteintes au niveau de la cavité buccale : glossite, sécheresse buccale, stomatite, dysgueusie
- des troubles digestifs légers, une anorexie
- des atteintes cutanées : éruptions cutanées, prurit
- des atteintes du système nerveux central : céphalées, vertiges, convulsions, ataxie

III.2.4) Interaction médicamenteuse :

Un effet antabuse peut se déclencher lors de la prise concomitante de métronidazole et d'alcool. Le métronidazole empêche la conversion hépatique de l'éthanal (toxique pour l'organisme) issu de l'éthanol en acide acétique.

Des interactions médicamenteuses ont été décrites avec les anticancéreux busulfan et fluoro-uracile, l'antibiotique rifampicine et les antiépileptiques inducteurs enzymatiques.

Chez le patient sous AVK (Anti-Vitamine K), le métronidazole va augmenter le risque hémorragique en diminuant le métabolisme hépatique de l'anticoagulant. Un contrôle précis de l'INR sera nécessaire ainsi qu'une éventuelle modification de la posologie de l'AVK durant le traitement au métronidazole.

III.2.5) Contre-indication :

Le métronidazole est contre-indiqué dans le cas d'une allergie avérée, d'une hypersensibilité aux imidazolés.

III.3) Les lincosamides :

En pratique bucco-dentaire, seule la **clindamycine** est prescrite. Elle l'est généralement en cas d'allergie à l'amoxicilline, ou en seconde intention si l'amoxicilline s'avère inopérante (11).

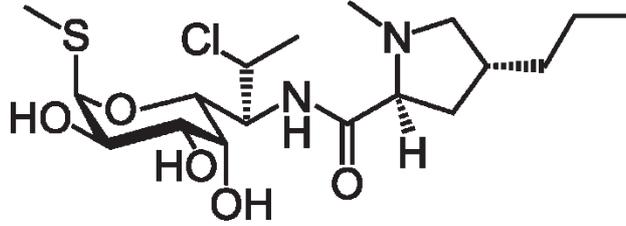


Figure 3 : structure chimique de la clindamycine

III.3.1) Mécanisme d'action et spectre antibactérien :

La clindamycine se fixe sur la sous-unité 50S du ribosome bactérien et y inhibe le ribozyme Peptidyl-transférase, aboutissant à une synthèse protéique arrêtée prématurément. La clindamycine a ainsi un effet bactériostatique, sur les bactéries aérobies Gram positives et sur un large spectre de bactéries anaérobies.

III.3.2) Usage thérapeutique en odontologie :

La clindamycine constitue essentiellement en odontologie une alternative à l'amoxicilline en cas d'intolérance à cette dernière ou si l'amoxicilline s'avère inefficace contre l'infection ciblée.

III.3.3) Effets secondaires :

Les atteintes possibles lors d'un traitement à la clindamycine sont surtout d'ordre gastro-intestinal : nausées, vomissements (induisant une irritation de l'œsophage), diarrhées.

III.3.4) Interaction médicamenteuse :

Si la clindamycine est prescrite conjointement avec l'immunosuppresseur ciclosporine, ce dernier peut perdre de son efficacité car sa concentration au niveau sanguin se retrouve réduite.

III.3.5) Contre-indication :

La prise de clindamycine est contre-indiquée en cas d'allergie avérée aux lincosamides (éruptions cutanées, œdème de Quincke) et lors des périodes d'allaitement.

III.4) Les macrolides :

Les macrolides sont une famille d'antibiotiques ayant tous une structure moléculaire apparentée : un noyau macrocyclique contenant 14, 15 ou 16 atomes (12, 13). Des radicaux osidiques sont fixés en plus sur ce cycle principal. En pratique bucco-dentaire 3 macrolides sont le plus souvent prescrits : la **clarithromycine** (noyau à 14 atomes), l'**azithromycine** (noyau à 15 atomes) et la **spiramycine** (noyau à 16 atomes).

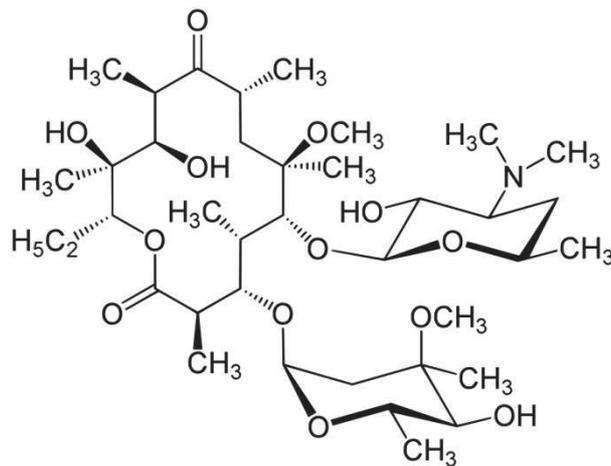


Figure 4 : structure chimique de la clarithromycine

III.4.1) Mécanisme d'action et spectre antibactérien :

Les macrolides agissent de la même manière que les lincosamides, à savoir en se liant à la sous-unité 50S du ribosome bactérien, empêchant une élongation complète de la protéine produite. Les macrolides ont donc un effet bactériostatique. Leur spectre antibactérien regroupe les bactéries à Gram positif, les cocci à Gram négatif, les bactéries anaérobies facultatives, mais également des bactéries à développement intracellulaire, les mycoplasmes et les spirochètes. En revanche leur action est très variable sur les bactéries anaérobies strictes.

III.4.2) Usage thérapeutique en odontologie :

En odontologie les macrolides ont pour rôle principal d'être une alternative à l'amoxicilline chez les patients ne tolérant pas cette molécule. Le fait que les macrolides soient seulement bactériostatiques et que leur spectre d'action soit

variable chez les bactéries anaérobies strictes les rend moins intéressants que d'autres molécules pharmaceutiques décrites précédemment.

III.4.3) Effets secondaires :

Les macrolides peuvent induire des effets secondaires au niveau de la peau (urticaire, prurit, photosensibilité), du système gastro-intestinal (nausées, vomissements, diarrhées, pancréatite) et des articulations (arthralgies).

III.4.4) Interaction médicamenteuse :

Les macrolides présentent hélas de nombreuses interactions avec d'autres médicaments. Les coprescriptions contre-indiquées sont celles avec les vasoconstricteurs dérivés de l'ergot de seigle, le bépridil, le cisapride, les statines et l'antipaludique halofantrine. Il est également déconseillé de prescrire les macrolides conjointement avec des immunosuppresseurs (ciclosporine), des lincosamides, de la colchicine, et de la digoxine. Les macrolides potentialisent également l'effet des anti-vitamines K. Pour toutes ces raisons il convient donc de dresser un bilan complet et minutieux des traitements médicamenteux dont bénéficie déjà le patient.

III.4.5) Contre-indication :

Les macrolides sont contre-indiqués chez le patient présentant une allergie avérée à cette classe de médicament. Ils sont à éviter lors de la grossesse et de l'allaitement.

III.5) Les tétracyclines :

La **doxycycline** est la seule molécule de cette famille prescrite en pratique bucco-dentaire.

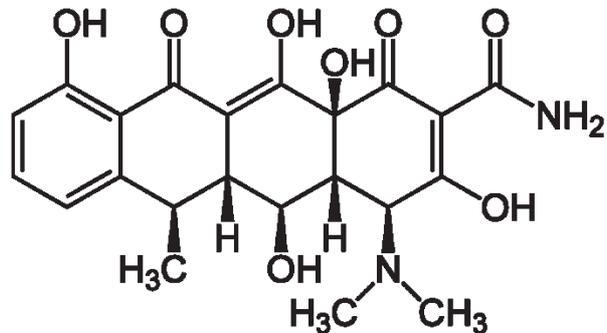


Figure 5 : structure chimique de la doxycycline

III.5.1) Mécanisme d'action et spectre antibactérien :

Les tétracyclines sont des antibiotiques se fixant sur la sous-unité 30S du ribosome bactérien dans le but de bloquer la synthèse de protéine. Leur effet est donc bactériostatique. Ces antibiotiques agissent sur les bactéries Gram positives (par diffusion active) et Gram négatives (par diffusion passive à travers les porines de la paroi bactérienne). Les tétracyclines illustrent parfaitement l'effet d'un antibiotique diminué au cours du temps par le fait de mise en place de résistance bactérienne. En effet elles étaient initialement considérées comme des molécules à large spectre d'action, ce qui n'est plus le cas aujourd'hui (14, 15).

III.5.2) Usage thérapeutique en odontologie :

En odontologie l'utilisation de la doxycycline est très restreinte et se fait dans un cadre précis : un usage en monothérapie dans le cas d'une parodontite agressive localisée, en complément d'un traitement étiologique mécanique.

III.5.3) Effets secondaires :

La doxycycline peut être à la source de nombreux effets secondaires :

- une atteinte dentaire avec un risque d'hypoplasie de l'émail et de coloration permanente des dents chez l'enfant de moins de 8 ans
- des atteintes digestives : nausées, diarrhées, glossite, dysphagies, oesophagite

- des atteintes cutanées : photosensibilité, urticaire, prurit

- des altérations possibles au niveau hématologique : anémie, thrombocytopénie, neutropénie, éosinophilie

III.5.4) Interaction médicamenteuse :

La doxycycline potentialise les effets des anti-vitamines K, ce qui débouche sur un risque hémorragique accru. Des précautions sont donc à prendre en cas de coprescription.

III.5.5) Contre-indication :

La doxycycline est contre-indiquée en cas d'allergie avérée aux tétracyclines. Les risques de colorations dentaires contre-indiquent leur prescription chez la femme enceinte à partir du second mois de grossesse et chez l'enfant de moins de 8 ans.

III.6) Les streptogramines :

La **pristinamycine** est le seul antibiotique de cette famille utilisé en pratique bucco-dentaire. Il s'agit en fait d'une spécialité pharmaceutique, mélange de deux composés peptidiques naturels appelés Pristinamycine I et Pristinamycine II et produits par *Streptomyces pristinaespiralis*. Les deux peptides agissent de façon synergique, d'où un autre nom des Streptogramines : les Synergistines (16).

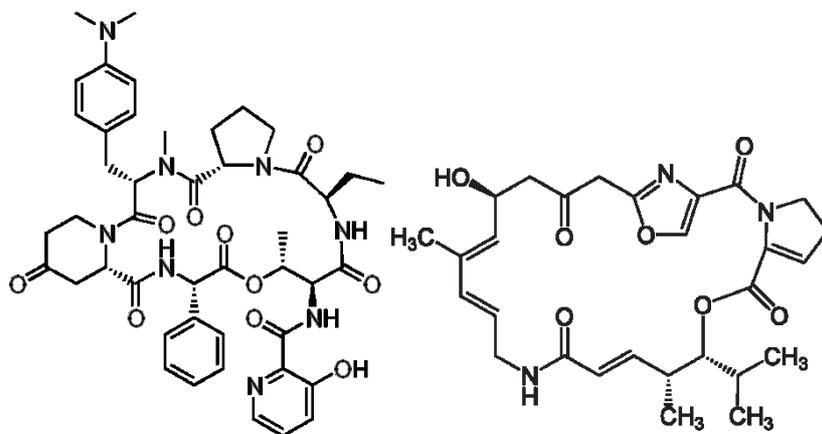


Figure 6 : structures chimiques de la Pristinamycine I (à gauche) et de la Pristinamycine II (à droite)

III.6.1) Mécanisme d'action et spectre antibactérien :

La pristinamycine se fixe sur le sous-unité 50S du ribosome bactérien, empêchant la poursuite de l'étape d'élongation de la chaîne protéique. La pristinamycine est efficace sur les cocci à Gram positif et sur les bactéries anaérobies. Elle est bactériostatique aux concentrations utilisées en odontologie, mais l'action combinée de ses deux composants peut également avoir une action bactéricide à des concentrations plus élevées.

III.6.2) Usage thérapeutique en odontologie :

La pristinamycine n'a plus qu'une seule indication en odontologie depuis les recommandations de l'Afssaps de 2011 : le traitement des sinusites maxillaires aiguës d'origine dentaire, et ce uniquement en seconde intention si la prescription de l'association amoxicilline et acide clavulanique est impossible à cause d'allergie.

III.6.3) Effets secondaires :

Comme beaucoup des antibiotiques présentés dans ce chapitre, la pristinamycine peut déclencher deux types d'effets secondaires :

- des atteintes digestives : nausées, vomissements, diarrhées, colites (hémorragiques ou pseudo-membraneuses)
- des atteintes cutanées : pustulose exanthématique aiguë généralisée (l'évolution pouvant être fatale, l'arrêt immédiat du traitement est requis)

III.6.4) Interaction médicamenteuse :

La pristinamycine est susceptible d'augmenter la concentration plasmatique d'immunosuppresseurs (tels la ciclosporine) en diminuant leur métabolisme hépatique. La co-prescription est donc déconseillée.

La pristinamycine peut également interagir avec la colchicine et en augmenter la sévérité de ses effets secondaires (atteintes gastro-intestinales et hématologiques, convulsions, atteintes rénales).

III.6.5) Contre-indication :

La prescription de pristinamycine est contre-indiquée en cas d'allergie avérée à la molécule, d'antécédent de pustulose exanthématique aiguë généralisée suite à un traitement à la pristinamycine, et lors de la grossesse.

IV) Bilan :

Nous avons vu à travers cette première partie que le chirurgien-dentiste a à sa disposition un arsenal pharmacologique adapté aux soins bucco-dentaires. Son efficacité thérapeutique a fait ses preuves au cours des dernières décennies. Il s'avère toutefois réduit à moins d'une dizaine de molécules utilisées couramment.

Il a été évalué que 31,2% des prescriptions établies par les chirurgiens-dentistes français n'étaient pas justifiées par rapport aux recommandations des bonnes pratiques en 2005 (17). Une mauvaise utilisation de la pharmacopée peut mettre en danger son efficacité. L'apparition de diverses résistances bactériennes pérennes à ces substances pourrait donc mettre à mal cet arsenal et poser de réelles difficultés de prise en charge des patients souffrant d'une infection. Un exemple simple mais des plus concrets pour illustrer ce propos est le fait de devoir « refroidir » un site buccal infecté en diminuant l'étendue et l'intensité de ladite infection préalablement à toute anesthésie locale, ceci afin que cette dernière soit la plus efficace. En effet, il est difficile d'anesthésier un site très infecté de par le changement local de pH découlant de l'inflammation et de l'infection installée. Le traitement antibiotique est donc un complément important dans la gestion de la douleur.

Les bactéries sont capables de devenir résistantes aux antibiotiques de différentes manières qui seront présentées dans la seconde partie de ce manuscrit.

Les bactéries et leurs mécanismes de résistance

I) Les bactéries rencontrées dans la cavité buccale et leur implication dans les infections :

I.1) Généralités :

La cavité buccale contient plusieurs centaines d'espèces bactériennes. Ces bactéries sont capables de s'organiser en biofilm à la surface des dents et de la muqueuse buccale et donc de toutes les structures que cette dernière recouvre : la langue, le palais, la gencive, le plancher buccal, les faces internes des joues et des lèvres. Près de 300 bactéries issues de la cavité buccale humaine ont pu être à ce jour isolées et cultivées en laboratoire, tandis qu'on estime le nombre total d'espèces bactériennes buccales à près de 700 (18, 19). Certaines bactéries peuvent être protectrices, tandis que d'autres s'avèrent potentiellement pathogènes. La perturbation de cet équilibre entre ces différentes populations bactériennes buccales peut aboutir au développement de maladies infectieuses orales.

Les bactéries buccales forment des coagrégats au sein de la cavité buccale. La colonisation des sites buccaux par des bactéries ne se fait pas de façon aléatoire mais de manière organisée et séquentielle. Les bactéries pionnières sont des bactéries anaérobies facultatives telles que *Streptococcus sanguinis* et *Streptococcus oralis*. A ces Streptocoques viennent s'ajouter des Actinomycètes, également anaérobies facultatifs. Cette première architecture de biofilm bactérien est complétée ensuite par l'apparition de *Fusobacterium nucleatum*. Cette bactérie anaérobie stricte va permettre le développement et l'agrégation d'autres bactéries anaérobies strictes et servira véritablement de pont entre populations bactériennes anaérobies facultatives et anaérobies strictes au sein de la plaque dentaire (20). La complexité du biofilm peut ainsi augmenter, bénéficiant à toutes les bactéries le composant.

Ces agrégations bactériennes ne sont pour autant pas uniformes dans la cavité buccale humaine. Certaines espèces bactériennes ont des niches écologiques

de prédilection. Les bactéries pathogènes rencontrées varient donc d'un type d'infection buccale à un autre, comme nous allons le voir ci-après.

I.2) Bactéries impliquées dans les différentes pathologies bucco-dentaires (21) :

I.2.1) Lésions carieuses (22) :

L'infection carieuse est d'origine multi-factorielle, elle fait intervenir de nombreux paramètres au niveau de la cavité buccale : alimentation, hygiène, salive (flux, composition, pH), efficacité du système immunitaire de l'hôte (facteurs génétiques, maladies), composition du microbiome, etc...

Au sein du microbiome buccal humain, trois genres bactériens principaux sont définis comme étant cariogènes : *Streptococcus*, *Lactobacillus* et *Actinomyces*. *Streptococcus sanguinis* et *Streptococcus sobrinus* sont retrouvés aux premiers stades de la lésion carieuse et sont donc responsables des caries débutantes. *Lactobacillus acidophilus* et *Lactobacillus casei* apparaîtront ensuite au sein de la cavité amélaire formée par les bactéries les ayant précédées. Une fois la dentine atteinte, les genres *Lactobacillus* et *Actinomyces* vont se multiplier. Enfin, on retrouvera les trois genres bactériens cariogènes au niveau des caries radiculaires. Un véritable relai des différents genres bactériens permettra donc aux bactéries d'atteindre l'ensemble des tissus minéralisés de l'organe dentaire.

I.2.1.1) Bactéries affectant l'émail :

Bactérie	Anaérobie	Gram
<i>Actinomyces naeslundii</i>	Anaérobie facultative	Gram positif
<i>Actinomyces viscosus</i>	Anaérobie facultative	Gram positif
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	Anaérobie facultative	Gram positif
<i>Lactobacillus casei</i>	Anaérobie facultative	Gram positif
<i>Streptococcus anginosus</i>	Anaérobie facultative	Gram positif
<i>Streptococcus mitis</i>	Anaérobie facultative	Gram positif
<i>Streptococcus mutans</i>	Anaérobie facultative	Gram positif
<i>Streptococcus sobrinus</i>	Anaérobie facultative	Gram positif
<i>Streptococcus salivarius</i>	Anaérobie facultative	Gram positif

<i>Streptococcus sanguinis</i>	Anaérobie facultative	Gram positif
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	Anaérobie stricte	Gram négatif
<i>Veillonella spp</i>	Anaérobie stricte	Gram négatif

I.2.1.2) Bactéries affectant la dentine au niveau de la couronne dentaire :

Bactérie	Anaérobie	Gram
<i>Actinomyces spp</i>	Anaérobie facultative	Gram positif
<i>Lactobacillus spp</i>	Anaérobie facultative	Gram positif
<i>Propionibacterium spp</i>	Anaérobie facultative	Gram positif
<i>Streptococcus mutans</i>	Anaérobie facultative	Gram positif
<i>Streptococcus sobrinus</i>	Anaérobie facultative	Gram positif
<i>Streptococcus salivarius</i>	Anaérobie facultative	Gram positif
<i>Streptococcus sanguinis</i>	Anaérobie facultative	Gram positif
<i>Bifidobacterium spp</i>	Anaérobie stricte	Gram positif
<i>Eubacterium spp</i>	Anaérobie stricte	Gram positif
<i>Fusobacterium animalis</i>	Anaérobie stricte	Gram négatif
<i>Veillonella spp</i>	Anaérobie stricte	Gram négatif

I.2.1.3) Bactéries responsables de caries radiculaires :

Bactérie	Anaérobie	Gram
<i>Actinomyces spp</i>	Anaérobie facultative	Gram positif
<i>Lactobacillus spp</i>	Anaérobie facultative	Gram positif
<i>Streptococcus mutans</i>	Anaérobie facultative	Gram positif
<i>Enterococcus faecalis</i>	Anaérobie facultative	Gram positif
<i>Selenomonas spp</i>	Anaérobie stricte	Gram négatif
<i>Atopobium spp</i>	Anaérobie stricte	Gram positif
<i>Olsenella spp</i>	Anaérobie stricte	Gram positif
<i>Prevotella multisaccharivorax</i>	Anaérobie stricte	Gram négatif

<i>Pseudoramibacter alactolyticus</i>	Anaérobie stricte	Gram positif
<i>Propionibacterium</i> spp	Anaérobie stricte	Gram positif

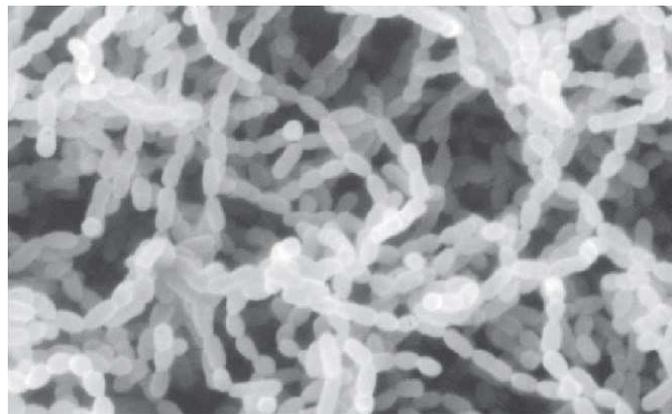


Figure 7 : *Streptococcus mutans* observé au microscope électronique à balayage
(Crédits : Renata Mattos-Graner et Ziedonis Skobe)

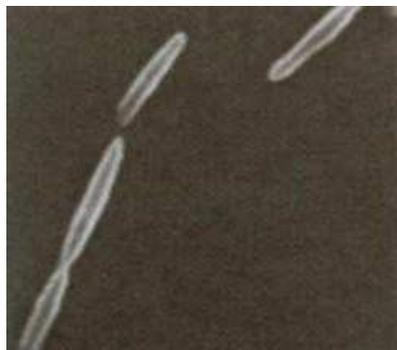


Figure 8 : *Fusobacterium nucleatum* observé au microscope électronique à balayage
(Crédits : Groupe Anaéroclub Dentaire)

I.2.2) Atteintes endodontiques et lésions périapicales (23, 24) :

Les infections endodontiques sont la résultante d'une pénétration bactérienne dans la pulpe dentaire pouvant ainsi affecter l'ensemble des canaux pulpaire, le parenchyme, les fibres nerveuses et le réseau vasculaire. On rencontre ici des bactéries à Gram négatif dont les représentants principaux sont *Prevotella*

intermedia, *Porphyromonas endodontalis*, *Porphyromonas gingivalis* et *Fusobacterium nucleatum*.

Les lésions inflammatoires péri-radicales d'origine endodontiques (LIPOE) sont dues à des bactéries essentiellement anaérobies strictes. On y retrouve toutefois également des bactéries anaérobies facultatives des genres *Streptococcus* ou *Enterococcus*.

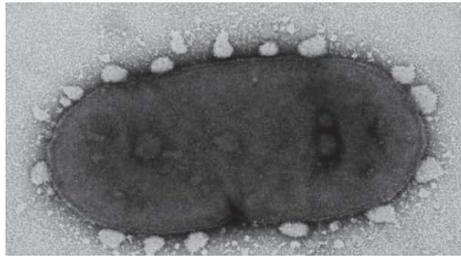


Figure 9 : *Porphyromonas gingivalis* observé au microscope électronique à transmission

(Crédits : Tsute Chen)

1.2.2.1) Bactéries responsables d'infections canalaires :

Bactérie	Anaérobie	Gram
<i>Actinomyces</i> spp	Anaérobie facultative	Gram positif
<i>Eikenella corrodens</i>	Anaérobie facultative	Gram négatif
<i>Enterococcus faecalis</i>	Anaérobie facultative	Gram positif
<i>Gemella morbillorum</i>	Anaérobie facultative	Gram positif
<i>Lactobacillus</i> spp	Anaérobie facultative	Gram positif
<i>Streptococcus</i> spp	Anaérobie facultative	Gram positif
<i>Anaerococcus prevotii</i>	Anaérobie stricte	Gram positif
<i>Campylobacter</i> spp	Anaérobie stricte	Gram négatif
<i>Eggerthella lenta</i>	Anaérobie stricte	Gram positif
<i>Eubacterium</i> spp	Anaérobie stricte	Gram positif
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	Anaérobie stricte	Gram négatif
<i>Parvimonas micra</i>	Anaérobie stricte	Gram positif
<i>Peptostreptococcus</i>	Anaérobie stricte	Gram positif

<i>anaerobius</i>		
<i>Porphyromonas endodontalis</i>	Anaérobie stricte	Gram négatif
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	Anaérobie stricte	Gram négatif
<i>Prevotella</i> spp	Anaérobie stricte	Gram négatif
<i>Propionibacterium</i> spp	Anaérobie stricte	Gram positif
<i>Pseudoramibacter alactolyticus</i>	Anaérobie stricte	Gram positif
<i>Selenomonas</i> spp	Anaérobie stricte	Gram négatif
<i>Veillonella</i> spp	Anaérobie stricte	Gram négatif

1.2.2.2) Bactéries responsables d'atteintes périapicales :

Bactérie	Anaérobie	Gram
<i>Actinomyces israelii</i>	Anaérobie facultative	Gram positif
<i>Eikenella corrodens</i>	Anaérobie facultative	Gram négatif
<i>Enterococcus faecalis</i>	Anaérobie facultative	Gram positif
<i>Lactobacillus</i> spp	Anaérobie facultative	Gram positif
<i>Streptococcus</i> spp	Anaérobie facultative	Gram positif
<i>Bacteroidetes</i> spp	Anaérobie stricte	Gram négatif
<i>Campylobacter rectus</i>	Anaérobie stricte	Gram négatif
<i>Dialister</i> spp	Anaérobie stricte	Gram négatif
<i>Eubacterium infirmum</i>	Anaérobie stricte	Gram positif
<i>Filifactor alocis</i>	Anaérobie stricte	Gram positif
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	Anaérobie stricte	Gram négatif
<i>Lachnospiraceae</i> spp	Anaérobie stricte	Gram positif
<i>Olsenella uli</i>	Anaérobie stricte	Gram positif
<i>Parvimonas micra</i>	Anaérobie stricte	Gram positif
<i>Peptostreptococcus stomatis</i>	Anaérobie stricte	Gram positif
<i>Porphyromonas</i>	Anaérobie stricte	Gram négatif

<i>endodontalis</i>		
<i>Prevotella</i> spp	Anaérobie stricte	Gram négatif
<i>Pseudoramibacter alactolyticus</i>	Anaérobie stricte	Gram positif
<i>Selenomonas sputigena</i>	Anaérobie stricte	Gram négatif
<i>Synergistes</i> spp	Anaérobie stricte	Gram négatif
<i>Tannerella forsythia</i>	Anaérobie stricte	Gram négatif
<i>Treponema</i> spp	Anaérobie stricte	Gram négatif

I.2.3) Parodontites (25, 26) :

La parodontite chronique est la forme la plus fréquente de parodontite. Elle se caractérise par une évolution longue et touche essentiellement les patients adultes entre 30 et 40 ans. La parodontite agressive est quant à elle plus rare et à évolution rapide, brutale. Les patients touchés sont de jeunes adultes de 20 à 30 ans.

Dans les deux cas la parodontite sera classée en fonction de son degré de sévérité (parodontite débutante, modérée ou sévère) et du nombre de sites dentaires touchés (parodontite localisée ou généralisée).

Les parodontites sont essentiellement dues à des bactéries anaérobies strictes. Toutefois *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* est anaérobie facultative mais joue un rôle prépondérant dans le développement des parodontites, surtout agressives.

I.2.3.1) Bactéries impliquées dans les parodontites chroniques :

Bactérie	Anaérobie	Gram
<i>Actinomyces naeslundii</i>	Anaérobie facultative	Gram positif
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	Anaérobie facultative	Gram négatif
<i>Eikenella corrodens</i>	Anaérobie facultative	Gram négatif
<i>Tannerella forsythia</i>	Anaérobie stricte	Gram négatif
<i>Campylobacter rectus</i>	Anaérobie stricte	Gram négatif

<i>Fusobacterium nucleatum</i>	Anaérobie stricte	Gram négatif
<i>Parvimonas micra</i>	Anaérobie stricte	Gram positif
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	Anaérobie stricte	Gram négatif
<i>Prevotella intermedia</i>	Anaérobie stricte	Gram négatif
<i>Prevotella melaninogenica</i>	Anaérobie stricte	Gram négatif
<i>Tannerella forsythia</i>	Anaérobie stricte	Gram négatif
<i>Treponema denticola</i>	Anaérobie stricte	Gram négatif
<i>Veillonella</i> spp	Anaérobie stricte	Gram négatif

I.2.3.2) Bactéries impliquées dans les parodontites agressives :

Bactérie	Anaérobie	Gram
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	Anaérobie facultative	Gram négatif
<i>Anaeroglobus geminatus</i>	Anaérobie stricte	Gram négatif
<i>Campylobacter rectus</i>	Anaérobie stricte	Gram négatif
<i>Capnocytophage gracilis</i>	Anaérobie stricte	Gram négatif
<i>Dialister invisus</i>	Anaérobie stricte	Gram négatif
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	Anaérobie stricte	Gram négatif
<i>Parvimonas micra</i>	Anaérobie stricte	Gram positif
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	Anaérobie stricte	Gram négatif
<i>Prevotella intermedia</i>	Anaérobie stricte	Gram négatif
<i>Selenomonas</i> spp	Anaérobie stricte	Gram négatif
<i>Tannerella forsythia</i>	Anaérobie stricte	Gram négatif
<i>Treponema denticola</i>	Anaérobie stricte	Gram négatif
<i>Treponema lecithinolyticum</i>	Anaérobie stricte	Gram négatif



Figure 10 : *Prevotella intermedia* observé au microscope électronique à balayage
(Crédits : Université de Rennes 1)

II) Résistance bactérienne aux antibiotiques :

Une souche bactérienne est considérée comme résistante quand elle peut continuer à se développer en présence d'une concentration d'antibiotique supérieure à celle qui au minimum inhibe la croissance des autres souches de la même espèce. Au niveau clinique cela se traduit par un échec thérapeutique relatif ou même absolu de l'antibiothérapie prescrite au patient.

La résistance d'une souche bactérienne à une ou plusieurs molécules antibiotiques peut être innée, propre à la souche, ou bien acquise au fil du temps par différents moyens.

II.1) Résistance naturelle ou innée :

Ce type de résistance va concerner l'ensemble des souches d'une même espèce bactérienne et sera rencontré chez des souches sauvages n'ayant jamais été mise en contact avec un antibiotique. La résistance est donc propre à l'espèce bactérienne considérée. Ces souches résistantes empêchent naturellement un antibiotique donné d'être efficace sur elles par absence de cible antibiotique ou compliquant l'accès à cette dernière si elle existe (27).

II.2) Résistance acquise :

II.2.1) Résistance chromosomique :

La résistance dite « chromosomique » résulte d'une mutation au sein du génome de la bactérie au niveau d'un ou plusieurs gènes (codants pour la protéine

cible de l'antibiotique par exemple). La survenue de cette mutation est aléatoire, spontanée et est indépendante de la présence ou non de l'antibiotique dans l'environnement du micro-organisme. Elle confère à la bactérie un avantage sélectif : elle continuera à se développer malgré l'apparition de l'antibiotique dans son milieu, ce qui ne sera pas le cas des autres souches n'ayant pas subi la mutation protectrice. L'antibiotique va ainsi sélectionner les souches résistantes et tuer/inhiber les autres. Ce type de résistance acquise reste souvent confiné à la souche chez qui elle est apparue car le transfert à une autre souche ou espèce est difficile.

II.2.2) Acquisition de résistance par absorption d'ADN exogène :

La résistance bactérienne est dans ce cas obtenue par un gain d'ADN extra-chromosomique. Ceci peut être réalisé suivant 3 mécanismes différents : la conjugaison, la transformation et la transduction (28).

Ces dispositifs facilitent l'acquisition de résistance aux antibiotiques en comparaison de la simple résistance chromosomique car ils ne sont pas uniquement tributaires de la recombinaison aléatoire du génome bactérien.

II.2.2.1) Mécanisme de conjugaison :

Un plasmide est une petite molécule d'ADN circulaire capable d'auto-réplication et ne s'intégrant pas au génome bactérien. Un plasmide peut contenir un ou plusieurs gènes de résistance. Les bactéries peuvent se transmettre des plasmides via un mécanisme appelé « conjugaison » : la bactérie émettrice du plasmide développe un pilus au travers duquel l'ADN plasmidique est injecté dans la bactérie réceptrice. La conjugaison peut avoir lieu entre bactéries de la même espèce ou d'espèces voisines.

II.2.2.2) Mécanisme de transformation :

Certaines bactéries ont la possibilité de capter des molécules d'ADN exogènes nues présentes dans leur environnement. Une fois absorbé l'ADN pourra être exprimé par la bactérie réceptrice. Le nombre de bactéries disposant de cette capacité de transformation est toutefois réduit.

II.2.2.3) Mécanisme de transduction :

Le vecteur d'acquisition est ici un virus bactériophage. Quand ce dernier va se répliquer, il va intégrer une partie du génome bactérien parasité. Cette portion d'ADN peut contenir un ou plusieurs gènes de résistance. Une fois que le bactériophage aura quitté la cellule, il sera en mesure de transférer ces gènes de résistance à une nouvelle bactérie cible du virus. Ce mécanisme ne permet pas de transférer de grande quantité d'ADN et est tributaire de la complémentarité entre le virus et l'espèce de la bactérie cible.

III) Mécanismes bactériens de résistance aux antibiotiques :

Les bactéries disposent de plusieurs mécanismes de défense contre les antibiotiques. Les stratégies sont diverses et ont toutes pour but de diminuer l'efficacité de l'antibiotique incriminé voire de le rendre totalement inopérant (28).

III.1) Modification de l'antibiotique :

L'antibiotique est ici soit la cible d'une hétéromodification enzymatique soit directement clivé et donc dégradé. Dans les deux cas, la structure de l'antibiotique est altérée et ce dernier est donc incapable d'interagir avec sa cible cellulaire.

A titre d'exemple il existe des enzymes bactériennes capables de modifier de façon covalente les aminosides (AME pour Aminoglycoside Modifying Enzymes) et les rendre inopérants. Il s'agit de la tactique de résistance aux aminosides la plus répandue dans le monde bactérien (29).

Les Bêtalactamases sont en parallèle les enzymes capables de détruire les Bêtalactamines et furent décrites un an avant la mise sur le marché de la pénicilline. Ce sont des enzymes vraisemblablement anciennes et dont l'existence précède largement l'utilisation de masse des antibiotiques (30).

III.2) Modification de la cible de l'antibiotique :

Chaque antibiotique a pour rôle de se fixer sur une cible cellulaire particulière (enzymes, ribosomes, membranes cellulaires, paroi bactérienne, etc...). Modifier cette dernière ou amplifier sa production cellulaire sont des stratégies rendant de fait caduque l'action de l'antibiotique.

- la mutation du gène codant la cible de l'antibiotique : ceci aura pour conséquence la production d'une protéine disposant d'une structure différente au niveau du site de fixation de l'antibiotique. Ce dernier interagira donc plus difficilement voire plus du tout avec la protéine cible (31).

- la modification de la cible de l'antibiotique : il n'est ici plus question d'une modification du gène codant mais d'une modification covalente post-traductionnelle de la protéine cible ou d'une modification post-transcriptionnelle d'un ARN. *In fine* le même résultat que le point précédent est obtenu : l'antibiotique interagit moins facilement ou plus du tout avec la cible modifiée (32).

- la surexpression de la cible de l'antibiotique : la bactérie va produire en plus grande quantité la cible de l'antibiotique, ceci afin de pouvoir maintenir un équilibre métabolique suffisant à sa survie malgré l'action de ce dernier. Le concept est donc ici de « diluer » l'effet de l'antibiotique au sein même du micro-organisme.

III.3) Régulation de l'entrée/sortie cellulaire de l'antibiotique :

Pour se prémunir de l'effet toxique d'un antibiotique, les bactéries peuvent opter pour une stratégie consistant à réduire au maximum la concentration intracellulaire de la molécule. Pour arriver à cette fin, il existe deux possibilités : la modification de la perméabilité des membranes bactériennes et/ou l'utilisation de pompes membranaires à efflux.

III.3.1) Diminution de la perméabilité membranaire :

Les bactéries Gram négatif bénéficie d'une membrane externe dont le rôle est justement de limiter l'entrée dans la bactérie de molécules toxiques. La pénétration des antibiotiques dans ces bactéries est donc plus compliquée (33). La diminution de

la perméabilité membranaire peut également se faire en réduisant le nombre de pores membranaires conduisant ainsi à une réduction de la quantité d'antibiotique entrant dans la cellule (34).

III.3.2) Efflux de l'antibiotique :

Il s'agit ici d'un transport actif de l'antibiotique hors de la cellule via des pompes membranaires (35). Les pompes à efflux se retrouvent aussi bien chez les bactéries Gram positif que Gram négatif et peuvent être spécifique d'un substrat ou au contraire permettre l'efflux de différentes molécules antibiotiques. Les pompes à efflux n'ont pas toutes la même structure, peuvent avoir des sources d'énergie différentes et sont réparties dans 5 familles majeures (36).

III.4) Contournement de la voie métabolique touchée :

Les organismes uni- et pluricellulaires disposent d'un nombre considérables de voies métaboliques pour assurer leur développement. Ces voies sont souvent interconnectées et peuvent disposer de voies alternes maintenues au cours de l'évolution dans le but de disposer de chemins métaboliques de sécurité capables de prendre le relai d'un autre chemin métabolique altéré ou bloqué. Ce concept peut s'appliquer à un composé antibiotique perturbant le métabolisme bactérien : l'antibiotique perturbera certes une voie métabolique mais la survie de la bactérie sera maintenue par l'activation d'une voie métabolique alterne suffisante pour contourner l'effet de l'antibiotique (37).

IV) Bilan :

Le microbiome buccal regroupe de nombreuses espèces bactériennes qui sont capables de s'entraider pour survivre dans un environnement qui peut leur être hostile. Formation d'un biofilm complexe, échange d'information génétique pour obtenir diverses résistances aux molécules toxiques, sont autant de stratégies à la disposition des bactéries pour optimiser leur prolifération et leur développement.

Les personnels soignants et de recherche font donc face à un monde

bactérien plastique, changeant, et capable de s'adapter très rapidement aux modifications de l'environnement. L'échappement de bactéries pathogènes à nos dispositifs de contrôle que sont les substances antibiotiques pourrait s'avérer tout à fait dramatique. C'est un problème qui s'avère avoir un retentissement mondial.

Epidémiologie : consommation et résistance aux antibiotiques

I) Consommation des antibiotiques et développement des résistances :

I.1) Consommation des antibiotiques en France (2, 38) :

Les antibiotiques sont plus largement utilisés en pratique de ville qu'en pratique hospitalière, avec une consommation française annuelle de 125 millions d'unités vendues en secteur de ville contre 18 millions d'unités vendues en secteur hospitalier. Ainsi 90% de la consommation d'antibiotiques se fait en secteur de ville et non à l'hôpital. Pour autant l'exposition aux antibiotiques demeure élevée en milieu hospitalier puisque 4 patients hospitalisés sur 10 reçoivent une dose d'antibiotique à intervalle régulier.

La consommation d'antibiotiques en France a toutefois fortement évolué entre 2000 et 2013. Une baisse importante de la consommation a été enregistrée entre 2000 et 2004, de près de 19%. S'ensuit une période de quasi-stagnation de la consommation entre 2005 et 2009. Mais depuis 2010 cette dernière repart à la hausse de près de 6%, tendance qui se confirme hélas chaque année.

Parallèlement à ces variations de consommation est apparu un autre problème : la diminution constante du nombre de nouveaux antibiotiques mis sur le marché au cours du temps. Il en résulte même un ratio négatif entre 2000 et 2013 en France : plus de trente substances ont été retirées du marché et seulement dix nouvelles ont été produites, ceci amenant à une diminution de 20% du nombre de substances antibiotiques disponibles en France. Le renouvellement du marché ne se fait donc plus. Logiquement, le marché des substances génériques n'a lui cessé d'augmenter au fil des ans.

Les bêta-lactamines sont la classe d'antibiotique la plus prescrite en ambulatoire et à l'hôpital. Elles représentent plus de 65% des prescriptions en ambulatoire et près de 60% des prescriptions en milieu hospitalier. Leur consommation a augmenté de 10% de 2000 à 2013 en ambulatoire contre seulement 3% en milieu hospitalier. Il en est de même pour les préparations qui sont des associations de pénicillines, telle l'amoxicilline couplée à l'acide clavulanique.

Cette association est toutefois davantage utilisée en milieu hospitalier où elle constitue près du tiers des prescriptions d'antibiotiques réalisées. Ceci est préoccupant car cette association utilisée trop fréquemment a tendance à développer aisément des antibiorésistances. Elle fait en effet partie des antibiotiques dits « critiques », fortement générateurs de résistance bactérienne. Ces antibiotiques « critiques » forment 35% de la consommation totale d'antibiotiques en France, posant donc un véritable problème face au développement de l'antibiorésistance.

Au sein de l'Union Européenne, la France figurait en 2016 au 3^{ème} rang des pays les plus grands consommateurs d'antibiotiques.

I.2) Exemples de résistances bactériennes retrouvées dans la cavité buccale :

Des résistances aux antibiotiques sont naturellement présentes dans certaines souches bactériennes de la cavité buccale humaine et ce même chez les enfants (39). Mais ces résistances sont susceptibles de s'amplifier et de se transmettre à d'autres souches au cours du temps.

Le développement de la résistance aux bêtalactamines chez les souches de *Fusobacterium nucleatum* présentes dans la salive humaine augmente vraisemblablement avec l'âge du patient (40). Elle se met en place dès la première année de vie suite à la mise en présence d'agents antibactériens (telles les bêtalactamines), par exemple pour traiter les otites aiguës fréquentes chez les enfants en bas âge (41).

Au niveau des poches parodontales présentes chez des patients souffrant de parodontite chronique, des études ont montré que des souches de *Fusobacterium nucleatum* et de *Prevotella spp* s'avèrent résistantes à l'amoxicilline ou à la clarithromycine (42).

Le métronidazole est un antibiotique clef dans la thérapie des pathologies parodontales. La résistance à cette molécule ne cesse d'augmenter au sein des populations bactériennes responsables de parodontopathies, posant un problème évident de prise en charge future de telles infections (43).

Ces exemples montrent que l'utilisation d'antibiogrammes permettrait d'éviter les erreurs de prescription d'antibiotiques et de les utiliser contre des bactéries immunisées. Cette utilisation inadéquate aussi bien dans le milieu hospitalier que dans la sphère privée a pour conséquence d'alimenter le processus d'antibiorésistance (44).

A ce sujet, L'OMS émettait l'hypothèse de l'avènement d'une ère post-antibiotique au cours de laquelle certaines maladies actuellement bénignes car aisées à traiter pourraient redevenir létales (45). Le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques est donc une nécessité, que ce soit en médecine de manière générale et en pratique bucco-dentaire en particulier.

II) Antibiorésistance et répercussions sociétales :

II.1) Impact des résistances sur la santé publique :

Selon les données de l'OCDE de 2016 (46), la proportion des infections dues à des bactéries résistantes est en augmentation, que ce soit en ambulatoire ou en milieu hospitalier. En effet, le développement des antibiorésistances a augmenté dans 23 des 26 pays de l'OCDE entre 2005 et 2016. L'OCDE a évalué que près de la moitié des prescriptions d'antibiotiques réalisées en santé humaine sont inappropriées, ce qui aboutit à une propagation accrue des résistances bactériennes aux antibiotiques.

Les résistances bactériennes aux antibiotiques ont plusieurs conséquences néfastes : les antibiotiques perdent naturellement leur efficacité contre les infections, tout comme les antibioprofylaxie ; l'antibiothérapie proposée s'avère inefficace et inutilement toxique pour le patient. Enfin il s'installe un retard, pouvant être dangereux pour le patient, dans l'administration d'une thérapie appropriée et efficace. Tous ces éléments concourent à une augmentation du temps d'hospitalisation des patients infectés, une augmentation des coûts de santé pour la collectivité et enfin une hausse de la mortalité des patients infectés (47). Il a été établi que pour compenser efficacement la progression rapide de l'antibiorésistance au niveau mondial il faudrait développer et mettre sur le marché entre deux et quatre nouvelles substances pharmaceutiques tous les 10 ans (48).

En France, chaque année ont lieu 158000 infections à des bactéries multi-résistantes. 75% de ces infections sont dues au SARM et aux entérobactéries résistantes aux céphalosporines de 3^{ème} génération. Ces infections ont conduit à 12500 décès en 2012 (49).

L'OMS a estimé le poids économique que pèsent les résistances bactériennes aux antibiotiques. Il s'élève à hauteur de 1,5 milliards d'euros par an pour l'Union Européenne avec une moyenne de 25000 décès par an et une augmentation de 2500 jours d'hospitalisation en plus dans l'ensemble des structures hospitalières (45).

II.2) Dispositifs pour limiter l'apparition d'antibiorésistances :

En milieu hospitalier, différentes stratégies sont mises en application pour éviter la transmission et donc la propagation des bactéries résistantes :

- systématisation de l'hygiène des mains et vérification du bon usage des molécules antibiotiques (appliqué pour tous les patients)
- dépistage, précautions de contacts voire séparation des porteurs de bactéries résistantes (appliqué aux patients infectés par des bactéries résistantes)

Il découle de ce système une augmentation des frais d'interventions médicales, mais ces dernières pouvant être plus efficaces il s'ensuit une potentielle économie financière due aux nouvelles infections et décès évités.

Consciente du danger que peut représenter le développement incontrôlé des antibiorésistances au niveau mondial, l'OMS coordonne le recueil et la compilation de données épidémiologiques issues des régions membres de ce programme de surveillance : Afrique, Amériques du Nord et du Sud, Régions méditerranéennes de l'Est, Europe, Régions du Pacifique Ouest, Asie du Sud-Est (45). L'OMS a remarqué un grand taux d'antibiorésistance parmi les bactéries responsables d'infections communes dans les régions membres. Il a également été souligné un manque

d'uniformisation des méthodologies de surveillance et de recueil d'informations sur les résistances bactériennes entre les régions.

Aux Etats-Unis, la mise en place progressive de programmes visant à promouvoir la correcte prescription d'antibiotiques a abouti à une diminution de plus de 20% de l'utilisation d'antibiotiques en milieu hospitalier. Cette diminution a été accompagnée d'une économie annuelle variant de 200000 à 900000 dollars par an dans les bilans financiers des hôpitaux américains, qu'ils soient de grandes tailles ou de taille plus modeste (50). L'objectif étant ici de limiter les effets secondaires subis par les patients traités par antibiotiques et de réduire au maximum les risques de développement d'antibiorésistance.

En France, un programme d'actions pluriannuel a été mis en place dès 2001 pour préserver l'efficacité des antibiotiques. Ce programme s'est déroulé en plusieurs périodes : 2001-2005, puis 2007-2010 et enfin 2011-2016 dont l'objectif était une baisse de consommation de 25% des antibiotiques en France (51).

En 2001 le plan national initial s'est basé sur le fait que le développement de l'antibiorésistance était dû au mésusage des antibiotiques prescrits souvent inutilement et à la transmission interindividuelle des souches résistantes. Plusieurs volets d'action ont été élaborés :

- Sensibilisation de la population par des brochures, des messages télévisuels ; transmission de documents explicatifs aux collectivités (crèches, écoles...)
- Diffusion par l'ANSM (anciennement Afssaps) aux professionnels de santé des directives de bonne prescription
- Création de « comités des antibiotiques » dans les hôpitaux avec médecin référent en antibiothérapie aidant aux prescriptions
- Mise en place dans les régions volontaires d'un centre de conseils sur la prescription d'antibiotiques en ville afin d'optimiser les échanges d'information entre ville et milieu hospitalier

- Améliorer la formation des personnels soignants (futurs ou déjà diplômés) sur le phénomène d'antibiorésistance
- Création d'un comité national pour suivre et coordonner les différentes phases du plan national de préservation des antibiotiques.

Le bilan des deux premières périodes du programme d'actions s'avère être encourageant. La résistance de *Staphylococcus aureus* à la méticilline a par exemple été ramenée à 23% en 2009 contre 33% en 2001. Le pneumocoque avait 48% de résistance à la pénicilline et 53% aux macrolides en 2002, résistances toutes les deux ramenées à 27% en 2009. Mais pour autant ce même bilan indique qu'il y a toujours une augmentation de l'antibiorésistance chez certaines espèces bactériennes et que de nouveaux types de résistance continuent d'apparaître. La conclusion du rapport énonce qu'il faut poursuivre l'amélioration de la prise en charge des patients en ville et en milieu hospitalier, continuer à surveiller les prescriptions d'antibiotiques et l'évolution des résistances, et promouvoir la recherche fondamentale et appliquée de nouvelles molécules antibiotiques (51).

Ces tendances se sont maintenues jusqu'au rapport de fin 2016. Ce dernier indique toutefois l'émergence de bactéries hautement résistantes (telles les entérobactéries à résistance transférable à la colistine, antibiotique souvent de dernier recours), le danger qu'elles représentent pour les patients et l'impasse thérapeutique dans laquelle elles peuvent mettre les professionnels de santé (52).

III) Bilan :

Les pouvoirs publics ont pris conscience de la dangerosité de l'apparition et de l'expansion des antibiorésistances au sein du monde bactérien. Ce phénomène de résistance est désormais mondial. Il en découle des conséquences aussi bien sur le plan de la santé humaine que sur le plan purement économique.

La lutte contre l'antibiorésistance devra se faire sur plusieurs plans, tous complémentaires :

- une prescription limitée mais optimale des substances antibiotiques, ceci afin d'éviter de créer des environnements propices à la sélection de souches résistantes

- une gestion des patients hospitalisés limitant au maximum le risque de transmission de bactéries résistantes pour éviter l'augmentation de la morbidité et la mortalité en milieu hospitalier
- une recherche continue de nouvelles thérapeutiques à visée antimicrobienne, en complément ou en remplacement des antibiotiques conventionnels

Recherche d'alternatives thérapeutiques aux antibiotiques

Les molécules antibiotiques à disposition du chirurgien-dentiste demeurent pour l'instant, fort heureusement, encore efficaces dans de nombreuses situations cliniques. Toutefois nous avons pu voir que le nombre de ces molécules est relativement faible et hélas limité. En parallèle les bactéries disposent de multiples stratégies pour en moduler voire annuler les effets. Ces organismes possèdent une grande vitesse de prolifération et une plasticité remarquable leur permettant de s'adapter efficacement à leur environnement et aux molécules toxiques susceptibles de leur nuire. Une course contre la montre est ainsi engagée pour systématiquement tenter de devancer les adaptations biologiques bactériennes en proposant des préparations pharmacologiques idéalement bactéricides et au minimum bactériostatiques.

Actuellement plusieurs axes de recherche sont en cours d'investigation afin de proposer des alternatives aux molécules antibiotiques conventionnelles. Nous en verrons trois dans ce manuscrit : les bactériophages, les anticorps monoclonaux et les peptides antimicrobiens.

I) Les bactériophages et la phagothérapie :

I.1) Contexte historique :

C'est en 1917 que Félix D'Hérelle établit le concept de bactériophage, agent capable de lyser des bactéries, qu'il parvient à isoler. En 1919 la première utilisation à visée thérapeutique de bactériophage est réalisée et s'avère être une réussite sur des enfants atteints de dysenterie bacillaire. On parle alors de phagothérapie. Il s'ensuit deux autres succès thérapeutiques : le traitement de patients atteints de peste en 1925 en Egypte et de patients atteints de choléra en 1926. Mais débute alors 10 ans de polémique sur l'existence réelle ou simplement supposée du bactériophage suite à l'échec de traitements de patients souffrant d'autres infections.

La phagothérapie tombera dans l'oubli en Occident après l'avènement de la production de masse de la pénicilline en 1945 associant stabilité du composé et

facilité d'utilisation contrairement au bactériophage. Toutefois l'Europe de l'Est continua de s'y intéresser pour poursuivre l'élaboration de traitements anti-infectieux, la Guerre Froide leur empêchant l'accès aux productions d'antibiotiques occidentales.

Suite à l'apparition de souches bactériennes résistantes aux antibiotiques et à la mise en commun des découvertes en biologie réalisées en Occident et en Europe de l'Est, les bactériophages bénéficient d'un regain d'intérêt par la communauté scientifique. Il ne s'agit donc pas à proprement parlé d'une découverte récente mais bien d'une re-découverte des possibles bénéfiques de la phagothérapie (53).

I.2) Bactériophages :

Les bactériophages sont des virus à ADN (le plus souvent) ou ARN qui n'infectent que des bactéries et agissent tels des parasites, tout comme n'importe quel virus. Les bactériophages sont de deux types caractérisés par leur méthode de prolifération : les phages lytiques (également appelés virulents) et les phages tempérés.

I.2.1) Les phages lytiques :

Ces phages ont un cycle de reproduction qui aboutira à la lyse de la bactérie infectée. On parle de cycle lytique, dont la durée varie selon les phages de quelques minutes à une heure maximum. Les phages lytiques utilisent la machinerie bactérienne pour se répliquer, former de nouvelles particules virales jusqu'à la perforation de la membrane bactérienne. De façon très schématique les bactériophages lytiques peuvent donc être considérés comme des prédateurs naturels de bactéries. Cet aspect les rend intéressants dans la recherche de nouvelles stratégies thérapeutiques antibactériennes.

I.2.2) Les phages tempérés :

Les phages tempérés ont un cycle de prolifération en deux temps : un cycle lysogénique suivi d'un cycle lytique. Ces phages intègrent leur génome à celui de la bactérie infectée. Ce mécanisme s'appelle transduction et est le point de départ du cycle lysogénique. Le génome viral intégré est appelé prophage et reste sous forme

latente. La bactérie est alors immunisée contre toute infection par un autre bactériophage et est qualifiée de bactérie lysogène. La réplication du prophage se fait en toute logique en même temps que la réplication du génome bactérien. L'expression du prophage est réprimée jusqu'à ce que la bactérie hôte soit soumise à un stress (radiations ionisantes, agent mutagène...) qui va déclencher la production de particules virales et enclencher un cycle lytique aboutissant à la mort de la bactérie.

Les phages lytiques sont préférés aux phages tempérés en phagothérapie car le cycle lysogénique n'apporte aucun bénéfice à la thérapie. Il risque au contraire de ralentir l'action du traitement ou même de donner des gènes susceptibles d'être utiles à la survie de la bactérie pathogène.

I.3) Avantages et inconvénients de la phagothérapie :

La phagothérapie a, comme toute biotechnologie, des avantages certains mais également des limites (54).

Un des avantages majeurs de la phagothérapie est qu'un phage est spécifique de son espèce bactérienne hôte. Le risque d'altérer la flore bactérienne commensale non pathogène vivant dans le même environnement est donc excessivement réduit. A contrario cette spécificité, et donc ce spectre d'action très étroit, oblige à déterminer très précisément en amont quelle espèce bactérienne est responsable de l'infection. Se tromper d'étiologie aura pour conséquence une phagothérapie inopérante.

Agissant de façon totalement différente de celle des antibiotiques, les bactériophages sont capables de détruire des bactéries indépendamment de leur résistance aux antibiotiques (55).

Suite à un cycle lytique, le nombre de particules virales produites se situe entre 50 et 100. Il y a donc un phénomène d'amplification car une bactérie infectée par un phage aboutit à la création de nombreux autres phages. En toute logique plus le nombre de bactéries potentiellement cibles du bactériophage est élevé dans le milieu, plus ce phénomène d'amplification virale est important. De faibles quantités

de phage suffiraient donc pour traiter une infection bactérienne car, de fait, le phage se répliquera sur le site même de l'infection. Dans le même temps, l'action lytique du phage est bactéricide et non simplement bactériostatique, et il n'est pas à exclure un risque de libération de toxines bactériennes lors de la lyse de la bactérie parasitée.

Pour agir le phage doit être amené au contact de la bactérie et donc au contact du site de l'infection. Une injection systémique de phage ne serait certainement pas efficace car le virus pourrait être détruit par le système immunitaire de l'hôte. Cette rencontre entre phage et système immunitaire pourrait même s'avérer délétère si elle venait à déclencher une réaction inflammatoire indésirable. Une application topique de préparation contenant des phages est sans doute la meilleure solution pour contourner cet éventuel problème. Une administration orale est également possible mais nécessite alors la neutralisation des acides gastriques au préalable (56).

Les bactériophages ont pour cible les bactéries et elles seules, ils ne pourront donc pas être utilisés pour soigner des infections ayant une origine autre que bactérienne (par exemple une infection fongique). Il leur est également impossible de détruire les bactéries intracellulaires car inaccessibles pour eux.

Sur un plan purement économique, les bactériophages ne sont pas onéreux à produire de par leur facilité de réplication et l'optimisation progressive des méthodes de purification (57). En revanche ils sont plus difficiles à conserver que des antibiotiques à cause de leur plus grande complexité structurale. Les bactériophages se retrouvent dans de multiples environnements (sol, eau douce, eau de mer, eaux usées). Leur résistance n'est pas pour autant absolue et leur stockage optimal à long terme, en suspension ou lyophilisés dans des banques, fait encore l'objet de recherche (58).

Enfin, le fait d'utiliser des virus, considérés comme des molécules délétères par le grand public, pourrait être mal compris et mal intégré par la population qui pourrait se détourner de cette thérapeutique.

I.4) Evaluation de la phagothérapie par des tests cliniques :

Phagoburn (phagoburn.eu) est un projet de recherche et développement sur la phagothérapie soutenu par la Commission Européenne. Il s'est déroulé de 2013 à 2017. Ses résultats seront publiés prochainement.

Ce projet a pour but de réaliser des essais cliniques multicentriques, randomisés utilisant des bactériophages pour soigner des patients présentant des blessures par brûlure infectées par *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa*. L'objectif de Phagoburn est de tester l'efficacité et la non toxicité de l'utilisation de bactériophages sur 220 patients à travers plusieurs structures hospitalières (liste ci-après).

Quatre entreprises françaises sont impliquées dans ce protocole d'essais cliniques :

- les phages sont fournis par la société française Pherecydes Pharma
- la société Clean Cells a pour rôle d'assurer la sécurité sanitaire des essais,
- la société Statitec compile les données statistiques
- France Euripe Innovation, société qui gère les aspects financiers et administratifs du projet Phagoburn

Onze structures partenaires ont accepté de participer à ce protocole de recherche dans trois pays différents : France, Belgique et Suisse.

- France : le Service des Armées Français, le CHU de Nantes, le Centre hospitalier Saint Joseph et Saint Luc, le CHU de Bordeaux, le CHR de Metz-Thionville, l'Hôpital des Armées Saint-Anne de Toulon, l'Hôpital de la Conception de Marseille
- Belgique : l'Académie militaire royale de Belgique, le Grand Hôpital de Charleroi-Loverval, le CHU de Liège
- Suisse : le Centre Hospitalier Universitaire Vaudois de Lausanne

En France la phagothérapie ne bénéficie pour l'instant pas d'Autorisation de Mise sur le Marché. En parallèle de Phagoburn, son autorisation fut donnée temporairement par l'ANSM à la société Pherecydes Pharma pour traiter deux

patients qui ont pu être soignés par phagothérapie à l'hôpital de la Croix-Rousse à Lyon en septembre 2017. Un patient était infecté par une souche de *Pseudomonas aeruginosa* multirésistante, l'autre par un *Staphylococcus aureus* multirésistant, les deux souffrant de plaies ne cicatrisant plus au niveau d'un site infectieux ostéoarticulaire. Après application d'une préparation pharmaceutique contenant les phages fabriqués en France par la société Pherecydes Pharma, les plaies ont pu se refermer.

I.5) Endolysine :

Les bactériophages présentent aussi un autre attrait. Lors de la dernière étape du cycle lytique est produite une enzyme nommée endolysine (ou murein hydrolase). Cette molécule permet la dégradation du peptidoglycane bactérien. Les endolysines étant produites par des phages spécifiques d'une espèce bactérienne parasitée, elles sont également spécifiques à cette même espèce bactérienne.

Les endolysines n'agissent pas sur la membrane plasmique bactérienne, elles ne peuvent la traverser pour atteindre le peptidoglycane que grâce à un autre type de molécule virale nommé holine. Les endolysines purifiées et utilisées seules ne pourront donc qu'agir sur les bactéries Gram positif mais s'avère très efficaces sur ces dernières (59). Des tests *in vivo* ont été réalisés sur des modèles murins pour déterminer si une injection systémique d'endolysine était susceptible de voir son effet neutralisé par le système immunitaire via des anticorps. De façon surprenante, il n'en est rien. Ce résultat très encourageant n'est pour l'instant pas clairement élucidé. Il se pourrait que l'affinité de l'endolysine pour le peptidoglycane de la bactérie cible soit supérieure à celle de l'anticorps pour l'endolysine (60). En outre il s'avère que les bactéries cibles ne développent pas de résistance à l'endolysine après une exposition prolongée à l'enzyme (61).

Les endolysines proposent donc des capacités attrayantes, susceptibles d'être utilisées à l'avenir pour traiter des infections dues à des bactéries Gram positif. Des tests cliniques ont d'ailleurs montré que le traitement topique de dermatoses dues à une souche de *Staphylococcus aureus* (résistante ou non à la méticilline) n'induit pas de résistance à l'endolysine et permet de réduire ces affections de la peau (62).

I.6) Bilan :

La phagothérapie est pour l'instant surtout à considérer comme non pas une technique de remplacement de l'antibiothérapie à proprement parlé mais plutôt comme un complément de cette dernière. En effet, les deux approches pourraient avoir un effet synergique bénéfique réduisant la quantité d'antibiotique nécessaire pour juguler l'infection bactérienne cible, diminuant ainsi les risques de survenue d'une antibiorésistance (63).

En parallèle les endolysines produites par les mêmes bactériophages pourraient également être sources de nouvelles solutions thérapeutiques.

Les concepts et les premiers résultats demeurent très prometteurs, y compris pour une utilisation thérapeutique ultérieure dans la sphère buccale (64). Il a en effet été montré par exemple qu'un bactériophage spécifique d'*Enterococcus faecalis* est capable de réduire efficacement la viabilité de cette bactérie au sein d'un biofilm. En outre, sur un modèle *ex vivo* d'infection de canal radiculaire de dents humaines, il apparaît que le même bactériophage réduit fortement le nombre de bactéries présentes dans les tubulis dentinaires infectés (65).

Il reste à élaborer un moyen efficace d'application topique (gel, bain de bouche..) permettant à la fois l'action des bactériophages et/ou des endolysines sur les sites infectés et leur bonne conservation.

II) Anticorps et immunothérapie :

II.1) Généralités :

Les anticorps sont des glycoprotéines de la famille des immunoglobulines. Ils sont produits par les Plasmocytes, cellules dérivées des Lymphocytes B. Ils ont pour rôle la neutralisation spécifique de molécules considérées comme pathogènes.

Les anticorps sont composés de chaînes lourdes et de chaînes légères présentant toutes des domaines constants et des domaines variables. Ces derniers constituent le paratope, structure reconnaissant les épitopes antigéniques. Les domaines constants ont pour rôle l'élimination des complexes immuns par les

cellules immunitaires reconnaissant ces domaines et l'activation du système de complément.

Les anticorps ont donc différents rôles :

- liaisons aux toxines : en se fixant aux toxines circulantes, les anticorps les empêchent de se fixer à des récepteurs cellulaires et donc les neutralisent
- liaison aux protéines bactériennes ou au virus : les bactéries possèdent des protéines de surface leur permettant d'adhérer à leur substrat. L'encombrement généré par la fixation des anticorps à la surface des bactéries altère cette adhésion. De la même manière, les anticorps empêchent les virus de se fixer aux cellules de l'organisme et donc de les parasiter.
- complément et complexe immun : une fois fixés sur leur antigène, les anticorps permettent l'activation du complément, groupe de protéines de l'immunité innée impliquées dans la lyse des pathogènes, la régulation de l'inflammation et l'optimisation de la phagocytose. Cette dernière, réalisée par les Macrophages, est également améliorée grâce aux anticorps eux-mêmes présents au sein du complexe immun. En effet, les Macrophages disposent de récepteurs aux domaines constants des anticorps, facilitant la phagocytose. Ces mêmes domaines constants sont également reconnus par les Cellules NK qui auront pour rôle de lyser les pathogènes piégés dans le complexe immun.

Les anticorps reconnaissent spécifiquement des sites au niveau des antigènes que l'on nomme épitopes. De ce fait on distingue deux grandes populations d'anticorps : les anticorps monoclonaux et les anticorps polyclonaux.

Les anticorps monoclonaux sont des anticorps produits par un seul clone de Plasmocyte et ne reconnaissant qu'un seul épitope présent sur un antigène. Ils sont donc très spécifiques et utilisés aussi bien en recherche biologique qu'en médecine.

Les anticorps polyclonaux sont produits par différents clones de Plasmocytes. Ils peuvent être vus comme un mélange d'anticorps reconnaissant différents épitopes mais tous présents à la surface du même antigène. La réponse immunitaire adaptative *in vivo* est essentiellement polyclonale.

Différents anticorps sont également libérés au sein même de la cavité buccale. Des immunoglobulines de type sérique issues de la circulation sanguine générale sont retrouvées dans le fluide gingival. Les IgG y sont prédominantes (avec une concentration maximale de 10 µg/ml de salive), accompagnées d'IgM et d'IgA (66).

Les anticorps les plus retrouvés dans la cavité buccale sont toutefois les IgA sécrétoires (10 à 200 µg/ml de salive) qui sont issus des glandes salivaires (67).

II.2) Principes de l'immunothérapie :

A la fin du 19^{ème} siècle, l'immunothérapie avait pour principe fondateur la théorie selon laquelle l'injection chez un individu souffrant d'une infection bactérienne d'un sérum issu d'un autre individu ayant survécu à la même infection bactérienne pourrait être une approche thérapeutique efficace. Emil von Behring reçut le Prix Nobel de Physiologie et Médecine en 1901 pour avoir montré que le sérum de lapins immunisés avec la toxine tétanique pouvait prévenir l'apparition de tétanos chez des lapins non immunisés. Cette découverte fut ensuite transposée à l'être humain : durant la première moitié du 20^{ème} siècle de nombreux essais cliniques ont eu lieu, aussi bien pour traiter des maladies d'origine virale (rougeole, polio) que bactérienne (infections à pneumocoque ou méningocoque) avec du sérum de patient immunisés. L'avènement des antibiotiques a éclipsé en partie cette possible solution thérapeutique.

Des thérapies à base d'anticorps polyclonaux ont pourtant été développées dans les années 1990, mais ont rapidement été supplantées par l'utilisation d'anticorps monoclonaux humanisés. Ces derniers sont moins immunogènes, réduisent le risque d'effets secondaires et se sont avérés plus efficaces que les anticorps polyclonaux, réduisant les volumes injectés au patient (68).

Les avancées technologiques ont permis de créer des anticorps monoclonaux recombinés en se basant sur les Lymphocytes B humains, potentiels producteurs naturels d'anticorps. De manière très résumée, les ARNm codant pour les chaînes lourdes et légères d'immunoglobulines d'intérêt vont permettre la génération d'ADN complémentaire par RT-PCR (Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction).

Ces brins d'ADN complémentaire sont ensuite intégrés dans des vecteurs d'expression eucaryotes transfectés dans des cellules humaines en culture. Enfin les anticorps monoclonaux produits dans le surnageant par ces cellules transfectées seront purifiés (69).

L'immunothérapie a pour objectif de façon générale de permettre l'opsonisation des bactéries pathogènes cibles, la neutralisation des toxines et des facteurs de virulence (70).

II.3) Cibles et efficacité de l'immunothérapie :

Les lipopolysaccharides (LPS) sont un des composants de la membrane externe des bactéries à Gram négatif. Ils servent à maintenir l'intégrité structurale de la paroi bactérienne et contribuent à la protection de la bactérie contre les attaques chimiques (telles des antibiotiques lipophiles). Les LPS sont fortement immunogène. Ils représentent une cible thérapeutique potentielle des anticorps monocloaux (71). Des résultats préliminaires d'essais cliniques ont montré sur des patients infectés par *Pseudomonas aeruginosa* que des anticorps anti-LPS peuvent accélérer leur rémission (72).

Les bactéries sont capables de produire des exopolysaccharides excrétés dans leur environnement afin de créer une matrice extracellulaire indispensable à la formation de biofilm. Des anticorps monoclonaux dirigés contre les épitopes d'exopolysaccharides ont permis de réduire la mortalité de modèles murins infectés par *Pseudomonas aeruginosa* en diminuant la charge bactérienne dans les organes touchés par l'infection (73).

Les pili sont des appendices situés à la surface des bactéries pouvant servir à l'adhésion ou à la transmission d'information génétique par de plasmides. Ces structures présentent elles aussi des épitopes pouvant être ciblés par des anticorps. L'utilisation d'anticorps monoclonaux reconnaissant ces épitopes a permis de réduire la charge bactérienne dans les organes de souris infectées par *Klebsiella pneumoniae*, d'augmenter le taux de survie de ces animaux, de réduire la production de biofilm bactérien et de promouvoir la phagocytose des bactéries opsonisées (74).

Il a également été montré sur des modèles murins que les anticorps monoclonaux injectés par intraveineuse sont capables d'agir au niveau de foyers infectieux situés profondément dans les tissus, tels des abcès (75).

Une application topique intra-buccale d'anticorps monoclonaux est également possible : une telle application dans la cavité buccale avec des anticorps dirigés contre *Streptococcus mutans* a montré une réduction du nombre de ces bactéries introduites expérimentalement. De même, un tel traitement peut prévenir également la réapparition de cette bactérie, sans pour autant déclencher d'effets secondaires (76, 77).

II.4) Avantages et inconvénients de l'immunothérapie :

Comme nous l'avons vu, les anticorps monoclonaux peuvent être modifiés par génie génétique, offrant ainsi un panel étendu de structures et de spécificités (69). Avoir humanisé les anticorps au lieu d'utiliser directement des anticorps produits par d'autres espèces animales leur évite d'être immunogènes.

Ces anticorps sont hautement spécifiques et ont donc un spectre d'action très étroit. Ceci évitera de cibler malencontreusement des bactéries commensales non pathogènes. En revanche l'immunothérapie nécessite un diagnostic précis de l'infection et des bactéries responsables, sous peine que les anticorps soient inefficaces.

Les thérapies nécessitant une administration intramusculaire, sous-cutanée ou sous-muqueuse d'anticorps monoclonaux requièrent une concentration élevée de ces anticorps. Or cette concentration peut poser des problèmes de viscosité de la solution d'anticorps, des problèmes de stabilité protéique, d'agrégation et donc de biodisponibilité (78).

Les anticorps sont des protéines fragiles. Ils sont sensibles à la température, à la lumière, aux pH extrêmes et à l'agitation. Leur dénaturation lors de conditions de stockage inadaptées les rendrait inefficaces. Les conditions de conservation sont donc moins aisées que pour les antibiotiques conventionnels. Pour autant il est possible de conserver les anticorps monoclonaux à très long terme dans des

conditions de stockage appropriées. Actuellement les anticorps sont stockés entre 2 et 8°C, qu'ils soient en suspension ou lyophilisés (78).

II.5) Bilan :

En médecine bucco-dentaire les applications topiques d'anticorps monoclonaux ont montré dans plusieurs études leur efficacité en terme de réduction de charge bactérienne intra-buccale et leur effet dans la prévention de la colonisation des dents par des bactéries telles *Streptococcus mutans* (76, 77).

Les progrès réalisés en biotechnologies permettent le développement de nouveaux anticorps antibactériens. Toutefois, tout comme la phagothérapie, l'utilisation d'anticorps monoclonaux à visée antibactérienne apparaît pour l'instant comme un complément à l'antibiothérapie conventionnelle afin de potentialiser son action et diminuer ainsi les quantités d'antibiotiques utilisées (79, 80). L'immunothérapie n'en est pour l'instant qu'à ses débuts mais n'en demeure pas moins une piste intéressante de recherche d'alternatives aux antibiotiques.

III) Peptides antimicrobiens :

III.1) Généralités :

Les études sur les peptides antimicrobiens ont véritablement pris leur essor à partir des années 1970 où il a été découvert que les amphibiens présentaient à la surface de leur peau une substance riche en peptides disposant de capacités antifongiques, antibactériennes et antivirales (81). Les découvertes se sont accélérées au fil du temps pour arriver à l'heure actuelle à l'identification de plus de 2500 peptides antimicrobiens d'origines différentes, aussi bien végétales qu'animales (82).

Les peptides antimicrobiens sont en règle générale de petite taille (moins de 50 acides aminés), cationiques et amphiphiles. Les peptides de défense de l'hôte (HDPs : Host Defense Peptides) sont un élément central de l'immunité innée qui est rapide et non spécifique de l'agent infectieux. Ils sont très conservés au cours de

l'évolution et sont retrouvés dans l'ensemble des règnes vivants, des procaryotes aux mammifères. Ils se retrouvent chez l'être humain dans les tissus pouvant être exposés à des agents pathogènes. Leur caractère cationique leur permet d'interagir avec les membranes bactériennes chargées négativement. Ces peptides peuvent être stockés dans des granules de sécrétion dans les cellules phagocytaires et libérés au niveau des sites infectieux (83). Les HDPs ont également la capacité de moduler la réponse immunitaire (84). De par ces aspects, les peptides antimicrobiens peuvent représenter de très bons candidats pour le développement de nouvelles thérapeutiques.

Les peptides antimicrobiens sont le plus souvent synthétisés sous forme de propeptides inactifs qui nécessitent un clivage protéolytique pour devenir actifs. Ils peuvent être stockés sous leur forme active ou inactive (85).

Au sein de la cavité buccale les peptides antimicrobiens agissent comme ligne de défense en détruisant directement les bactéries pathogènes ou en empêchant la formation de biofilm à la surface des dents. Ces peptides buccaux proviennent des glandes salivaires et des granulocytes neutrophiles du fluide gingival. Des études ont montré que des caries se développent plus fréquemment chez des enfants dont la salive est plus pauvre en peptides antimicrobiens (86).

III.2) Exemples de peptides antimicrobiens : Chromogranine A et dérivés :

Les Chromogranines sont des glycophosphoprotéines acides. Elles forment une famille de protéines présentant trois membres principaux : la Chromogranine A (CgA), la Chromogranine B (CgB) et la Sécrétogranine II (SgII) (87). Ces protéines sont présentes dans les vésicules de stockage de cellules des systèmes immunitaires, nerveux et endocriniens, et peuvent y subir un processus de clivage afin de générer plusieurs peptides antimicrobiens libérés ensuite par exocytose.

La CgA est le membre de cette famille le plus étudié. Elle apparaît comme étant ubiquitaire. On la retrouve par exemple dans la médullo-surrénale, le pancréas, l'estomac, l'intestin, la rate, le thymus, les granulocytes et dans les cellules neuroendocrines. Elle est également retrouvée dans la salive et sa concentration se trouve augmentée chez les patients présentant des atteintes parodontales (88). Ses

dérivés peuvent être sécrétés avec des catécholamines par les cellules chromaffines. Il a été montré que deux dérivés de la CgA peuvent pénétrer les granulocytes et induire une entrée de calcium extracellulaire dans ces cellules, permettant ainsi aux systèmes endocrinien et immunitaire de communiquer (89). Le clivage naturel de la CgA permet en effet la formation de plusieurs peptides différents tels que la Vasostatine I, la Vasostatine II, la Catestatine, la Parastatine ou la Pancréastatine. L'intérêt de ces peptides est de ne pas être toxiques, d'être thermostables et synthétisables à faible coût. Ces peptides présentent différents domaines leur conférant diverses propriétés. A titre d'exemple, la Vasostatine I est impliquée dans les phénomènes de vasodilatation mais contient également un domaine appelé Chromofungine lui donnant un potentiel antibactérien et antifongique (90). La Catestatine quant à elle présente à son extrémité N-terminale une séquence appelée Cateslytine possédant une activité antibactérienne (91) et antifongique (92).

L'activité antibactérienne des peptides dérivés de la CgA s'explique par leur caractère cationique. Il va leur permettre d'interagir avec la membrane bactérienne chargée négativement et d'y provoquer la formation de pores, induisant ainsi la lyse de la bactérie.

III.3) Peptides antimicrobiens de synthèse :

Les peptides antimicrobiens naturels peuvent être utilisés comme schéma de base pour créer des peptides de synthèse plus efficaces que ceux naturellement produits. L'objectif est donc d'utiliser des structures moléculaires existantes et de les modifier afin d'optimiser leur stabilité et leur efficacité antibactérienne intrinsèque.

La Cateslytine est un peptide antimicrobien de petite taille et linéaire, aisé à synthétiser pour un coût modéré. C'est un peptide stable à haute température et résistant à un pH acide. La Cateslytine est capable de lyser rapidement (en quelques minutes) des souches de *Staphylococcus aureus*. Elle a également été décrite comme capable de résister aux protéases produites par *Staphylococcus aureus*, ce qui n'est pas le cas de la Catestatine par exemple (91).

Ce peptide constitue donc une molécule d'intérêt à fort potentiel antibactérien pouvant être modifiée pour améliorer son action. Un exemple de cette optimisation

est la création d'un énantiomère de la Cateslytine. La forme lévogyre (L-Catestlytine) de cette molécule est la forme naturellement produite par les cellules humaines. La forme dextrogyre (D-Catestlytine) en est sa forme chirale de synthèse. La D-Cateslytine présente une action antibactérienne efficace sur des souches pathogènes de la cavité buccale comme *Parvimonas micra*, *Fusobacterium nucleatum* et *Prevotella intermedia*, mais également sur des souches multi-résistantes d'*Escherichia coli* et de SARM (Staphylococcus aureus résistant à la méticilline). De par sa forme dextrogyre elle est plus résistante aux protéases bactériennes que sa forme naturelle. En outre elle n'apparaît pas comme étant toxique vis-à-vis des cellules humaines et potentialise l'action des antibiotiques (93).

III.4) Avantages et inconvénients des peptides antimicrobiens :

Les peptides antimicrobiens ont de nombreux avantages qui semblent en faire une alternative intéressante aux antibiotiques conventionnels. Tout comme ces derniers ils ont un spectre d'activité antibactérien large. Leur action antibactérienne est décrite comme étant rapide et ils ne déclenchent que difficilement le développement de résistance bactérienne (94). Ils sont aussi en mesure de potentialiser de manière synergique ou additive l'action des antibiotiques usuels.

En revanche le fait qu'ils aient une action antibactérienne non spécifique implique qu'ils puissent éliminer dans le même temps des bactéries commensales bénéfiques et non pathogènes. Ces peptides peuvent également s'avérer cytotoxique s'ils sont employés à des concentrations trop importantes. En outre, ils peuvent être la cible de protéases bactériennes capables de les rendre inopérants en les dégradant (91).

Des tests cliniques de thérapeutiques à base de peptides antimicrobiens sont actuellement en cours. L'application topique de ces peptides sous forme de gel ou en solution y est largement préférée, même si certains peptides de synthèse sont développés pour permettre une administration systémique. Leur administration orale apparaît pour l'instant compliquée car ils pourraient être dégradés avant d'atteindre la circulation sanguine (95).

Sur un plan économique, leur coût de production peut être élevé mais variable en fonction de la longueur du peptide synthétisé. En terme de conservation chaque peptide est unique et sa stabilité dépendra de sa séquence. Certains peptides sont donc plus sensibles aux variations de température et de pH que d'autres. Il est généralement préférable de les conserver sous forme lyophilisée (idéalement à -20°C), même si la conservation en solution demeure possible.

III.5) Bilan :

Les peptides antimicrobiens sont nombreux, présentent un univers de recherche vaste, ont des rôles variés au sein de l'organisme et apparaissent comme une source intéressante de stratégies alternatives aux antibiotiques.

Leur action antibactérienne démontrée sur des souches bactériennes pathogènes de la cavité buccale ouvre de nouvelles perspectives de traitements en médecine bucco-dentaire. En outre, ces peptides présentent une synergie d'action avec l'utilisation conjointe d'antibiotiques conventionnels. Ceci laisse entrevoir la possibilité de diminuer les doses d'antibiotiques administrés pour traiter les infections et donc de diminuer le risque d'apparition d'antibiorésistance.

IV) Bilan des alternatives présentées :

Les molécules antibactériennes présentées dans ce manuscrit ont toutes des avantages et des inconvénients. Ces différents aspects peuvent faciliter ou au contraire compliquer leur future commercialisation. Les voici résumés :

	Antibiotiques	Bactériophages	Anticorps	Peptides antimicrobiens
Spécificité/Spectre d'action	Non spécifique, spectre large	Très spécifique, spectre étroit	Très spécifique, spectre étroit	Non spécifique, spectre large
Bactérie cible	Pas forcément connue	Connue	Connue	Pas forcément connue
Production industrielle	Coût dépendant de la durée d'exploitation de la molécule	Peu coûteuse	Coûteuse	Coût dépendant de la taille du peptide
Conservation	Simple	Difficile	Difficile	Dépend de la séquence peptidique

L'un des défis majeurs concernant toutes formes d'alternatives aux antibiotiques est le mode d'administration de la molécule d'intérêt. L'objectif étant que cette dernière parvienne au niveau du site infectieux sans être dégradée et sans déclencher d'effets secondaires indésirables. Le mode d'administration se doit également d'être le plus aisé possible. C'est une des grandes forces des antibiotiques conventionnels : leur absorption généralement par ingestion est facile, bien plus qu'une injection sous-cutanée par exemple.

La découverte de nouvelles molécules antibactériennes n'est que la première étape d'un processus de développement pharmaceutique qui peut être long. Il est nécessaire d'en optimiser le mode d'administration, le conditionnement et les modes de conservation, tout en contrôlant les frais de production.

Conclusion

Les antibiotiques usuels ont encore tout à fait leurs indications actuellement. Ils demeurent une pierre angulaire de l'arsenal thérapeutique à disposition du chirurgien-dentiste pour soigner ses patients. Toutefois il est de la responsabilité des prescripteurs de délivrer de telles molécules aux moments opportuns en évitant tout sur-traitement (96). La propagation continue des résistances aux antibiotiques au sein des populations bactériennes est préoccupante, elle représente un véritable défi auquel doit faire face le monde médical. Pour autant des alternatives thérapeutiques commencent à émerger comme nous avons pu le voir au fil de ce manuscrit. Il s'agit donc véritablement d'une course contre la montre : nos diverses solutions thérapeutiques issues de la pharmacologie se doivent de systématiquement compenser le train d'avance que le monde bactérien peut avoir sur nos stratégies de soin.

En parallèle du monde bactérien, les infections fongiques posent également des problèmes en matière de santé publique. Les champignons sont capables tout comme les bactéries de se prémunir des effets des antibiotiques (97), ce qui fait que la recherche biomédicale doit combattre de telles évolutions des micro-organismes sur plusieurs fronts. Fort heureusement des alternatives aux antibiotiques sont également développées pour contrer les modifications des champignons susceptibles de devenir pathogènes, tel *Candida albicans* responsable des candidoses orales (98). A titre d'exemple, il s'avère que la D-Cateslytine présentée dans ce manuscrit dispose également de propriétés antifongiques (99). Le fait qu'une molécule antimicrobienne puisse altérer le développement de différents types de micro-organismes, tout en demeurant inoffensive pour l'organisme humain, est chose encourageante.

L'amenuisement de l'efficacité de nos préparations pharmaceutiques actuelles sur les micro-organismes est pour le moins préoccupant. Pour autant ce n'est pas une fatalité et cela ne signe pas la fin de toute notre pharmacopée. Une prise de conscience globale (pouvoirs publics, prescripteurs et patients) est indispensable pour limiter au maximum la vitesse d'apparition de souches résistantes. Il faut plusieurs années entre la découverte d'une molécule d'intérêt médical par la

recherche fondamentale et son exploitation par l'industrie pharmaceutique en vue d'une mise sur le marché. Cette prise de conscience serait à même de donner le temps nécessaire au renouvellement progressif de notre pharmacopée afin que cette dernière ne cesse jamais de répondre à nos besoins thérapeutiques.

SIGNATURE DES CONCLUSIONS

Thèse en vue du Diplôme d'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire

Nom - prénom de l'impétrant : BOEHLER Christian

Titre de la thèse : Les antibiotiques en chirurgie et médecine bucco-dentaire : résistance bactérienne et recherche d'alternatives thérapeutiques.

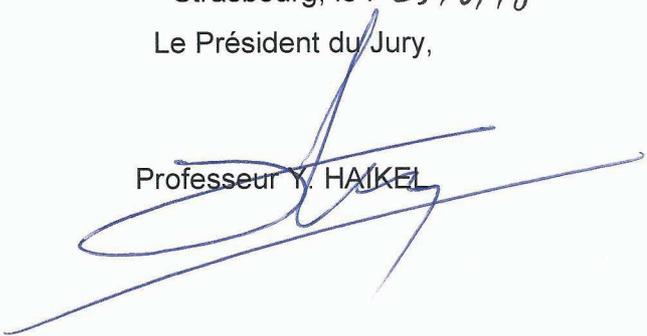
Directeur de thèse : Professeur Youssef HAIKEL

VU

Strasbourg, le : 25/6/18

Le Président du Jury,

Professeur Y. HAIKEL

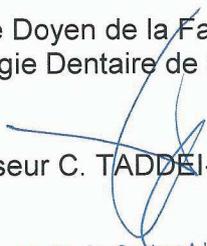


VU

Strasbourg, le : 27 JUIN 2018

Le Doyen de la Faculté
de Chirurgie Dentaire de Strasbourg,

Professeur C. TADDEI-GROSS



Le Responsable des Services Administratifs
Françoise DITZ-MOUGEL



Références bibliographiques

1. Aminov, R.I. (2010). A Brief History of the Antibiotic Era: Lessons Learned and Challenges for the Future. *Frontiers in Microbiology* 1.
2. ANSM. L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2013, novembre 2014.
3. Afssaps. Prescriptions des antibiotiques en pratique bucco-dentaire. Argumentaire. Recommandations de bonne pratique, juillet 2011.
4. ANSM La consommation d'antibiotiques en France en 2016, décembre 2017
5. Huttner, B., Goossens, H., Verheij, T., and Harbarth, S. (2010). Characteristics and outcomes of public campaigns aimed at improving the use of antibiotics in outpatients in high-income countries. *The Lancet Infectious Diseases* 10, 17–31.
6. Afssaps. Prescriptions des antibiotiques en pratique bucco-dentaire. Recommandations de bonne pratique, juillet 2011.
7. Arteagoitia, M.-I., Barbier, L., Santamaría, J., Santamaría, G., and Ramos, E. (2016). Efficacy of amoxicillin and amoxicillin/clavulanic acid in the prevention of infection and dry socket after third molar extraction. A systematic review and meta-analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 21, e494-504.
8. Gillies, M., Ranakusuma, A., Hoffmann, T., Thorning, S., McGuire, T., Glasziou, P., and Del Mar, C. (2015). Common harms from amoxicillin: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials for any indication. *Canadian Medical Association Journal* 187, E21–E31.
9. Brogden, R.N., Heel, R.C., Speight, T.M., and Avery, G.S. (1978). Metronidazole in anaerobic infections: a review of its activity, pharmacokinetics and therapeutic use. *Drugs* 16, 387–417.
10. Freeman, C.D., Klutman, N.E., and Lamp, K.C. (1997). Metronidazole. A therapeutic review and update. *Drugs* 54, 679–708.

11. Dar-Odeh, N.S., Abu-Hammad, O.A., Al-Omiri, M.K., Khraisat, A.S., and Shehabi, A.A. (2010). Antibiotic prescribing practices by dentists: a review. *Ther Clin Risk Manag* 6, 301–306.
12. Hansen, G.T., Metzler, K.L., DeCarolis, E., and Blondeau, J.M. (2002). The macrolides. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 11, 189–215.
13. Zuckerman, J.M., Qamar, F., and Bono, B.R. (2011). Review of Macrolides (Azithromycin, Clarithromycin), Ketolids (Telithromycin) and Glycylcyclines (Tigecycline). *Medical Clinics of North America* 95, 761–791.
14. Chopra, I., and Roberts, M. (2001). Tetracycline Antibiotics: Mode of Action, Applications, Molecular Biology, and Epidemiology of Bacterial Resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 65, 232–260.
15. Roberts, M.C. (1996). Tetracycline resistance determinants: mechanisms of action, regulation of expression, genetic mobility, and distribution. *FEMS Microbiol. Rev.* 19, 1–24.
16. Reid, A.B., Daffy, J.R., Stanley, P., and Buising, K.L. (2010). Use of Pristinamycin for Infections by Gram-Positive Bacteria: Clinical Experience at an Australian Hospital. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 54, 3949–3952.
17. Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés. Evaluation de la prescription d'antibiotiques par les chirurgiens-dentistes omnipraticiens, janvier 2005
18. Aas, J.A., Paster, B.J., Stokes, L.N., Olsen, I., and Dewhirst, F.E. (2005). Defining the Normal Bacterial Flora of the Oral Cavity. *Journal of Clinical Microbiology* 43, 5721–5732.
19. Dewhirst, F.E., Chen, T., Izard, J., Paster, B.J., Tanner, A.C.R., Yu, W.-H., Lakshmanan, A., and Wade, W.G. (2010). The Human Oral Microbiome. *Journal of Bacteriology* 192, 5002–5017.
20. Bradshaw, D.J., Marsh, P.D., Watson, G.K., and Allison, C. (1998). Role of *Fusobacterium nucleatum* and coaggregation in anaerobe survival in planktonic and biofilm oral microbial communities during aeration. *Infect. Immun.* 66, 4729–4732.

21. Afssaps. Prescriptions des antibiotiques en pratique bucco-dentaire. Argumentaire. Recommandations de bonne pratique, juillet 2011.
22. Selwitz, R.H., Ismail, A.I., and Pitts, N.B. (2007). Dental caries. *The Lancet* 369, 51–59.
23. Siqueira, J.F., and Rôças, I.N. (2008). Clinical Implications and Microbiology of Bacterial Persistence after Treatment Procedures. *Journal of Endodontics* 34, 1291-1301.e3.
24. Siqueira, J.F. (2002). Endodontic infections: concepts, paradigms, and perspectives. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 94, 281–293.
25. Armitage, G.C. (2010). Comparison of the microbiological features of chronic and aggressive periodontitis. *Periodontology 2000* 53, 70–88.
26. Lafaurie, G.I., Contreras, A., Barón, A., Botero, J., Mayorga-Fayad, I., Jaramillo, A., Giraldo, A., González, F., Mantilla, S., Botero, A., et al. (2007). Demographic, Clinical, and Microbial Aspects of Chronic and Aggressive Periodontitis in Colombia: A Multicenter Study. *Journal of Periodontology* 78, 629–639.
27. Normark, B.H., and Normark, S. (2002). Evolution and spread of antibiotic resistance. *J. Intern. . Med.* 252, 91–106.
28. Munita, J.M., and Arias, C.A. (2016). Mechanisms of Antibiotic Resistance. In *Virulence Mechanisms of Bacterial Pathogens, Fifth Edition*, I.T. Kudva, N.A. Cornick, P.J. Plummer, Q. Zhang, T.L. Nicholson, J.P. Bannantine, and B.H. Bellaire, eds. (American Society of Microbiology), pp. 481–511.
29. Ramirez, M.S., and Tolmasky, M.E. (2010). Aminoglycoside modifying enzymes. *Drug Resistance Updates* 13, 151–171.
30. D’Costa, V.M., King, C.E., Kalan, L., Morar, M., Sung, W.W.L., Schwarz, C., Froese, D., Zazula, G., Calmels, F., Debruyne, R., et al. (2011). Antibiotic resistance is ancient. *Nature* 477, 457–461.
31. Floss, H.G., and Yu, T.-W. (2005). Rifamycin Mode of Action, Resistance, and Biosynthesis. *Chemical Reviews* 105, 621–632.

32. Toh, S.-M., Xiong, L., Arias, C.A., Villegas, M.V., Lolans, K., Quinn, J., and Mankin, A.S. (2007). Acquisition of a natural resistance gene renders a clinical strain of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* resistant to the synthetic antibiotic linezolid: Linezolid resistance through ribosome modification. *Molecular Microbiology* 64, 1506–1514.
33. Nikaido, H. (2003). Molecular basis of bacterial outer membrane permeability revisited. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 67, 593–656.
34. Hancock, R.E.W., and Brinkman, F.S.L. (2002). Function of *Pseudomonas* Porins in Uptake and Efflux. *Annual Review of Microbiology* 56, 17–38.
35. McMurry, L., Petrucci, R.E., and Levy, S.B. (1980). Active efflux of tetracycline encoded by four genetically different tetracycline resistance determinants in *Escherichia coli*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 77, 3974–3977.
36. Piddock, L.J.V. (2006). Clinically Relevant Chromosomally Encoded Multidrug Resistance Efflux Pumps in Bacteria. *Clinical Microbiology Reviews* 19, 382–402.
37. Hiramatsu, K., Ito, T., Tsubakishita, S., Sasaki, T., Takeuchi, F., Morimoto, Y., Katayama, Y., Matsuo, M., Kuwahara-Arai, K., Hishinuma, T., et al. (2013). Genomic Basis for Methicillin Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Infection & Chemotherapy* 45, 117.
38. ANSM La consommation d'antibiotiques en France en 2016, décembre 2017
39. Sanai, Y., Persson, G.R., Starr, J.R., Luis, H.S., Bernardo, M., Leitao, J., and Roberts, M.C. (2002). Presence and antibiotic resistance of *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, and *Prevotella nigrescens* in children. *J. Clin. Periodontol.* 29, 929–934.
40. Nyfors, S., Könönen, E., Syrjänen, R., Komulainen, E., and Jousimies-Somer, H. (2003). Emergence of penicillin resistance among *Fusobacterium nucleatum* populations of commensal oral flora during early childhood. *J. Antimicrob. Chemother.* 51, 107–112.
41. Fromm, J., Culpepper, L., Jacobs, M., DeMelker, R.A., Green, L.A., van Buchem,

L., Grob, P., and Heeren, T. (1997). Antimicrobials for acute otitis media? A review from the International Primary Care Network. *BMJ* 315, 98–102.

42. Mosca, A., Miragliotta, L., Iodice, M.A., Abbinante, A., and Miragliotta, G. (2007). Antimicrobial profiles of *Prevotella* spp. and *Fusobacterium nucleatum* isolated from periodontal infections in a selected area of southern Italy. *International Journal of Antimicrobial Agents* 30, 521–524.

43. He, J., Chang, Q., Hu, F., Feng, X., Zhu, D., and Yu, L. (2013). Prevalence and antimicrobial susceptibility of anaerobes from patients with periodontal abscess in China. *The Journal of Antibiotics* 66, 97–98.

44. Neu, H.C. (1992). The Crisis in Antibiotic Resistance. *Science* 257, 1064–1073.

45. WHO. Antimicrobial Resistance Global Report on Surveillance, 2014.

46. OECD. Antimicrobial resistance – Policy insights, November 2016

47. Friedman, N.D., Temkin, E., and Carmeli, Y. (2016). The negative impact of antibiotic resistance. *Clinical Microbiology and Infection* 22, 416–422.

48. Brogan, D.M., and Mossialos, E. (2016). A critical analysis of the review on antimicrobial resistance report and the infectious disease financing facility. *Globalization and Health* 12.

49. Etude Burden BMR, rapport. Morbidité et mortalité des infections à bactéries multi-résistantes aux antibiotiques en France en 2012, juin 2015.

50. Dellit, T.H., Owens, R.C., McGowan, J.E., Gerding, D.N., Weinstein, R.A., Burke, J.P., Huskins, W.C., Paterson, D.L., Fishman, N.O., Carpenter, C.F., et al. (2007). Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship. *Clinical Infectious Diseases* 44, 159–177.

51. Ministère du Travail ,de l'emploi et de la santé. Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016, novembre 2011.

52. ANSM. Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : nécessité d'une mobilisation déterminée et durable, novembre 2016.
53. Ravat, F., Jault, P., and Gabard, J. (2015). Bactériophages et phagothérapie: utilisation de virus naturels pour traiter les infections bactériennes. *Ann Burns Fire Disasters* 28, 13–20.
54. Loc-Carrillo, C., and Abedon, S.T. (2011). Pros and cons of phage therapy. *Bacteriophage* 1, 111–114.
55. Gupta, R., and Prasad, Y. (2011). Efficacy of Polyvalent Bacteriophage P-27/HP to Control Multidrug Resistant *Staphylococcus aureus* Associated with Human Infections. *Current Microbiology* 62, 255–260.
56. Sulakvelidze, A., Alavidze, Z., and Morris, J.G. (2001). Bacteriophage Therapy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 45, 649–659.
57. Kramberger, P., Honour, R.C., Herman, R.E., Smrekar, F., and Peterka, M. (2010). Purification of the *Staphylococcus aureus* bacteriophages VDX-10 on methacrylate monoliths. *Journal of Virological Methods* 166, 60–64.
58. Golec, P., Dąbrowski, K., Hejnowicz, M.S., Gozdek, A., Łoś, J.M., Węgrzyn, G., Łobočka, M.B., and Łoś, M. (2011). A reliable method for storage of tailed phages. *Journal of Microbiological Methods* 84, 486–489.
59. Fischetti, V.A. (2010). Bacteriophage endolysins: A novel anti-infective to control Gram-positive pathogens. *International Journal of Medical Microbiology* 300, 357–362.
60. Rashel, M., Uchiyama, J., Ujihara, T., Uehara, Y., Kuramoto, S., Sugihara, S., Yagyu, K., Muraoka, A., Sugai, M., Hiramatsu, K., et al. (2007). Efficient Elimination of Multidrug-Resistant *Staphylococcus aureus* by Cloned Lysin Derived from Bacteriophage ϕ MR11. *The Journal of Infectious Diseases* 196, 1237–1247.
61. Loeffler, J.M. (2001). Rapid Killing of *Streptococcus pneumoniae* with a Bacteriophage Cell Wall Hydrolase. *Science* 294, 2170–2172.

62. Totté, J.E.E., van Doorn, M.B., and Pasmans, S.G.M.A. (2017). Successful Treatment of Chronic *Staphylococcus aureus*-Related Dermatoses with the Topical Endolysin Staphfect SA.100: A Report of 3 Cases. *Case Reports in Dermatology* 19–25.
63. Viertel, T.M., Ritter, K., and Horz, H.-P. (2014). Viruses versus bacteria--novel approaches to phage therapy as a tool against multidrug-resistant pathogens. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 69, 2326–2336.
64. Shlezinger, M., Khalifa, L., Hour-Haddad, Y., Copenhagen-Glazer, S., Resch, G., Que, Y.-A., Beyth, S., Dorfman, E., Hazan, R., and Beyth, N. (2017). Phage Therapy: A New Horizon in the Antibacterial Treatment of Oral Pathogens. *Current Topics in Medicinal Chemistry* 17, 1199–1211.
65. Khalifa, L., Shlezinger, M., Beyth, S., Hour-Haddad, Y., Copenhagen-Glazer, S., Beyth, N., and Hazan, R. (2016). Phage therapy against *Enterococcus faecalis* in dental root canals. *Journal of Oral Microbiology* 8, 32157.
66. Giuca, M., Pasini, M., Tecco, S., Giuca, G., and Marzo, G. (2014). Levels of salivary immunoglobulins and periodontal evaluation in smoking patients. *BMC Immunology* 15, 5.
67. Shilpashree, H., and Sarapur, S. (2012). Evaluation of salivary immunoglobulin A levels in tobacco smokers and patients with recurrent aphthous ulcers. *Journal of Natural Science, Biology and Medicine* 3, 177.
68. Graham, B.S., and Ambrosino, D.M. (2015). History of passive antibody administration for prevention and treatment of infectious diseases: Current Opinion in HIV and AIDS 10, 129–134.
69. Tiller, T., Meffre, E., Yurasov, S., Tsuiji, M., Nussenzweig, M.C., and Wardemann, H. (2008). Efficient generation of monoclonal antibodies from single human B cells by single cell RT-PCR and expression vector cloning. *Journal of Immunological Methods* 329, 112–124.
70. Opal, S.M. (2016). Non-antibiotic treatments for bacterial diseases in an era of progressive antibiotic resistance. *Critical Care* 20.

71. Cross, A.S. (2014). Anti-endotoxin vaccines: Back to the future. *Virulence* 5, 219–225.
72. Que, Y.-A., Lazar, H., Wolff, M., François, B., Laterre, P.-F., Mercier, E., Garbino, J., Pagani, J.-L., Revelly, J.-P., Mus, E., et al. (2014). Assessment of panobacumab as adjunctive immunotherapy for the treatment of nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 33, 1861–1867.
73. DiGiandomenico, A., Warrener, P., Hamilton, M., Guillard, S., Ravn, P., Minter, R., Camara, M.M., Venkatraman, V., MacGill, R.S., Lin, J., et al. (2012). Identification of broadly protective human antibodies to *Pseudomonas aeruginosa* exopolysaccharide Psl by phenotypic screening. *The Journal of Experimental Medicine* 209, 1273–1287.
74. Wang, Q., Chen, Y., Cvitkovic, R., Pennini, M.E., Chang, C. shun, Pelletier, M., Bonnell, J., Koksai, A.C., Wu, H., Dall’Acqua, W.F., et al. (2017). Anti-MrkA Monoclonal Antibodies Reveal Distinct Structural and Antigenic Features of MrkA. *PLOS ONE* 12, e0170529.
75. Varshney, A.K., Wang, X., Scharff, M.D., MacIntyre, J., Zollner, R.S., Kovalenko, O.V., Martinez, L.R., Byrne, F.R., and Fries, B.C. (2013). Staphylococcal Enterotoxin B–Specific Monoclonal Antibody 20B1 Successfully Treats Diverse *Staphylococcus aureus* Infections. *The Journal of Infectious Diseases* 208, 2058–2066.
76. Ma, J.-C., and Lehner, T. (1990). Prevention of colonization of *Streptococcus mutans* by topical application of monoclonal antibodies in human subjects. *Archives of Oral Biology* 35, S115–S122.
77. Ma, J.K., Smith, R., and Lehner, T. (1987). Use of monoclonal antibodies in local passive immunization to prevent colonization of human teeth by *Streptococcus mutans*. *Infect. Immun.* 55, 1274–1278.
78. Manache, L., Dulieu, C., and Boussif, O. (2009). Anticorps thérapeutiques: Importance de la galénique pour l’efficacité et la sécurité. *Médecine/Sciences* 25, 1063–1069.

79. DiGiandomenico, A., Keller, A.E., Gao, C., Rainey, G.J., Warrener, P., Camara, M.M., Bonnell, J., Fleming, R., Bezabeh, B., Dimasi, N., et al. (2014). A multifunctional bispecific antibody protects against *Pseudomonas aeruginosa*. *Science Translational Medicine* 6, 262ra155-262ra155.
80. Marchesi, Vanja & Francišković, Ivica & Bastiančić, Luka & Rukavina, Tomislav. (2010). Combined effect of monoclonal antilipopolysaccharide antibody and ceftazidime in intranasal mice model of *Klebsiella pneumoniae* infection. *Periodicum Biologorum*. 112.
81. Erspamer, V., Erspamer, G.F., and Cei, J.M. (1986). Active peptides in the skins of two hundred and thirty American amphibian species. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Comparative Pharmacology* 85, 125–137.
82. Zhang, L., and Gallo, R.L. (2016). Antimicrobial peptides. *Current Biology* 26, R14–R19.
83. Levy, O. (2004). Antimicrobial proteins and peptides: anti-infective molecules of mammalian leukocytes. *Journal of Leukocyte Biology* 76, 909–925.
84. Hilchie, A.L., Wuerth, K., and Hancock, R.E.W. (2013). Immune modulation by multifaceted cationic host defense (antimicrobial) peptides. *Nature Chemical Biology* 9, 761–768.
85. Bals, R. (2000). Epithelial antimicrobial peptides in host defense against infection. *Respiratory Research* 1.
86. Dale, B.A., Tao, R., Kimball, J.R., and Jurevic, R.J. (2006). Oral Antimicrobial Peptides and Biological Control of Caries. *BMC Oral Health* 6, S13.
87. Helle, K.B. (2010). Regulatory peptides from chromogranin A and secretogranin II: Putative modulators of cells and tissues involved in inflammatory conditions. *Regulatory Peptides* 165, 45–51.
88. Hironaka, M., Ansai, T., Soh, I., Ishisaka, A., Awano, S., Yoshida, A., Hamasaki, T., Sonoki, K., Takata, Y., and Takehara, T. (2008). Association between salivary levels of chromogranin A and periodontitis in older Japanese. *Biomed. Res.* 29, 125–

130.

89. Zhang, D., Shooshtarizadeh, P., Laventie, B.-J., Colin, D.A., Chich, J.-F., Vidic, J., de Barry, J., Chasserot-Golaz, S., Delalande, F., Van Dorsselaer, A., et al. (2009). Two Chromogranin A-Derived Peptides Induce Calcium Entry in Human Neutrophils by Calmodulin-Regulated Calcium Independent Phospholipase A2. *PLoS ONE* 4, e4501.

90. Brekke, J.F., Osol, G.J., and Helle, K.B. (2002). N-terminal chromogranin-derived peptides as dilators of bovine coronary resistance arteries. *Regul. Pept.* 105, 93–100.

91. Aslam, R., Marban, C., Corazzol, C., Jehl, F., Delalande, F., Van Dorsselaer, A., Prévost, G., Haïkel, Y., Taddei, C., Schneider, F., et al. (2013). Cateslytin, a Chromogranin A Derived Peptide Is Active against *Staphylococcus aureus* and Resistant to Degradation by Its Proteases. *PLoS ONE* 8, e68993.

92. Briolat, J., Wu, S.D., Mahata, S.K., Gonthier, B., Bagnard, D., Chasserot-Golaz, S., Helle, K.B., Aunis, D., and Metz-Boutigue, M.H. (2005). New antimicrobial activity for the catecholamine release-inhibitory peptide from chromogranin A. *CMLS Cellular and Molecular Life Sciences* 62, 377–385.

93. Zaet, A., Dartevelle, P., Daouad, F., Ehlinger, C., Quilès, F., Francius, G., Boehler, C., Bergthold, C., Frisch, B., Prévost, G., et al. (2017). D-Cateslytin, a new antimicrobial peptide with therapeutic potential. *Scientific Reports* 7.

94. Marr, A., Gooderham, W., and Hancock, R. (2006). Antibacterial peptides for therapeutic use: obstacles and realistic outlook. *Current Opinion in Pharmacology* 6, 468–472.

95. Mahlapuu, M., Håkansson, J., Ringstad, L., and Björn, C. (2016). Antimicrobial Peptides: An Emerging Category of Therapeutic Agents. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 6.

96. Dar-Odeh, N.S., Abu-Hammad, O.A., Al-Omiri, M.K., Khraisat, A.S., and Shehabi, A.A. (2010). Antibiotic prescribing practices by dentists: a review. *Ther Clin Risk Manag* 6, 301–306.

97. Jabra-Rizk, M.A., Falkler, W.A., and Meiller, T.F. (2004). Fungal Biofilms and Drug Resistance. *Emerging Infectious Diseases* 10, 14–19.
98. Williams, D., and Lewis, M. (2011). Pathogenesis and treatment of oral candidosis. *Journal of Oral Microbiology* 3, 5771.
99. Dartevelle, P., Ehlinger, C., Zaet, A., Boehler, C., Rabineau, M., Westermann, B., Strub, J.-M., Cianferani, S., Haïkel, Y., Metz-Boutigue, M.-H., et al. (2018). D-Cateslytin: a new antifungal agent for the treatment of oral *Candida albicans* associated infections. *Scientific Reports* 8.

BOEHLER (Christian) – Les antibiotiques en chirurgie et médecine bucco-dentaires : résistance bactérienne et recherche d’alternatives thérapeutiques.
(Thèse : 3^{ème} cycle Sci. odontol. : Strasbourg : 2018 ; N°42)
N°43.22.18.42

Résumé :

Les antibiotiques constituent une part importante de l’arsenal thérapeutique à disposition pour prévenir et traiter les pathologies en médecine et chirurgie bucco-dentaires. Toutefois leur usage répété voire leur mésusage ont conduit à l’apparition progressive de résistances développées en réponse aux traitements par les bactéries pathogènes ciblées. Ces bactéries résistantes peuvent ne plus être sensibles aux traitements antibiotiques conventionnels et sont responsables de maladies nosocomiales, de l’accroissement des durées de traitement nécessaires à la guérison des patients voire de leur décès. Il en découle un véritable problème de santé publique auquel doivent faire face les personnels soignants et de recherche. Ces derniers sont donc amenés à tenter de trouver des alternatives aux antibiotiques afin de pouvoir continuer à soigner la population de manière efficace. Cette thèse se propose de dresser un état des lieux du développement des résistances aux antibiotiques et de présenter des alternatives possibles à ces derniers dans le domaine de l’odontologie.

Rubrique de classement : Analyse bibliographique

Mots Clés : Antibiotiques, résistance, bactéries, alternatives, peptides.

Me SH : Antibiotics, resistance, bacteria, alternatives, peptides.

Jury :

Président : Professeur HAIKEL Youssef

Assesseurs : Professeur CLAUSS François

Docteur FIORETTI Florence

Docteur JUNG Sophie

Membre invité : Docteur METZ-BOUTIGUE Marie-Hélène

Coordonnées de l’auteur :

Adresse postale :

C. BOEHLER

4 rue de Dornach

67100 STRASBOURG

Adresse de messagerie : christian.boehler@etu.unistra.fr

STRASBOURG	BOEHLER C.	LES ANTIBIOTIQUES EN CHIRURGIE ET MEDECINE BUCCO-DENTAIRES : RESISTANCE BACTERIENNE ET RECHERCHE D'ALTERNATIVES	2018
------------	------------	--	------