



HAL
open science

Les antimicrobiens dans le traitement parodontal: intérêts et limites - prise en compte des mécanismes de résistance bactérienne

Maxime Gatelier

► To cite this version:

Maxime Gatelier. Les antimicrobiens dans le traitement parodontal: intérêts et limites - prise en compte des mécanismes de résistance bactérienne. Sciences du Vivant [q-bio]. 2015. hal-01733307

HAL Id: hal-01733307

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733307v1>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

ACADEMIE DE NANCY – METZ

UNIVERSITE DE LORRAINE

FACULTE D'ODONTOLOGIE

Année 2015

N° 8076

THESE

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN CHIRURGIE DENTAIRE**

Par

Maxime GATELIER

Né le 25 Décembre 1989 à Verdun (Meuse)

**LES ANTIMICROBIENS DANS LE TRAITEMENT PARODONTAL:
INTERETS ET LIMITES - PRISE EN COMPTE DES MECANISMES DE
RESISTANCE BACTERIENNE**

Présentée et soutenue publiquement le 3 Décembre 2015

Membres du jury :

Pr. C.STRAZIELLE

Professeur des Universités

Présidente

Dr. C.BISSON

Maître de conférences

Juge

Dr. J.GUILLET-THIBAUT

Maître de conférences

Juge

Dr. K.YASUKAWA

Maître de conférences

Juge

Dr. M.JANIAN

Docteur en Chirurgie-Dentaire

Juge

Président : Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen : Professeur Jean-Marc MARTRETTE

Vice-Doyens : Pr Pascal AMBROSINI — Dr Céline CLEMENT

Membres Honoraires : Dr L. BABEL – Pr. S. DURIVAUX – Pr A. FONTAINE – Pr G. JACQUART – Pr D. ROZENCWEIG - Pr M. VIVIER – Pr ARTIS -

Doyen Honoraire : Pr J. VADOT, Pr J.P. LOUIS

Professeur Emérite : Pr J.P. LOUIS

Maître de conférences CUM MERITO : Dr C. ARCHIEN

Sous-section 56-01 Odontologie pédiatrique	Mme M. Mlle Mlle Mlle	<u>DROZ Dominique (Desprez)</u> PREVOST Jacques HERNANDEZ Magali JAGER Stéphanie LAUVRAY Alice	Maître de Conférences* Maître de Conférences Assistante* Assistante* Assistante
Sous-section 56-02 Orthopédie Dento-Faciale	Mme M. Mlle Mlle	<u>FILLEUL Marie Pierryle</u> EGLOFF Benoît BLAISE Claire LACHAUX Marion	Professeur des Universités* Maître de Conf. Associé Assistante Assistante
Sous-section 56-03 Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie légale	Mme M. Mme	<u>CLEMENT Céline</u> CAMELOT Frédéric LACZNY Emily	Maître de Conférences* Assistant* Assistante
Sous-section 57-01 Parodontologie	M. Mme M. M. Mlle Mlle	<u>AMBROSINI Pascal</u> BISSON Catherine PENAUD Jacques JOSEPH David BÖLÖNI Eszter PAOLI Nathalie	Professeur des Universités* Maître de Conférences* Maître de Conférences Maître de Conf. Associé Assistante Assistante*
Sous-section 57-02 Chirurgie Buccale, Pathologie et Thérapeutique Anesthésiologie et Réanimation	Mme M. Mlle M. Mlle M. Mlle M.	<u>GUILLET-THIBAUT Julie</u> BRAVETTI Pierre PHULPIN Bérengère VIENNET Daniel BALZARINI Charlotte DELAITRE Bruno KICHENBRAND Charlène MASCINO François	Maître de Conférences* Maître de Conférences Maître de Conférences* Maître de Conférences Assistante Assistant Assistante* Assistant
Sous-section 57-03 Sciences Biologiques (Biochimie, Immunologie, Histologie, Embryologie, génétique, Anatomie pathologique, Bactériologie, Pharmacologie)	M. M. M.	<u>YASUKAWA Kazutoyo</u> MARTRETTE Jean-Marc WESTPHAL Alain	Maître de Conférences* Professeur des Universités* Maître de Conférences*
Sous-section 58-01 Odontologie Conservatrice, Endodontie	M. M. M. M. M. Mlle M.	<u>ENGELS-DEUTSCH Marc</u> AMORY Christophe BALTHAZARD Rémy MORTIER Éric BON Gautier MUNARO Perrine VINCENT Marin	Maître de Conférences Maître de Conférences Maître de Conférences* Maître de Conférences Assistant Assistante Assistant*
Sous-section 58-02 Prothèse complète, Prothèse maxillo-faciale)	M. x M. Mlle M. M. Mlle Mme	<u>DE MARCH Pascal</u> xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx SCHOUVER Jacques CORNE Pascale LACZNY Sébastien MAGNIN Gilles SIMON Doriane VAILLANT Anne-Sophie	Maître de Conférences Maître de Conférences* Maître de Conférences Assistante* Assistant Assistant Assistante Assistante*
Sous-section 58-03 Sciences Anatomiques et Physiologiques Occlusodontiques, Biomatériaux, Biophysique, Radiologie	Mlle M. Mme M. M.	<u>STRAZIELLE Catherine</u> RAPIN Christophe (Sect. 33) MOBY Vanessa (Stutzmann) SALOMON Jean-Pierre HARLE Guillaume	Professeur des Universités* Professeur des Universités* Maître de Conférences* Maître de Conférences Assistant Associé

Par délibération en date du 11 décembre 1972, la Faculté de Chirurgie Dentaire a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'attend leur donner aucune approbation ni improbation.

REMERCIEMENTS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Madame le Professeur Catherine STRAZIELLE

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur en Neurosciences

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Responsable de la sous-section : Sciences Anatomiques et
Physiologiques, Occlusodontiques, Biomatériaux, Biophysiques,
Radiologie.

*Nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de présider le jury
de notre thèse.*

*Nous vous remercions pour vos qualités pédagogiques et humaines que nous avons pu
apprécier durant toutes nos années d'études.*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre vive reconnaissance et de notre profond
respect.*

A NOTRE JUGE ET DIRECTRICE DE THESE

Madame le Docteur Catherine BISSON

Docteur en Chirurgie dentaire

Docteur de l'université de Lorraine

Maître de conférence des Universités – Praticien Hospitalier

Sous-section : Parodontologie

Vous nous avez fait l'honneur de diriger ce travail et de nous guider avec intérêt et attention tout au long de son élaboration.

Vos conseils et votre disponibilité nous ont permis de mener à bien sa réalisation.

Nous avons su apprécier tout au long de notre cursus universitaire la qualité de vos enseignements théoriques et cliniques des plus enrichissants.

Veillez trouver dans cette thèse l'expression de nos remerciements les plus sincères et de notre profonde reconnaissance.

A NOTRE JUGE

Madame le Docteur GUILLET-THIBAUT

Docteur en Chirurgie Dentaire

Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier

Ancien Interne

Ancien Assistant Hospitalo-universitaire

Vous nous faites l'honneur de siéger parmi notre jury de thèse.

Nous garderons en mémoire votre disponibilité ainsi que votre sympathie lors des stages hospitaliers.

Nous vous prions de trouver dans ce travail toute l'expression de notre gratitude.

A NOTRE JUGE

Monsieur le Docteur Kazutoyo YASUKAWA

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur en Sciences Odontologiques

Maître de Conférences des Universités

Responsable de la sous-section Sciences biologiques (Biochimie, Immunologie, Histologie, Embryologie, Génétique, Anatomie pathologique, Bactériologie, Pharmacologie)

Vous nous faites l'honneur de siéger parmi notre jury de thèse.

Nous sommes très sensibles à l'attention que vous avez bien voulu porter à ce travail.

Soyez assuré de notre profond respect et de notre vive reconnaissance.

A NOTRE JUGE

Monsieur le Docteur Marc Janian

Docteur en Chirurgie Dentaire

Praticien hospitalier au Centre Hospitalier de Verdun – Saint-Mihiel

Diplômé d'études et de recherches en Sciences Odontologiques (Biologie Buccale Option Biomatériaux)

Ancien Assistant Hospitalo-universitaire des Centres de Soins,

d'Enseignement et de Recherche Dentaires Sous section 58-01

(Odontologie Conservatrice) à l'Hôtel-Dieu de Paris – Université Denis Diderot

Nous apprécions l'honneur que vous nous faites en participant à notre jury de thèse.

Merci pour l'intérêt que vous avez bien voulu porter à notre travail, ainsi que pour vos compétences cliniques et théoriques que vous nous avez faites partager durant le stage hospitalier.

Veillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de notre vive gratitude.

A mes parents,

Pour m'avoir toujours soutenu dans tout ce que j'ai entrepris : je ne pourrai jamais vous remercier assez. Sans vous, rien n'aurait été possible.

A mes grands-parents, à Evelyne,

Pour avoir toujours cru en moi, j'espère être à la hauteur de tout ce que vous avez pu m'apporter.

A mes sœurs,

Pour tout ce que vous faites pour moi. Je suis fier de vous, restez comme vous êtes.

A mes oncles, tantes, cousins et cousines,

Pour votre soutien et votre bienveillance. Une pensée également pour Lydia, partie bien trop tôt.

A Valentine,

Pour notre soutien mutuel dans les bons comme dans les mauvais moments : je n'oublierai pas. Je te souhaite tout le bonheur et la réussite que tu mérites.

A Apolline, Laura, Clémence, Cédric, Thibaud, Armand, Olivier,

Pour toutes nos péripéties, nos fous rires en amphi, nos soirées, mais aussi nos galères en clinique et nos périodes de doute... Pour tous ces moments vécus ensemble ces dernières années : je n'en retiendrai que le meilleur. Merci à « l'odonte » de nous avoir réunis. Que ces années ne soient que le départ d'une longue amitié.

A Jérôme, Marcellin, Sophie, Audrey, Arthur, Victor, Alexandra, Marie-Laure, Dorian, Geoffroy, Maeva, Airy, Anne, Jean-Luc, Véronique, Samuel, Cédric, Marie-Jo et Michel, Pascale

Pour tous les souvenirs et les moments intenses vécus pendant les campagnes : grâce à vous cela restera avant tout une belle aventure humaine.

A Jordan et Justin,

A Florent et Arnaud,

Au Dr. BRUNATO, à Mélanie et Brigitte,

Pour votre accueil en stage, vos encouragements, votre disponibilité et tous vos conseils qui me resteront toujours d'une aide précieuse.

Aux Dr. KASSEL, Dr. LARRORY, à Jessica, Jessie, Amélie et Fabienne,

Pour la confiance que vous m'accordez, votre patience et l'expérience acquise à vos côtés.

Aux Dr. DIOULO, Dr. GENIN, à Isabelle et Mickaël et à toute l'équipe du bloc-opératoire du Centre Hospitalier de Verdun,

Pour votre accueil et votre gentillesse pendant ces mois de stage.

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS	15
INTRODUCTION	16
1^{ERE} PARTIE : MALADIES PARODONTALES ET FACTEUR BACTERIEN	17
I. Les maladies parodontales	18
1. Epidémiologie et classification	19
2. Etiologie et facteurs de risque	23
i. Rôle des micro-organismes	23
(1) Bactéries	23
a. Biofilm dentaire	24
b. Tartre	28
(2) Virus	29
ii. Facteurs de risques intrinsèques	31
iii. Modifications endocriniennes	33
iv. Facteurs de risque externes et autres facteurs favorisants	36
3. Conséquences sur l'état de santé général	39
4. Diagnostic et moyens thérapeutiques	40
i. Diagnostic	40
ii. Plan de traitement	43
II. Le facteur bactérien	45
1. Bactérie : définition	45
2. Structure bactérienne	46
i. Appareil nucléaire	46
ii. Cytoplasme	47
iii. Membrane plasmique	48
iv. Paroi cellulaire	49
(1) Chez les bactéries à Gram positif	50
(2) Chez les bactéries à Gram négatif	51
v. Composants externes de la paroi cellulaire	52
(1) Capsule	52
(2) Glycocalyx	52
(3) Flagelles, fimbriae et pili sexuels	52
3. La flore bactérienne orale pathogène	54
i. Nature et critères de pathogénicité	54
ii. Facteurs de virulence des bactéries parodontopathogènes	58
(1) Facteurs favorisant la croissance et la colonisation bactérienne	58
(2) Facteurs favorisant l'évasion bactérienne des systèmes de défense de l'hôte	59
(3) Facteurs favorisant les mécanismes inflammatoires et de destruction tissulaire	61
(4) Rôle du biofilm	63

2^E PARTIE : LES ANTIMICROBIENS EN ODONTOLOGIE 65

I. Les antibiotiques.....	65
1. Généralités.....	65
i. Définition	65
ii. Données statistiques – évolution du taux de prescription en odontologie	65
iii. Classification en fonction de leur mode d'action.....	71
(1) Les inhibiteurs de la synthèse de la paroi bactérienne	72
(2) Les inhibiteurs de la synthèse protéique.....	73
(3) Les inhibiteurs de la synthèse d'acide nucléique	76
2. Critères de choix de prescription des molécules antibiotiques en odontologie.....	78
i. Spectres antibactériens.....	78
ii. Pharmacocinétique	82
iii. Recommandations de prescriptions – principes généraux	85
(1) Classification des patients en fonction du risque infectieux	86
(2) Antibiothérapie locale	86
(3) Antibiothérapie systémique prophylactique.....	87
(4) Antibiothérapie systémique curative	88
iv. Effets secondaires, interactions et contre-indications.....	89
II. Les antiseptiques	92
1. Généralités.....	92
i. Définition	92
ii. Mécanismes d'action	93
iii. Principes généraux de prescriptions	93
iv. Propriétés.....	95
2. Catégories d'antiseptiques employés en odontologie	96
i. Biguanides.....	97
ii. Dérivés halogénés	99
iii. Alcools.....	100
iv. Ammoniums quaternaires	101
v. Hexahydropyrimidines	101
vi. Phénols.....	102
vii. Agents oxydants non halogénés	103
viii. Antiseptiques d'origine végétale.....	104

3^E PARTIE : INTERETS ET LIMITES DES ANTIMICROBIENS DANS LE TRAITEMENT PARODONTAL 107

I. Intérêts des antimicrobiens dans le traitement parodontal	107
1. Intérêts thérapeutiques : données épidémiologiques, indications et justifications des prescriptions	107
i. Antiseptiques	107
(1) Chlorhexidine	108
a. Bains de bouches.....	108
b. Administrations sous-gingivales	109
(2) Dérivés iodés	109
a. Bains de bouches.....	109
b. Administrations sous-gingivales	110
(3) Autres antiseptiques	112

(4) Recommandations	113
ii. Antibiotiques.....	113
(1) Voie topique	114
(2) Voie systémique	115
II. Facteurs limitant l'action des antimicrobiens.....	119
1. Les limites propres aux antimicrobiens	119
i. Antiseptiques	119
ii. Antibiotiques.....	120
2. Le biofilm dentaire.....	121
3. Les résistances bactériennes	125
i. Définition	125
ii. Données épidémiologiques.....	126
iii. Facteurs favorisant l'apparition de résistances	130
iv. Mécanismes de résistances bactériennes.....	132
(1) Support génétique des résistances	132
(2) Résistance naturelle : facteurs intrinsèques aux bactéries	134
(3) Résistance acquise	136
a. Inactivation de la molécule antimicrobienne	137
b. Blocage de la molécule antimicrobienne	139
c. Rejet de la molécule antimicrobienne par les pompes à efflux	140
d. Modification de la cible bactérienne de l'antimicrobien.....	142
v. Conclusion.....	145
III. Alternatives aux antimicrobiens.....	147
1. Probiotiques.....	147
2. Thérapie photodynamique	148
3. Anti-inflammatoires non stéroïdiens	151
4. Autres molécules antibiotiques	151
5. Substances dites « anti-biofilm ».....	152
i. Inhibition de la détection du <i>quorum</i>	152
ii. Substances anti-biofilm.....	153
CONCLUSION.....	155
LISTE DES FIGURES	156
LISTE DES TABLEAUX.....	159
BIBLIOGRAPHIE	162

LISTE DES ABREVIATIONS

- PEA : Pellicule Exogène Acquise
- MEC : Matrice Extra-Cellulaire
- IMC : Indice de Masse Corporelle
- GUN : Gingivite Ulcéro-Nécrotique
- PUN : Parodontite Ulcéro-Nécrotique
- NAG : N-Acétylglucosamine
- NAM: N-AcétylMuramique
- PLP : Protéines Liant les Pénicillines
- ADN : Acide DésoxyriboNucléique
- ARN: Acide Ribonucléique
- ATP: Adénosine TriPhosphate
- LPS: Lipopolysaccharide
- PNN : PolyNucléaire Neutrophile
- pH : Potentiel Hydrogène
- DDJ : Dose Définie Journalière
- MLS: Macrolides – Lincosamides – Streptogramines
- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- CMI: Concentration Minimale Inhibitrice
- CMB: Concentration Minimale Bactéricide
- MMP: MétalloProtéases de la Matrice
- MUI : Millions d'Unités Internationales
- PVI : PolyVidone Iodée
- CSV : Composés Sulfurés Volatils
- MDR : Multi Drugs Resistance
- PDT : Thérapie PhotoDynamique
- QS : Quorum sensing (détection du quorum)
- AI : Auto-Inducteurs
- AHL : Acyl-Homosérine Lactone
- CSP : Competence-Stimulating Peptide
- EDTA : Éthylène Diamine Tétra-Acétique

INTRODUCTION

Les maladies parodontales sont des pathologies infectieuses se manifestant par une atteinte des tissus de soutien de la dent. Les bactéries impliquées induisent des conséquences locales pouvant aboutir à la perte de l'organe dentaire. Elles induisent aussi des conséquences à distance en jouant un rôle dans l'étiopathogénie de certaines maladies systémiques (maladies cardiovasculaires, diabète...). Le contexte infectieux des parodontopathies nécessite parfois d'adjoindre aux thérapies locales un traitement antimicrobien.

Après un bref rappel sur les maladies parodontales et leurs facteurs de risques, l'arsenal antimicrobien à disposition des praticiens pour lutter contre ces agents bactériens pathogènes sera développé (description des molécules, mécanismes d'action, modalités d'administration, propriétés pharmacologiques).

Dans une dernière partie nous déterminerons leurs intérêts dans la thérapeutique parodontale (situations cliniques, intégration dans le plan de traitement) mais aussi leurs limites. Outre des effets secondaires et des contre-indications, ces substances peuvent également présenter une action antimicrobienne limitée. Le développement de résistances bactériennes, liées notamment à une organisation en biofilm (expression d'un potentiel pathogénique bactérien accru), explique ce phénomène. Nous définirons ces résistances innées ou acquises en insistant sur leurs mécanismes. Enfin, nous envisagerons quelles sont les alternatives thérapeutiques, actuelles ou à venir, à disposition des praticiens pour contourner ces limites et traiter plus efficacement les maladies parodontales.

1^{ère} partie : Maladies parodontales et facteur bactérien

Le parodonte a pour principal rôle de maintenir les dents aux maxillaires. Il regroupe l'ensemble des structures tissulaires qui entourent la dent (Bercy et Tenenbaum 1996; Le Belleguy 2003; Wolf et al. 2005; Charon 2010):

- La gencive. C'est un tissu épithélio-conjonctif qui recouvre l'os alvéolaire. Elle s'attache au collet de la dent ;
- Le ciment. C'est un tissu conjonctif minéralisé. Il entoure la racine en recouvrant la dentine radulaire ;
- L'os alvéolaire. C'est un tissu conjonctif minéralisé. Il forme l'alvéole dentaire qui contient la dent. Sa partie interne (ou corticale interne) permet l'ancrage des fibres du desmodonte.
- Le desmodonte (ou ligament alvéolo-dentaire). C'est un tissu d'origine ectomésenchymateuse. Il est composé de fibres de collagène qui s'attachent d'une part à l'os alvéolaire et d'autre part à la racine (insertion dans le ciment) ;

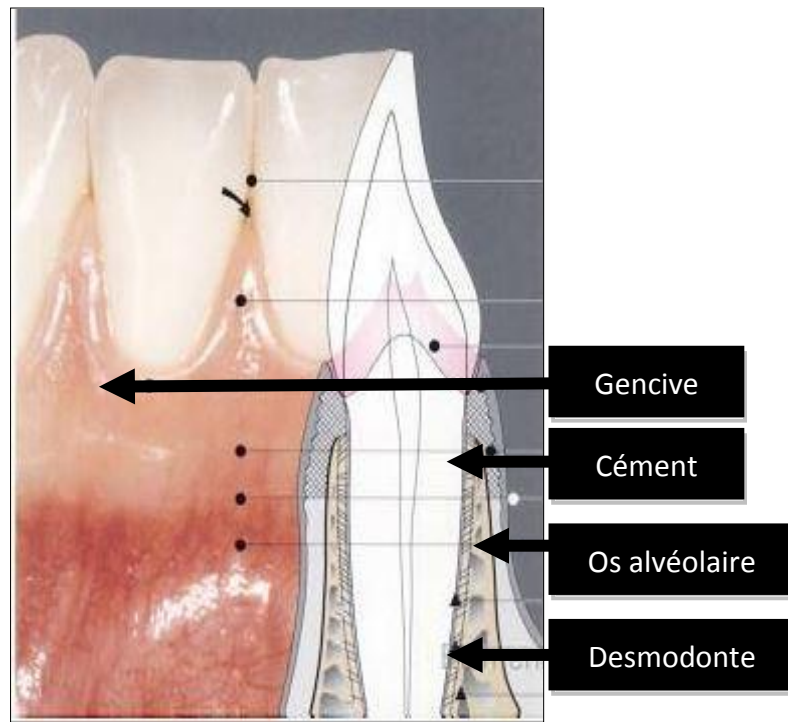


Figure 1 : Représentation schématique du parodonte et de ses structures (Wolf et al, 2005)

I. Les maladies parodontales

Les maladies parodontales (ou parodontopathies) sont définies comme des maladies infectieuses multifactorielles dues à un déséquilibre de l'écosystème buccal. Elles comprennent deux catégories : les gingivites et les parodontites (Bercy et Tenenbaum 1996; ANAES 2002; Houle et Grenier 2003; Le Belleguy 2003; Charon 2010).

- La gingivite est marquée par une inflammation limitée au parodonte superficiel (épithélium et tissu conjonctif gingival) sans perte d'attache épithéliale ni perte osseuse. Elle peut évoluer vers la parodontite même si cela n'a pas un caractère systématique.
- La parodontite est marquée par une inflammation du parodonte superficiel, une destruction irréversible du parodonte profond (os alvéolaire, desmodonte, cément) avec migration apicale de l'attache épithéliale et des pertes osseuses : il y a formation de poches parodontales.

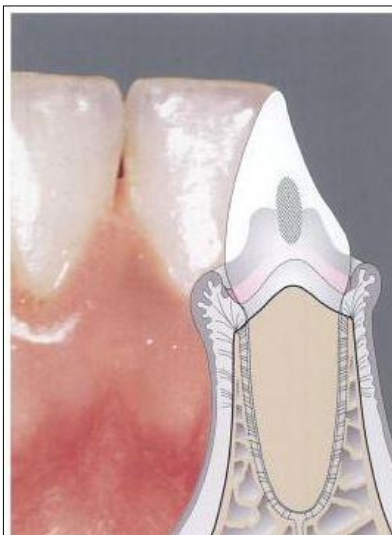


Figure 2 : Représentation schématique des tissus parodontaux au cours d'une gingivite (Wolf et al, 2005)

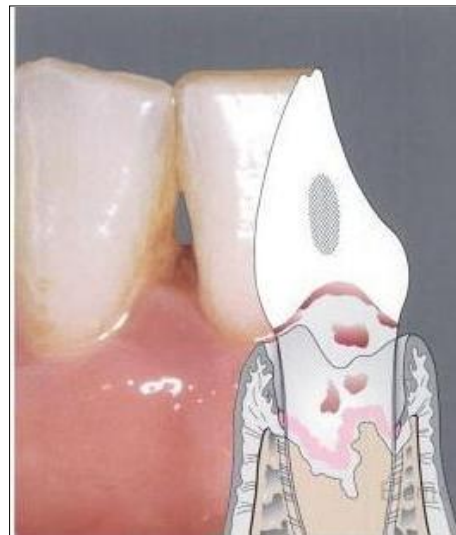


Figure 3 : Représentation schématique des tissus parodontaux au cours d'une parodontite (Wolf et al, 2005)

1. Epidémiologie et classification

L'épidémiologie consiste en la compréhension d'une maladie en fournissant des renseignements sur sa progression. Elle étudie aussi sa distribution, sa dynamique mais aussi les facteurs de risques et les déterminants pouvant jouer un rôle dans son développement. On définit les termes de « prévalence » comme le nombre d'individus qui présentent les symptômes de la maladie dans une population à un moment donné ; et « incidence » comme le nombre de lésions ou états nouveaux apparus dans un groupe d'individus ou une population pendant une période déterminée (l'incidence renseigne sur la progression de la maladie) (Bercy et Tenenbaum 1996).

Afin d'étudier l'épidémiologie des maladies parodontales, plusieurs indices sont fréquemment employés comme :

- l'indice d'hygiène bucco dentaire : il quantifie le biofilm sur les dents ;
- l'indice d'inflammation gingivale ;
- l'indice de sévérité de l'atteinte parodontale (profondeur de poche parodontale et niveau d'attache) ;
- l'indice déterminant les besoins en traitements (Community Periodontal Index of Treatments of Needs - CPITN).

La prévalence et l'incidence de la maladie parodontale sont liées à des déterminants intrinsèques non modifiables (sexe, âge...) et à des facteurs de risques extrinsèques modifiables (tabac, l'hygiène...).

Le tableau 1 rassemble des études épidémiologiques prenant en compte la sévérité de l'atteinte parodontale chez différentes populations.

Auteur/année de publication	Type de parodontopathie	Prévalence	Population/pays d'étude
ANAES, 2002	Gingivite	80%	Adultes/Union européenne
	Perte d'attache >4mm	10% à 69%	Population générale/Union européenne
	Parodontite avec profondeur de poche=6 mm	1,6%	Population générale/France
	Parodontite avec profondeur de poche=6 mm	40,1%	Population générale/ancienne Allemagne de l'Est
	Gingivite	50%	Adolescents de 15 ans/Union européenne
	Perte d'attache et/ou osseuse	1% à 9%	Enfants de 5 à 16 ans/Union européenne
PAOLANTONIO, 2000	Perte d'attache jonction amélo-cémentaire/crête alvéolaire >2mm	2,56%	Enfants de 6 à 14 ans/Italie
HAUBEK, 2001	Perte d'attache >3mm	15%	Adolescents de 14 à 19 ans/Maroc
GOMEZ-RESTREPO, 2008	Perte d'attache >3mm	16%	Adolescents de 14 à 17 ans/Colombie
BOURGEOIS, 2007	Perte d'attache >4mm	51,47%	Adultes masculins de 35 à 64 ans/France
	Perte d'attache >4mm	42,18%	Adultes féminins de 35 à 64 ans/France
	Perte d'attache >5mm	8,92%	Adultes de 35 à 39 ans/France
	Perte d'attache >5mm	28,61%	Adultes de 60 à 64 ans/France

Tableau 1 : Données épidémiologiques concernant les parodontopathies (Albandar et Tinoco 2002; ANAES 2002; Bourgeois et al. 2007; Botero et al. 2015).

Ces études épidémiologiques montrent que les maladies parodontales sont des pathologies très fréquentes dans les pays de l'Union Européenne mais avec une moindre prévalence que dans certains pays d'Afrique du Nord ou d'Amérique du sud. Elles touchent

toutes les catégories de la population quels que soient l'âge ou le sexe. On note que les femmes sont moins touchées que les hommes et qu'il existe une augmentation de la prévalence des parodontopathies avec l'âge.

Les parodontopathies interviennent pour 30 à 40 % dans les causes d'extraction dentaire (Taille 2009). Elles affectent en général uniquement une minorité de la population et dans ce cas sur un ou deux sextants seulement (ANAES 2002).

La classification des maladies parodontales fait aujourd'hui l'objet d'un consensus entre l'Académie Américaine de Parodontologie (AAP) et la Fédération Européenne de Parodontologie (EFP). Elle est également reconnue par l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé en France (ANAES). Elle distingue les gingivites causées par le biofilm de celles présentant une autre étiologie. Une distinction est également faite entre les parodontites chroniques, agressives, d'origine systémique, ulcéronécrosantes, celles responsables de la formation d'abcès parodontaux, associées à des lésions endodontiques ou liées à des anomalies soit acquises soit congénitales. Elle est présentée ci-après dans la Figure 4.

MALADIES GINGIVALES

Maladie gingivale induite par la plaque

Gingivite associée avec la plaque uniquement

- sans facteurs locaux
- avec facteurs locaux (voir VIII A)

Maladie gingivale associée à des facteurs systémiques

- Associée à des modifications endocriniennes
 - Gingivite de la puberté
 - Gingivite associée aux cycles menstruels
 - Gingivite au cours de la grossesse, gingivite et granulome pyogénique
 - Gingivite et diabète sucré

Maladie gingivale et médicaments

- Hypertrophie gingivale induite par les médicaments
- Gingivite aggravée par les médicaments: contraceptifs oraux et gingivite, autres médicaments

Gingivites et malnutritions

- Gingivite et carence en acide ascorbique
- Autres

Lésion gingivale non induite par la plaque

Pathologie gingivale liée à une bactérie spécifique : Neisseria gonorrhoea, Treponema pallidum, Streptococcus

Maladie gingivale d'origine virale

- Infections à herpes virus, gingivostomatite lors de la primo-infection à herpes virus, herpes buccal récidivant, varicelle-zona
- Autres

Maladie gingivale d'origine fongique

- Infection à candida : candidose gingivale généralisée
- Erythème gingival linéaire
- Histoplasmose
- Autres

Lésions gingivales d'origine génétique

- Gingivites au cours des fibromatoses
- Autres

Gingivites au cours de manifestations générales

- Atteintes cutanéomuqueuses
 - Lichen plan
 - Pemphigoïde
 - Pemphigus vulgaire
 - Erythème polymorphe
 - Lupus érythémateux
 - Induites par des médicaments
 - Autres
- Réactions allergiques
 - Aux matériaux d'obturations dentaires : mercure, nickel, acrylique et autres
 - Réactions allergiques attribuées à : pâtes dentifrices, bain de bouche, additif contenu dans les chewing-gums, additifs présents dans les aliments
 - Autres

Lésions traumatiques (factices, iatrogènes, accidentelles) : chimique, physique, thermique

Réactions auto-immunes

Non spécifiques

MALADIES PARODONTALES

PARODONTITES CHRONIQUES

Localisées

Généralisées

PARODONTITES AGRESSIVES

Localisées

Généralisées

PARODONTITES MANIFESTATIONS D'UNE MALADIE GENERALE

Associées à une hémopathie : neutropénie acquise, leucémie, autres

Associées à une anomalie génétique

Neutropénie familiale cyclique

Syndrome de Down

Syndrome de déficience d'adhésion des leucocytes

Syndrome de Papillon-Lefèvre

Syndrome de Chediak-Higashi

Histiocytose

Maladie de stockage du glycogène

Agranulocytose de l'enfant

Syndrome de Cohen

Syndrome de Ehlers-Danlos (types IV et VIII)

Hypophosphatasie

Autres

Non spécifiées

PARODONTOPATHIES ULCERO-NECROTIQUES : gingivites ulcéro-nécrotiques (GUN), parodontites ulcéro-nécrotiques (PUN)

ABCES PARODONTAL : abcès gingival, abcès parodontal, abcès péri-coronaire

PARODONTITE ASSOCIEE A UNE PATHOLOGIE ENDODONTIQUE : lésions combinées endo-parodontales

ANOMALIES BUCCO-DENTAIRES ACQUISES OU CONGENTALES EN RAPPORT AVEC LES MALADIES PARODONTALES

Facteurs locaux liés à la dent prédisposant aux gingivites ou aux parodontites induites par la plaque : facteur lié à l'anatomie de la dent, obturation et restauration dentaire, fractures des racines, résorptions cervicales et fissures du ciment

Malformation mucogingivale au voisinage des dents

Récessions gingivales au niveau des surfaces linguales ou vestibulaires interproximales

Défaut de la kératinisation de la gencive

Réduction de la profondeur du vestibule

Frein aberrant, anomalie de l'insertion musculaire

Excès de gencive : pseudo-poche, gencive marginale inconsistante, excès de gencive visible, hypertrophie gingivale

Anomalie de la coloration

Malformation mucogingivale et édentation

Déficit horizontal ou vertical de la crête alvéolaire

Déficit de kératinisation de la gencive

Hypertrophie gingivale

Frein aberrant, anomalie de l'insertion musculaire

Réduction de la profondeur du vestibule

Anomalie de la coloration

Traumatisme occlusal : occlusal primaire, secondaire

2. Etiologie et facteurs de risque

La maladie parodontale est une infection multifactorielle dont la composante bactérienne reste le facteur étiologique primaire. La prolifération bactérienne au sein des tissus parodontaux rompt l'équilibre hôte /bactéries. L'organisme répond alors à cette agression par une réponse immunitaire et inflammatoire. L'ensemble de ces réactions est modulé par des facteurs (systémiques, locaux, comportementaux ou génétiques) qui peuvent modifier l'expression de la maladie ou favoriser son apparition. Il existe une susceptibilité individuelle face à la maladie parodontale.

i. Rôle des micro-organismes

(1) Bactéries

Plusieurs arguments justifient le caractère infectieux d'origine et l'étiologie bactérienne des maladies parodontales (Mombelli 2003) :

- Des expérimentations chez l'animal ont montré qu'en l'absence de bactéries il n'y a pas d'apparition de gingivite ou de parodontite (Listgarten et Heneghan 1973).
- Une accumulation bactérienne à la surface des dents entraîne une inflammation gingivale tandis que son élimination provoque une disparition des signes cliniques (Theilade et al. 1966).
- A des dépôts massifs de bactéries correspond une zone pathologique en regard.
- Les traitements parodontaux ont pour objectif une réduction de la quantité de plaque dentaire et une modification de sa composition.
- Une hygiène dentaire méticuleuse est le facteur principal de succès à long terme des thérapeutiques engagées (Kornman et al. 1994).

a. Biofilm dentaire

Le mode de vie en biofilm est l'un des deux modes de vie existant pour les bactéries, l'autre étant la flottaison en milieu liquide, dite planctonique. La notion de biofilm n'est pas réservée exclusivement à l'odontologie. C'est un phénomène universel aboutissant à la formation d'une communauté de micro-organismes de plusieurs espèces adhérant à une surface submergée ou soumise à un environnement aqueux. Les biofilms sont ubiquitaires : on en retrouve dans le monde animal, végétal, minéral, aquatique, hydraulique (conduites de distribution d'eau courante) ou encore chez l'Homme comme facteur étiologique de certaines pathologies médicales. Dans ce dernier cas, il se produit une dissémination de certains des constituants du biofilm dans la circulation sanguine engendrant des foyers infectieux à distance de toutes natures: 60% des infections bactériennes, notamment nosocomiales, en médecine impliquent des biofilms (Chardin et al. 2006; Sansonetti 2010).

Le biofilm dentaire se définit comme étant une accumulation bactérienne adhérente aux surfaces de la cavité buccale (biofilm supra-gingival) ou dans le sulcus (biofilm sous-gingival). C'est au 17^e siècle que le néerlandais A. Van Leeuwenhoek remarque le premier la présence de plaque dentaire : elle est considérée comme une accumulation aléatoire et amorphe de bactéries (Bercy et Tenenbaum 1996; Chardin et al. 2006; Charon 2010). C'est ensuite Costerton en 1978 qui propose la théorie des biofilms en se basant sur l'observation de l'ultra-structure de la plaque dentaire : il met en évidence une organisation plus spécifique et plus complexe (Sansonetti 2010). Outre des bactéries, des virus, des parasites (de type mycoplasmes, protozoaires, levures) et des cellules épithéliales ou sanguines sont aussi isolés dans le biofilm dentaire (Michel et al. 2010).

Le biofilm supra-gingival est baigné par la salive et comporte essentiellement des bactéries aérobies à Gram positif et saccharolytiques (cariogènes) (Joachim et Charon 2010). Il a une teinte blanche-jaunâtre décelable à l'œil ou par le passage d'une sonde sur les surfaces dentaires. Des colorants peuvent aussi être employés pour le détecter. Les techniques classiques d'hygiène permettent de détruire facilement ce biofilm. La mastication et les différents mouvements buccaux permettent également de limiter son dépôt.

Le biofilm sous-gingival est formé d'un ensemble de communautés bactériennes baignant dans le fluide gingival. Il est en continuité avec le biofilm supra-gingival. Sa composition est plus complexe et évolutive dans le temps. Il contient des bactéries anaérobies à Gram négatif et protéolytiques à l'origine des maladies parodontales (Joachim et Charon 2010).

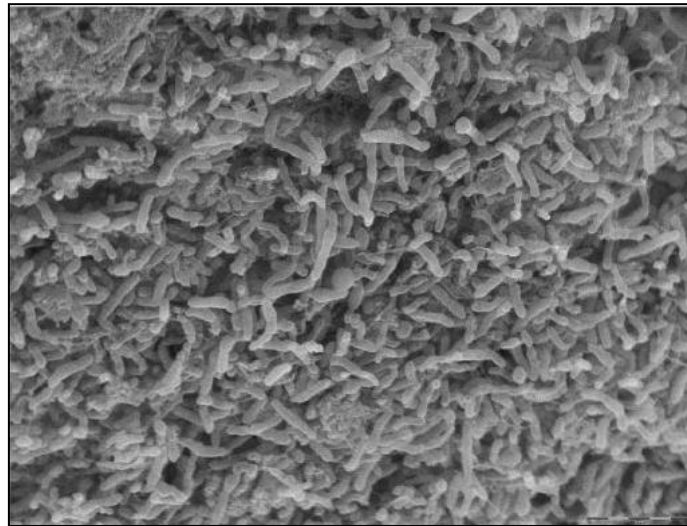


Figure 5 : Vue au microscope électronique à balayage de biofilm dentaire sous-gingival chez un patient adulte porteur d'une parodontite (Olsen et al. 2013)

Le biofilm est structuré autour d'une fraction acellulaire (matrice organique et pellicule exogène acquise ou PEA) et d'une fraction cellulaire (les bactéries y sont prédominantes avec 10^8 à 10^9 bactéries par mg soit 15% à 20% du volume) (Dufour et Svoboda 2005).

La matrice est largement constituée d'exopolysaccharides produits par les bactéries elles-mêmes : ils permettent l'agrégation bactérienne et renforcent la cohésion du biofilm. La matrice contient aussi des produits de dégradation de cellules bactériennes, des protéines, des acides nucléiques et des lipides provenant du fluide gingival. Elle est fortement hydratée : cela favorise la survie, la nutrition et le développement des micro-organismes en milieu oligotrophe (pauvre en éléments nutritifs) en piégeant les divers nutriments. Le biofilm est une structure dynamique. Elle évolue en fonction du temps, des variations de conditions physico-chimiques externes et du métabolisme microbien (Chardin et al. 2006).

La PEA (Pellicule Exogène Acquisée) se forme naturellement et spontanément, par adsorption sélective de protéines salivaires, sur toutes les surfaces bucco-dentaires baignant dans la salive. C'est un film organique ayant une épaisseur comprise entre 0,1 et 1 µm, d'origine salivaire et dénué de tout élément cellulaire ou bactérien. La PEA est composée à 98% de glycoprotéines salivaires, de mucines, d'immunoglobulines, d'enzymes (amylase, peroxydase...), d'agglutinines de haut poids moléculaire et de lysozyme. Elle constitue la première étape de formation du biofilm.

Des bactéries, dites colonisatrices primaires (de type Cocci et bâtonnets à Gram positif), adhèrent ensuite sur ce film organique : elles vont permettre à d'autres espèces bactériennes, dites colonisatrices secondaires, de s'accrocher (Cocci et bâtonnets à Gram négatif). Une matrice extracellulaire (MEC) est excrétée : elle rend leur adhésion irréversible. Des agrégats cellulaires se développent : ils sont conditionnés par des interactions spécifiques et nutritionnelles.

Le biofilm s'accroît et une fois à maturation présente une structure tridimensionnelle complexe permettant le passage d'éléments nutritifs jusqu'aux couches les plus profondes des colonies bactériennes (canaux internes, pores...). Il héberge des bactéries aérobies et anaérobies parmi lesquelles on retrouve des bactéries parodontopathogènes reconnues (*Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*). Lorsque le biofilm devient trop volumineux ou que les conditions nutritionnelles et environnementales sont insatisfaisantes, on observe une rupture de celui-ci, associée ou non à un détachement de certaines espèces bactériennes. C'est l'exemple des populations de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* qui, une fois libérées, vont coloniser d'autres surfaces ou d'autres espaces (muqueuses, tissu pulmonaire...) (Listgarten 1994; Socransky et Haffajee 2002; Dufour et Svoboda 2005; Chardin et al. 2006; Pierrard et al. 2015).

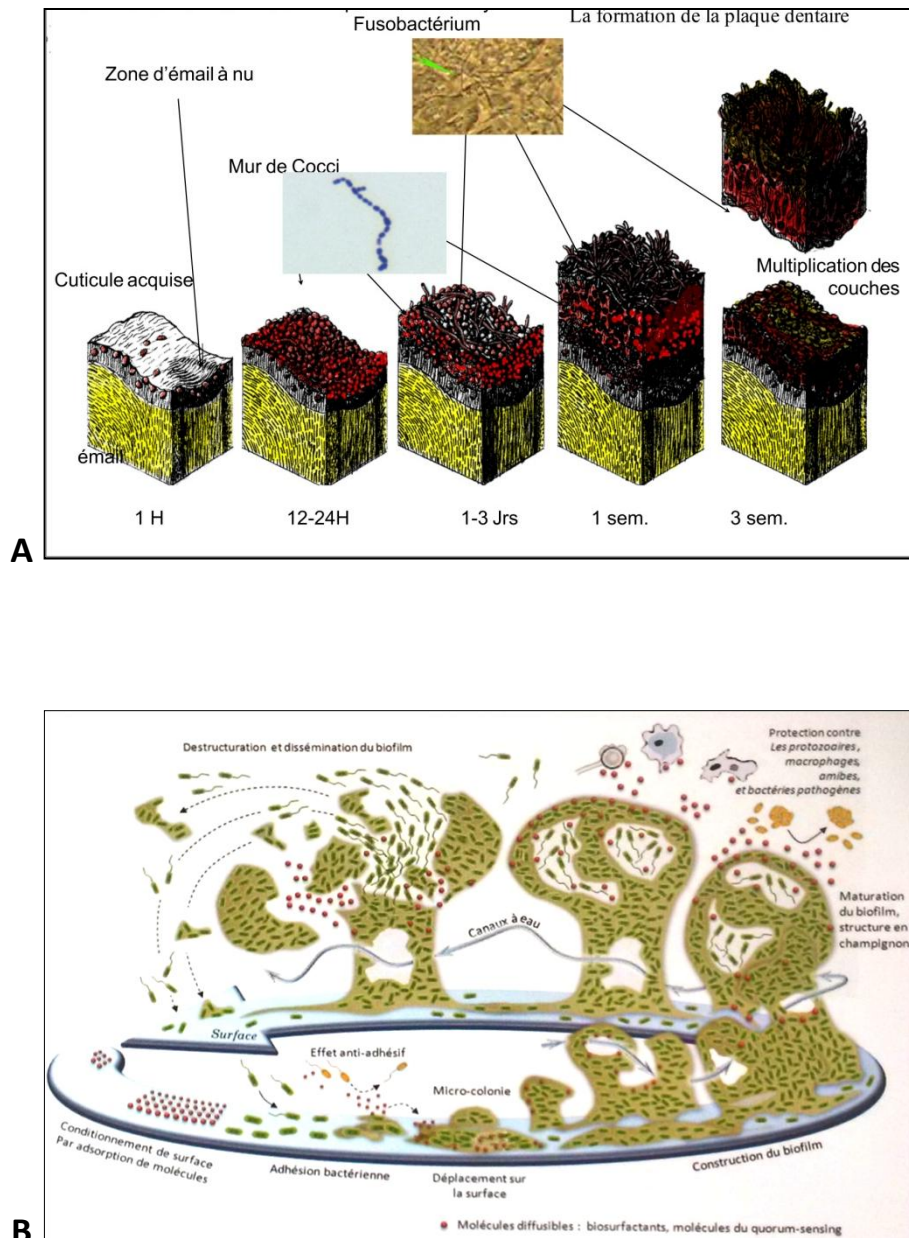


Figure 6 : Représentations schématiques des étapes de formation du biofilm. A : Terme de cuticule acquise synonyme de Pellicule Exogène Acquise (Heymann et al. 2014). B : (illustration de Meylheuc, issue de Briandet, 2012).

Le biofilm favorise la croissance des micro-organismes dans différents milieux : il est gage de stabilité en participant à la protection des bactéries face aux facteurs environnementaux fluctuants ou hostiles (défenses de l'hôte, substances toxiques...) et il autorise la fabrication ou la capture de nutriments par alimentation croisée interbactérienne (Hall-Stoodley et al. 2004; Sansonetti 2010). Le nettoyage des déchets toxiques est même réalisé par d'autres bactéries présentes : une véritable coopération métabolique s'établit

entre les populations bactériennes. Il s'établit en son sein tout un environnement physicochimique favorable à la croissance des différentes espèces le composant (Socransky et Haffajee 2002). Il représente donc un facteur de pathogénicité pour les complexes bactériens (comportements bactériens différents par rapport aux formes planctoniques) et un frein à l'efficacité des thérapeutiques (facteur limitant l'action des antimicrobiens) (Michel et al. 2010). Ce point sera développé dans la 3^e partie.

b. Tartre

Le tartre dentaire est une calcification de dépôts existants sur les surfaces buccales. Il a été défini comme une minéralisation du biofilm dentaire (Schroeder 1969). On distingue le tartre supra-gingival (formé par minéralisation des dépôts bactériens par les sels minéraux salivaires) et le tartre sous-gingival (formé par l'intermédiaire des sels minéraux du fluide gingival). Le tartre est composé d'une fraction minérale, d'une fraction organique et de résidus cellulaires divers.



Figure 7 : Photographie de tartre supra-gingival localisé sur la face linguale d'incisives mandibulaires. A droite, vue au microscope électronique à transmission de tartre supra-gingival : (A) plaque calcifiée (B) cristaux minéraux (Wolf et al, 2005)

Une fois déposé le tartre devient un support rétentif supplémentaire favorisant l'adhésion bactérienne et donc la formation de biofilm : il n'est pas à lui seul responsable de la maladie parodontale mais il reste un facteur aggravant pour l'inflammation des tissus parodontaux (Pierrard et al. 2015).

Il existe donc une relation tripartite biofilm/tartre/maladies parodontales (Theilade et al. 1966).

(2) Virus

Outre le facteur bactérien, des études ont montré un lien entre virus et maladies parodontales (Contreras et Slots 1996; Contreras et al. 1999; Houle et Grenier 2003). Plusieurs types viraux sont retrouvés dans la cavité buccale comme le cytomégalovirus (CMV), le virus Epstein-Barr type 1 (EBV-1) et type 2 (EBV-2), le virus de l'herpès simplex (HSV), le virus de l'herpès humain type 6 (HHV-6) et le papillomavirus humain (HPV). Ils sont présents au sein de la muqueuse buccale saine ou au niveau de lésions buccales (ulcérations, carcinomes). Certaines études ont mis en évidence une association entre leur présence et l'existence de parodontopathies (CMV et EBV-1 plus particulièrement). Les facteurs étiopathogéniques des virus dans les maladies parodontales sont les suivants (Rhissassi et al. 2004) :

- Les virus ont le pouvoir d'intégrer les cellules épithéliales, les cellules endothéliales, les fibroblastes, les kératinocytes et les cellules osseuses : cela contribue à leur destruction et à celle des tissus qu'ils constituent. La réparation tissulaire se retrouve également entravée.
- Les virus agissent comme des agents immunosuppresseurs en diminuant l'activité des cellules immunitaires de l'hôte (Contreras et Slots 1996). EBV-1 et CMV ont la capacité de coloniser les polynucléaires neutrophiles (PNN), les macrophages et les lymphocytes : cela altère leurs fonctions et concourt à une prédisposition aux infections bactériennes. CMV et HSV peuvent induire cette immunosuppression en réduisant l'expression des molécules du complexe majeur de l'histocompatibilité (CMH) de classe I, interférant avec la reconnaissance des lymphocytes T. L'infection à EBV peut induire une activation polyclonale des lymphocytes B avec production d'anticorps anti-PNN ou une suppression des fonctions des lymphocytes T.
- Les virus favorisent l'adhésion et la colonisation bactérienne sous gingivale en exprimant des protéines virales sur leurs propres membranes cellulaires. Ces protéines créent ainsi de nouveaux sites d'attache agissant comme des récepteurs bactériens (Mackowiak et al. 1991).
- Les virus entraînent une modification des réponses des cytokines et des médiateurs pro-inflammatoires comme IL-1 et TNF. La présence de CMV favorise l'expression de

ces gènes. La réaction inflammatoire au sein des tissus parodontaux est alors majorée et la maladie parodontale destructrice est favorisée.

Un lien existe également entre le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) et les pathologies parodontales. Les patients présentent significativement plus de lésions parodontales lorsqu'ils sont infectés par le VIH. Cela s'explique par l'existence d'une perturbation du fonctionnement du système immunitaire (corrélation inverse entre le taux de lymphocytes CD4 et la sévérité des lésions) rendant les individus porteurs plus vulnérables aux agressions microbiennes (ANAES 2002). Environ 10% à 16% des sujets atteints par le VIH présentent des signes de parodontite (Charon 2010).

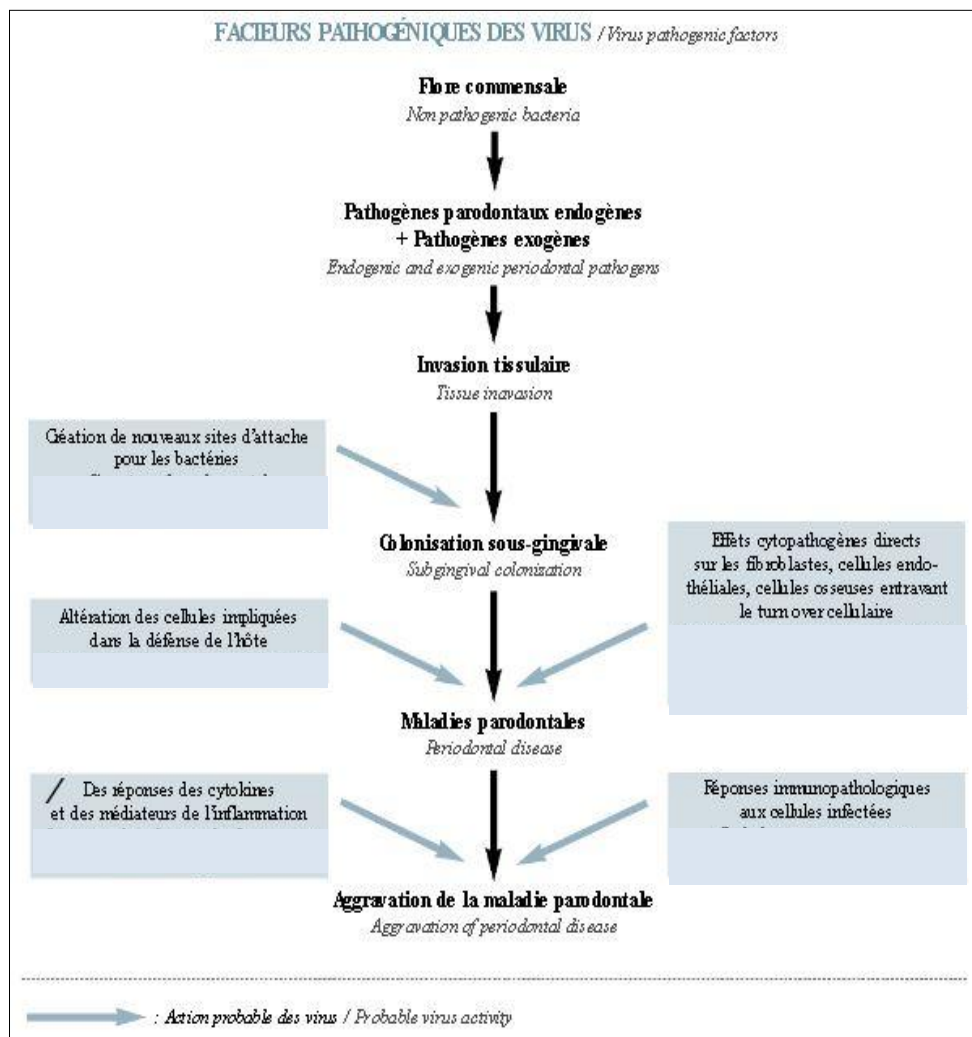


Figure 8 : Schéma récapitulatif des facteurs pathogéniques des virus dans les maladies parodontales (Rhissassi, 2004)

ii. Facteurs de risques intrinsèques

D'autres facteurs interviennent dans l'évolution des maladies parodontales en influant à la fois sur la rétention et la composition du biofilm ou en ayant des répercussions sur la réponse immunitaire de l'hôte.

Les données de la littérature sont difficiles à interpréter pour pouvoir identifier les facteurs de risques des maladies parodontales, les critères de jugement variant d'une étude à une autre. Des situations à risque ou des facteurs prédisposant aux maladies parodontales peuvent cependant être identifiés (ANAES 2002).

Les facteurs intrinsèques à l'hôte sont l'âge, le sexe, les facteurs ethniques et génétiques.

- Âge :

La prévalence de la maladie parodontale augmente avec l'âge (le nombre de sextants sains est significativement plus important chez les 16-24 ans que chez les sujets âgés de 75 ans et plus). C'est également vrai pour sa sévérité (augmentation du nombre de poches parodontales, de la perte d'attache et de la perte osseuse) (ANAES 2002). Cependant, les maladies parodontales ne seraient pas une conséquence directe du vieillissement mais plutôt la conséquence de plusieurs années de destruction parodontale et d'épisodes infectieux responsables de séquelles tissulaires (Houle et Grenier 2003). Par ailleurs, l'existence de gingivite chez l'enfant prédisposerait au développement d'autres parodontopathies à l'âge adulte (ANAES 2002).

- Sexe :

Les hommes présentent une accumulation de biofilm plus importante que les femmes. Les atteintes parodontales chez l'homme sont donc plus nombreuses et sévères. Cette constatation s'observe aussi chez les enfants et adolescents. On attribue ce meilleur état parodontal à une meilleure hygiène chez les femmes (ANAES 2002).

- Facteurs ethniques ou génétiques :

Plusieurs études ont rapporté des différences ethniques concernant la susceptibilité aux parodontopathies. Une plus grande prévalence de ces dernières est décrite dans les pays du tiers-monde par rapport aux pays occidentaux. Il n'est cependant pas possible de déterminer précisément la source de ces différences (Houle et Grenier 2003).

Les facteurs de risque génétiques congénitaux sont la conséquence de la variabilité de certains gènes codant pour des molécules impliquées dans la pathogénie des parodontopathies, comme l'Interleukine-1 (IL-1), cytokine pro-inflammatoire, qui amplifie la réaction inflammatoire et altère le métabolisme conjonctif et osseux. Il existe une relation entre la quantité d'IL-1 sanguine et le développement d'une parodontite : c'est un indicateur de susceptibilité à la parodontite sévère chez l'adulte (Kornman et al. 1997). Le test PST (Periodontal Screening Test) exploite cette constatation. En effet, c'est un test pronostique qui rend compte de la faculté des monocytes d'un individu à libérer IL-1. Un patient au génotype PST positif, c'est-à-dire possédant des monocytes ayant tendance à libérer une quantité importante d'IL-1, serait plus susceptible de développer une parodontopathie par rapport à un patient au génotype PST négatif (pour une agression bactérienne identique) (Kornman et al. 1997; Mark et al. 2000). Le test PST n'a cependant aucune visée diagnostique. C'est un test pronostic puisque les individus présentant un test PST positif ont de 6 à 19 fois plus de risques de développer une parodontite (Houle et Grenier 2003).

Des maladies génétiques (maladies de Chediak Higashi, syndrome de Down ou trisomie 21, syndrome de Papillon Lefèvre) peuvent entraîner des déficits immunitaires qui favorisent l'apparition des maladies parodontales. Par exemple les patients atteints par le syndrome de Down présentent pour 36% d'entre eux un ou plusieurs épisodes de GUN contre 4% chez les individus sains (Charon 2010). D'autres pathologies comme le syndrome d'Ehler Danlos ont un impact sur le métabolisme collagénique et donc une incidence sur le parodonte : la prévalence des parodontopathies est plus importante chez ces patients (Houle et Grenier 2003).

- Obésité :

Elle est définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme une accumulation excessive de la masse grasse caractérisée par un Indice de Masse Corporelle (IMC) supérieur à 30 kg/m². Le tissu adipeux présent en excès jouerait un rôle dans l'augmentation des marqueurs inflammatoires systémiques. Un état inflammatoire chronique de faible intensité est entretenu: l'apparition de maladies parodontales serait favorisée (Suvan et al. 2011).

iii. Modifications endocriniennes

- Diabète :

Le diabète est une pathologie regroupant un ensemble de désordres métaboliques caractérisés par une augmentation du taux de glucose dans le sang. Le diabète de type 1 (5% à 10% des diabétiques) se caractérise par une destruction auto-immune des cellules β du pancréas engendrant une sécrétion en insuline insuffisante. Le diabète de type 2 (85% à 90% des diabétiques) repose sur une résistance des tissus à l'insuline circulante (Huck 2014). Les patients porteurs de diabète de type 1 ou de type 2 ont significativement plus d'atteintes parodontales que les non diabétiques. Les édentés sont également plus nombreux dans cette population (ANAES 2002). Cette situation s'explique notamment par l'induction d'une altération de la fonction des neutrophiles et d'une altération du métabolisme collagénique. Le risque pour un patient diabétique d'être atteint par une parodontopathie est de 2,5 à 4 fois supérieur par rapport à un patient sain (Houle et Grenier 2003). Cette liaison s'explique par le fait que l'hyperglycémie aggrave la réponse immuno-inflammatoire face aux bactéries parodontopathogènes. Les pertes tissulaires sont sévères et rapides (Huck 2014). Le type de diabète n'influence pas la nature et les caractéristiques des parodontopathies : c'est plutôt son caractère équilibré ou non qui est à prendre en compte. L'action des maladies parodontales sur la sévérité de cette maladie endocrinienne et le rôle du traitement parodontal dans la stabilisation de la glycémie seront développés dans le paragraphe 3 (Calas-Bennasar et al. 2008).

- Modifications stéroïdiennes :

La grossesse, la puberté et la prise de contraceptifs sont autant de situations prédisposant à l'aggravation des maladies parodontales. La progestérone, une hormone stéroïdienne féminine sécrétée en plus grande quantité durant ces périodes, entraîne une modification du métabolisme cellulaire en favorisant une augmentation de la perméabilité vasculaire (apparition d'œdèmes gingivaux) et une stimulation des prostaglandines E2 (médiateur lipidique issu de l'acide arachidonique) participant à une initiation de l'inflammation. La progestérone interfère aussi avec le métabolisme du collagène : cela a des conséquences directes sur la structure tissulaire parodontale (Bercy et Tenenbaum 1996). Enfin, les hormones stéroïdiennes sexuelles sont des métabolites pour certaines espèces bactériennes comme *Prevotella* et *Porphyromonas* (bactéries protéolytiques à pigmentation noire).

Le risque parodontal reste présent chez la femme ménopausée: la perte osseuse générale serait liée à la perte osseuse parodontale et à la perte dentaire (ANAES 2002; Calas-Bennasar et al. 2008). Les femmes sous traitement hormonal substitutif ont un risque moindre de perte dentaire que les femmes non substituées (ANAES 2002).

- Stress et dépression :

Le stress et la dépression interviennent sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Cela aboutit à une augmentation de production de cortisol : c'est un marqueur hormonal de ces états. Il y a tout d'abord une activation de plusieurs neuropeptides cérébraux : ceux-ci stimulent la libération de Corticotropin-Releasing Factor (CRF) au niveau de l'hypothalamus. La CRF entraîne la synthèse d'hormone adrénocorticotrope (ACTH) issue de l'antéhypophyse. L'ACTH stimule alors la libération de cortisol au niveau du cortex des glandes surrénales. D'autres systèmes sont aussi activés en réponse au stress : on note l'existence d'une augmentation de la sécrétion de catécholamines (adrénaline et noradrénaline) au niveau de l'hippocampe, de l'hypothalamus et de l'amygdale. Ces hormones ont un rôle complémentaire et synergique avec le cortisol dans leur effet immunosuppresseur (Birmes et al. 2000).

On peut également noter des sécrétions majorées chez une personne stressée de (Akcali et al. 2013):

- Chromogranine A, une glycoprotéine retrouvée en grande quantité dans la médullosurrénale qui exerce une activité antimicrobienne ;
- Alpha-amylase salivaire, une enzyme inhibant l'adhésion et la croissance bactérienne sur les surfaces buccales ;
- Substance P, un neuropeptide pro-inflammatoire.

Le cortisol est un glucocorticoïde aux rôles immunosuppresseurs et anti-inflammatoires: il entraîne une inhibition notamment des fonctions des immunoglobulines A, des immunoglobulines G, des neutrophiles, des lymphocytes T et des macrophages. Ceci a pour conséquence d'accroître la colonisation des surfaces buccales par le biofilm et de réduire la capacité de défense des tissus parodontaux contre l'envahissement bactérien. Dans un second temps, après ces périodes d'augmentation chronique de synthèse de cortisol, cette substance perd sa capacité d'immunosuppression et anti-inflammatoire : la réponse inflammatoire devient alors exacerbée et entraîne une destruction parodontale avec notamment l'apparition de lésions nécrotiques (GUN et PUN) (Anthony 2009; Akcali et al. 2013).

Outre ces aspects biologiques et immunitaires, il faut également prendre en compte des aspects comportementaux individuels particulièrement marqués lors des états de stress ou de dépression. Ces états peuvent conduire à une augmentation de la consommation de tabac ou à des négligences de l'hygiène buccale favorisant l'accumulation de biofilm et donc d'apparition de parodontopathies (Anthony 2009).

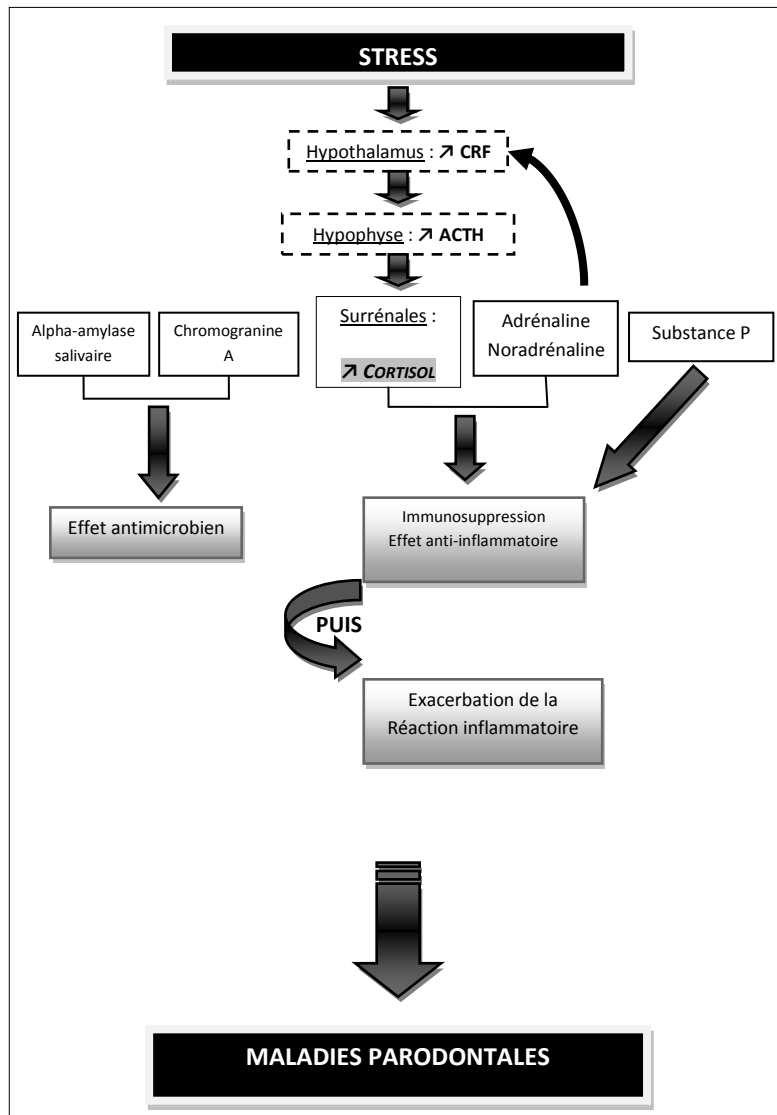


Figure 9 : Schéma présentant les relations entre stress et maladies parodontales. Réalisé d'après Birmes, 2000 et Akcali, 2013.

iv. Facteurs de risque externes et autres facteurs favorisants

- Tabac :

Le tabagisme est associé au risque d'apparition de maladies parodontales. Le risque relatif de parodontite chez un fumeur augmente de 2,5 à 6 fois avec la consommation de cigarettes et la durée du tabagisme, comparé au non-fumeur. Ce risque diminue lentement avec son arrêt. Ce lien s'explique par l'action de la nicotine (alcaloïde présent dans certaines plantes et notamment dans les feuilles de tabac) qui engendre une dysfonction immunitaire avec notamment une altération des fonctions phagocytaires des polynucléaires neutrophiles et

des macrophages (Bercy et Tenenbaum 1996; Houle et Grenier 2003). De même, le tabac tend à masquer l'inflammation gingivale en provoquant une vasoconstriction des vaisseaux sanguins, conduisant à une diminution du métabolisme osseux et conjonctif. Enfin, on observe chez les fumeurs une diminution du nombre de polynucléaires neutrophiles et une diminution de la production d'immunoglobulines A (Calas-Bennasar et al. 2008).

- Niveau socio-économique :

Dans les pays d'Europe du Nord dotés de programmes collectifs d'éducation et de motivation à l'hygiène bucco-dentaire, les études n'observent pas de différence significative d'atteinte parodontale en fonction du niveau socio-économique. En revanche en France, les études observent que les besoins de traitement (CPITN) augmentent significativement lorsque le niveau socio-économique baisse : des facteurs comportementaux ou environnementaux peuvent être avancés (ANAES 2002).

- Autres facteurs favorisant ou aggravant les maladies parodontales :

Ce sont essentiellement des facteurs locaux. On peut citer (ANAES 2002; Calas-Bennasar et al. 2008) :

- certaines particularités anatomiques (malpositions dentaires, morphologies dentaires particulières) ;
- la présence de lésions carieuses ;
- des restaurations iatrogènes (obturations débordantes ou non polies...) ;
- la présence de dispositifs orthodontiques.

Tous ces éléments contribuent à rendre difficile l'hygiène buccale et facilitent une rétention ou une accumulation de biofilm dentaire. Le développement d'une flore bactérienne pathogène est favorisé.

L'existence de traumatismes occlusaux représente également un facteur aggravant de la destruction parodontale en accélérant le processus destructeur tissulaire sur un parodonte déjà réduit (Bercy et Tenenbaum 1996).

Certaines carences nutritionnelles (déficits en vitamine C et scorbut...), la toxicomanie ou la prise de certains médicaments augmentent le risque d'apparition d'une maladie parodontale (ANAES 2002). En effet, ces situations perturbent le métabolisme tissulaire et le fonctionnement du système immunitaire augmentant ainsi la vulnérabilité des patients aux infections parodontales. C'est le cas des (Calas-Bennasar et al. 2008):

- Médicaments immunosuppresseurs anti-rejets prescrits suite à des greffes d'organes (ciclosporine), des médicaments anti-épileptiques (phénytoïne) et des inhibiteurs calciques (nifédipine): ils ont pour effet secondaire principal la formation d'hyperplasies gingivales.
- Médicaments anti-mitotiques employés au cours des chimiothérapies dans le cadre de cancers (méthotrexate): ils comportent également un caractère immunosuppresseur entraînant un effet aplasiant qui rend les patients plus susceptibles au développement de pathologies infectieuses.

Un interrogatoire médical bien mené permet de déceler l'ensemble de ces facteurs de risques et améliore par ce fait les choix thérapeutiques. Neutraliser ces facteurs assurera une meilleure guérison du patient et préviendra les récives à long terme.

Le mécanisme de la pathogénèse des parodontites est récapitulé sur la Figure 10 (Page et Kornman 1997).

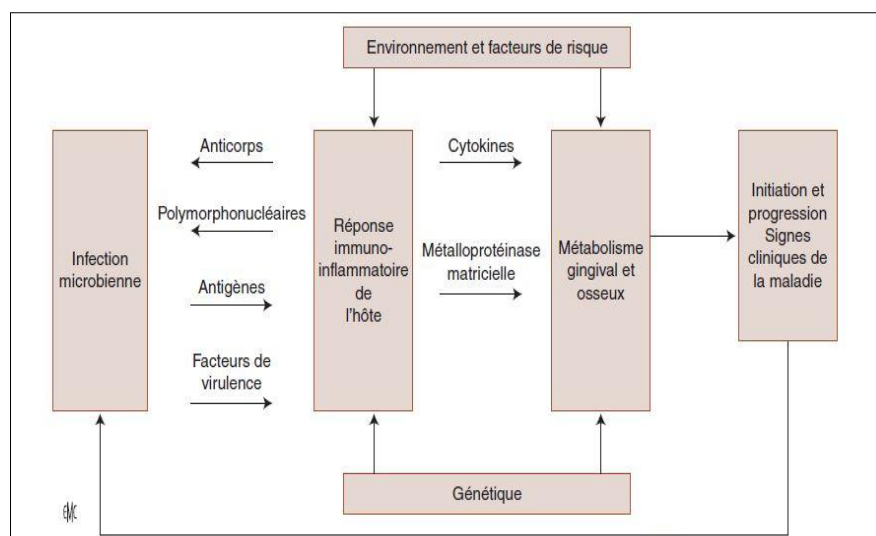


Figure 10 : Pathogénèse des parodontites (Schéma de Pierrard, 2015, issu de Page et Kornman, 1997)

3. Conséquences sur l'état de santé général

La question du lien entre les maladies parodontales et certaines maladies systémiques, également à composante inflammatoire, a été soulevée par des études épidémiologiques récentes. Les parodontopathies seraient un facteur de risque pour l'apparition des pathologies suivantes (Huck 2014) :

- Diabète (Mattout et al. 2006; Kaur et al. 2009):

La présence d'une parodontite entraînerait une dérégulation glycémique. Chez les patients atteints d'une parodontite le risque est multiplié par 5 d'augmentation de l'hémoglobine glyquée (Demmer et al. 2010). La mise en œuvre d'un traitement parodontal efficace participerait à diminuer les phénomènes de résistance à l'insuline et à diminuer le taux d'hémoglobine glyquée (jusqu'à 0,4% à 3 mois, soit l'équivalent de l'efficacité de certains médicaments prescrits chez le diabétique) (Kiran et al. 2005; Chapple et al. 2013).

- Maladies cardiovasculaires (Mustapha et al. 2007; Andriankaja et al. 2011):

Les cardiopathies coronariennes et les maladies cérébro-vasculaires font toutes suite à un processus d'athérosclérose. Les maladies parodontales augmentent le risque d'apparition de ces pathologies (Tonetti et al. 2013). Le lien s'explique par l'action directe de bactéries qui colonisent les tissus parodontaux pour atteindre ensuite les vaisseaux sanguins : ils y induisent une agrégation plaquettaire à l'origine d'un thrombus. D'autre part, de manière indirecte, la présence de ces bactéries engendre l'activation d'une réponse inflammatoire avec la synthèse de cytokines IL-1 pouvant être responsable d'une thrombose vasculaire (Calas-Bennasar et al. 2008). Le traitement parodontal conduit à une amélioration des signes parodontaux et par voie de conséquence à une amélioration de la fonction endothéliale cardio-vasculaire (Tonetti et al. 2007)

- Polyarthrite rhumatoïde :

La polyarthrite rhumatoïde est une pathologie auto-immune caractérisée par une inflammation chronique au niveau de la membrane synoviale d'une articulation aboutissant à sa destruction. Les patients porteurs de parodontites auraient plus de risques d'être atteints par cette pathologie. Un traitement parodontal efficace réduirait la sévérité de

l'atteinte. Le lien entre ces pathologies serait réciproque. La présence de lésions articulaires entraînerait une augmentation de la quantité de cytokines pro-inflammatoires et le développement de lésions parodontales associées (Queiroz-Junior et al. 2011).

- Accouchements prématurés :

On parle de prématurité quand la naissance survient entre 23 et 37 semaines de gestation. La présence d'une maladie parodontale au cours de la grossesse augmente le risque de prématurité (Beck et al. 2010).

Les parodontopathies pourraient également augmenter le risque d'apparition d'infections pulmonaires (par inhalation du biofilm), de certains cancers, de la maladie d'Alzheimer, de pathologies rénales ou d'infertilité masculine mais ces relations restent encore à démontrer (Huck 2014).

4. Diagnostic et moyens thérapeutiques

i. Diagnostic

Le diagnostic des maladies parodontales s'effectue après analyse de l'ensemble des informations recueillies lors:

- De l'anamnèse. Elle repose sur un interrogatoire médical permettant d'identifier le motif de consultation, l'âge, les antécédents médicaux généraux et dentaires du patient, ainsi que les facteurs de risque détaillés précédemment. Tous ces éléments peuvent influencer sur la progression, le traitement ou le pronostic de la maladie parodontale
- De l'examen clinique extra et intra buccal. Il permet de déterminer l'état bucco-dentaire du patient et de porter l'attention du praticien sur l'identification des signes cliniques propres aux maladies parodontales. Il repose notamment sur une évaluation de l'hygiène (à l'aide d'indices comme l'indice gingival ou l'indice de plaque), une analyse des caractéristiques du

tissu gingival et une recherche de mobilités ou migrations dentaires. La mise en œuvre d'un sondage parodontal est également essentielle pour dépister, évaluer le niveau de la perte d'attache (distance jonction amélo-cémentaire – fond de la poche) et mesurer la profondeur de poche (distance bord gingival supérieur - fond de la poche supérieure à 3mm). Aussi, le sondage est utile pour évaluer d'éventuels saignements gingivaux, des récessions gingivales, des atteintes de furcations ou autres suppurations. Un examen occlusal est également primordial à la recherche d'anomalies comme un traumatisme occlusal : il représente en effet un facteur aggravant (Calas-Bennasar et al. 2008).

- Des examens complémentaires. Ils regroupent des examens radiologiques et microbiologiques.

Les examens d'imagerie aident à préciser et à confirmer le diagnostic évoqué lors de l'examen clinique : ils sont recommandés lorsque le sondage parodontal fait suspecter une perte osseuse afin de permettre une visualisation de l'anatomie et la qualité du parodonte profond (ANAES 2002; Calas-Bennasar et al. 2008).

Le diagnostic microbiologique est rarement réalisé : il est seulement justifié dans les cas de parodontite agressive ou de maladie parodontale réfractaire au traitement (ANAES 2002).

L'ensemble des éléments relevés lors des examens cliniques et complémentaires permettent au praticien d'établir le diagnostic précis du type de parodontopathie que présente le patient. Ils sont rassemblés dans le tableau 2 (Bercy et Tenenbaum 1996; AFSSAPS 2011b; Zunzarren 2011).

- Le diagnostic de gingivite est établi en présence d'inflammation gingivale (rougeur, œdème, hypertrophie-hyperplasie gingivale et saignements au sondage), le tout sans perte d'attache.
- Le diagnostic de parodontite est établi en présence de pertes d'attache : c'est un signe pathognomonique pour cette pathologie (ANAES 2002).

Pathologies Eléments de Diagnostic	GINGIVITES		PARODONTITES		MALADIES ULCERO-NECROTiques		Abscessus parodontal
	induites par la plaque	non induites par la plaque	Chroniques	agressives	Gingivites (GUN)	Parodontites (PUN)	
Accumulation de biofilm ou de tartre	✓		✓	✓	✓	✓	✓
Inflammation gingivale	✓	✓	✓	✓	✓ (1)	✓ (1)	✓
Halitose					✓	✓	
Mobilités dentaires ou migrations			✓	✓		✓	✓
Tassements alimentaires			✓	✓			✓
Poches parodontales			✓	✓		✓	✓
Gingivorragies au sondage (3)	✓	✓	✓	✓	✓ abondantes	✓ abondantes	✓
Atteintes de furcations			✓	✓		✓	✓
Suppurations			✓ rares	✓ rares	✓	✓	✓
Douleurs	✓ (2)	✓ (2)	✓ (2)	✓ (2)	✓ spontanées et vives	✓ spontanées et vives	✓ (2)
Signes radiographiques : pertes osseuse			✓	✓		✓	✓
Pathologie systémique	✓ possible	✓ fréquente	✓ possible	✓ possible	✓ possible (4)	✓ possible (4)	✓ possible

Tableau 2: Synthèse des symptômes décelables chez un patient en fonction de la parodontopathie (d'après Bercy et Tenenbaum 1996, AFSSAPS 2011b, Zunzarren 2011)

Légende :

✓ : présence du symptôme

(1) : accompagnée également d'une décapitation des papilles gingivales, de lésions jaunâtres entourées d'un halo érythémateux et recouvertes d'un enduit pseudomembraneux.

(2) : sensation de tension et de gêne liée à l'inflammation gingivale.

(3) : moins marquées chez les fumeurs.

(4) : lésions les plus souvent observées chez les patients porteurs d'une infection au VIH, une sévère malnutrition ou une immunosuppression. Des examens complémentaires de type bilan de la Numération de la Formule Sanguine (NFS) et sérologie VIH peuvent être nécessaires en l'absence de cause locale.

ii. Plan de traitement

Une fois le diagnostic de la parodontopathie posé un plan de traitement est proposé au patient. La priorité reste évidemment l'élimination de l'agent causal que représente le biofilm afin de permettre la réparation ou la régénération des tissus parodontaux lésés. Il repose sur :

- Une correction des facteurs iatrogènes de rétention du biofilm et une stabilisation de l'état bucco-dentaire (soins endodontiques ou conservateurs si nécessaires) ;
- Un contrôle voire une élimination des facteurs de risques identifiés (arrêt du tabac...) (ANAES 2002) ;
- Un traitement initial avec :
 - La mise en place d'une éducation à l'hygiène bucco-dentaire adaptée au patient infecté (enseignement des techniques de brossage dentaire et d'hygiène inter-proximale, motivation et responsabilisation).
 - La mise en œuvre d'un traitement mécanique non chirurgical : détartrage suivi d'un polissage (élimination du biofilm et du tartre supra/juxta-gingival) et surfaçage radiculaire uniquement dans le cas de parodontites (élimination des dépôts de tartre, des bactéries et de leur toxines à la surface radiculaire) (AFSSAPS 2011b; Zunzarren 2011).
 - La mise en œuvre de traitements antimicrobiens. Des antiseptiques peuvent être prescrits sous forme de bains de bouche pendant une semaine lors de gingivites, de parodontites ou d'abcès parodontaux (ANAES 2002; Zunzarren 2011). Une antibiothérapie systémique curative est recommandée dans les cas de GUN/PUN, de parodontites agressives/chroniques généralisées sévères/réfractaires aux traitements (AFSSAPS 2011c). Elle l'est aussi en cas d'abcès parodontaux chez certains patients (le reste du traitement étant le même que celui d'une parodontite).

- La mise en œuvre d'un traitement chirurgical. Si lors d'une séance de réévaluation entre 6 et 8 semaines après le traitement initial il reste des poches parodontales (Bercy et Tenenbaum 1996).
- Des séances de maintenance régulières. Elles sont recommandées toutes les 3 semaines pour maintenir les résultats obtenus et prévenir les récives (Bercy et Tenenbaum 1996; ANAES 2002).

Eléments thérapeutiques Pathologies	Stabilisation de l'état bucco-dentaire	Correction des facteurs de risque	Enseignement à l'hygiène bucco-dentaire	Détartrage-polissage	Surfaçage radiculaire (*)	Antiseptiques (bains de bouche)	Antibiothérapie systémique curative	Chirurgie parodontale (**)
	Gingivites	✓	✓	✓	✓		✓	uniquement en cas de GUN
Parodontites	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓ (1)	✓ (3)
Abcès parodontal	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓ (2)	

Tableau 3 : Récapitulatif des éléments du plan de traitement des parodontopathies (ANAES 2002; AFSSAPS 2011c)

Légende :

✓ : Thérapeutique recommandée

(*) : adjonction simultanée d'antiseptiques possible

(1) : uniquement dans les cas de parodontites agressives, réfractaires ou chroniques généralisées sévères

(2) : uniquement dans le cas de patients classés à risques infectieux

(3) : si dégradation de la situation clinique ou persistance des symptômes

II. Le facteur bactérien

1. Bactérie : définition

Les bactéries sont des micro-organismes vivants unicellulaires, procaryotes (structure cellulaire ne comportant pas de noyau délimité par une membrane), de petite taille (de 0,2 à 250 μm) et de morphologie variable : on observe des formes sphériques (cocci de forme ovoïde, réniforme ou ronde), bacillaires (fusiforme avec des extrémités effilées), cocco-bacillaires, incurvées, spiralées ou filamenteuses. Elles se présentent isolées ou en groupements caractéristiques (de type amas, chaînes...) selon leur mode de division.

Ce sont des cellules autonomes, capables de se multiplier dans un environnement adapté : il existe une température et un pH optimal de croissance propre à chaque espèce. Elles comportent des besoins en nutriments divers (sucres, acides gras, acides aminés, eau, alcool..) pour satisfaire leurs besoins énergétiques (Chardin et al. 2006). On distingue :

- Les bactéries aérobies strictes : l'oxygène est indispensable à leur croissance ;
- Les bactéries anaérobies strictes : leur croissance n'est permise qu'en absence d'oxygène ;
- Les bactéries aérobies-anaérobies facultatives (ou capnophiles) : leur développement est possible tant en absence qu'en présence d'oxygène ;
- Les bactéries microaérophiles : leur croissance est optimale dans un milieu à la concentration en oxygène inférieure à celle de l'air atmosphérique.

Les bactéries sont étudiées au microscope optique après coloration. La technique de coloration la plus utilisée en pratique courante est la coloration de Gram, inventée par Christian Gram en 1884. Elle est fondée sur l'action successive de plusieurs solutions (violet de gentiane, lugol, alcool, fuchsine) (UMVF 2014). Elle a pour intérêt de distinguer la paroi des bactéries en les classant soit en bactéries dites à Gram positif (colorées en violet), soit à Gram négatif (colorées en rose) : cette distinction permet de communiquer une information médicale rapide et importante du fait d'un pouvoir pathogène et d'une sensibilité aux antibiotiques différents.

2. Structure bactérienne

La structure bactérienne se compose d'une paroi, d'une membrane cytoplasmique et du cytoplasme qui contient divers éléments dont l'appareil nucléaire. Les bactéries sont constituées à 70% d'eau (UMVF 2014).

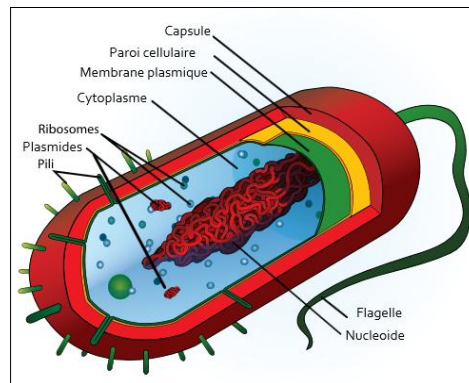


Figure 11 : Représentation schématique d'une bactérie [en ligne]. Disponible sur : <http://www.futura-sciences.com/magazines/sante/infos/dossiers/d/biologie-bacteries-leur-monde-nous-1433/page/2/> (Ruiz Villareal, 2008)

i. Appareil nucléaire

L'appareil nucléaire est aussi appelé nucléoïde. Il n'est pas délimité par une membrane nucléaire. Il est composé à 60% d'Acide Désoxyribonucléique (ADN), 30% d'Acide Ribonucléique (ARN) et 10% de protéines (UMVF 2014).

Le chromosome bactérien est unique. Il est le support de l'information génétique. Il est formé d'ADN bicaténaire, circulaire et surenroulé dans le cytoplasme grâce à l'action d'enzymes de type topoisomérases : déplié, le chromosome bactérien a une longueur de presque 1 mm (UMVF 2014).

Parmi les protéines, outre les topoisomérases on décrit d'autres enzymes telles que :

- l'ADN polymérase (copie des doubles brins d'ADN),
- l'ARN polymérase (synthèse de l'ARN à partir de l'ADN),
- l'ADN gyrase (dérroulement des brins d'ADN pour permettre l'action des polymérases).

Les bactéries contiennent également des éléments génétiques extra-chromosomiques de petite taille : les plasmides et les transposons. Ils s'expriment lors de l'apparition de conditions environnementales défavorables et apportent ainsi un avantage sélectif pour la croissance bactérienne.

Les plasmides sont des molécules d'ADN double brins, circulaires, de plus petite taille que le chromosome. Ils se répliquent de manière autonome et indépendante de celui-ci. Les plasmides sont porteurs de gènes impliqués notamment dans la fertilité (facteur F), la structure bactérienne (fimbriae), le métabolisme, la virulence, **la résistance aux antibiotiques (facteur R) ou aux antiseptiques.**

Les transposons sont des fragments d'ADN qui peuvent se déplacer d'un point à un autre du génome de la même bactérie par transposition. Ils ne peuvent pas quitter leur cellule hôte ni se transmettre à d'autres bactéries, excepté par division ou fusion. Ils sont incapables de se répliquer (UMVF 2014; Gonzy et Silar 2015).

ii. Cytoplasme

Le cytoplasme est un fluide aqueux contenant (Chardin et al. 2006; UMVF 2014):

- des ARN solubles (ARN messager et ARN de transfert),
- des ribosomes,
- des éléments nutritifs,
- des enzymes,
- des déchets,
- des granules de réserve organiques (glycogène, poly-B-hydroxybutyrate) ou inorganiques (granules de polyphosphate ou métachromatique, magnétosomes)
- des molécules ayant un rôle dans le métabolisme énergétique cellulaire.

Les ribosomes sont présents en grand nombre: ils représentent 40% de la masse bactérienne (UMVF 2014). Ce sont des corpuscules arrondis composés à 70% d'ARN ribosomique (ARNr) et à 30% de protéines ribosomiques. Chaque ribosome bactérien est composé de deux sous-unités, caractérisées par leur vitesse de sédimentation mesurée en unité Svedberg (S). On décrit une grande sous-unité 50S (constituée d'ARNr 5S et 23S) et une

petite sous-unité 30S (constituée d'ARNr 16S) maintenues ensemble par des liaisons dihydrogènes et des interactions ioniques (Chardin et al. 2006). Les ribosomes ont un rôle dans la synthèse protéique bactérienne en assurant la traduction de la molécule d'ARN messager. Ils sont particulièrement présents à proximité de la membrane cytoplasmique, site de synthèse de la paroi et des protéines exportées. **Les ribosomes sont la cible de certaines molécules antibiotiques perturbant ainsi la synthèse des protéines.**

iii. Membrane plasmique

Située sous la paroi cellulaire, la membrane plasmique est formée d'une double couche phospholipidique et de protéines. Elle participe à plusieurs fonctions (Chardin et al. 2006; UMFV 2014):

- Elle forme une barrière perméable permettant des échanges bactérie/milieu extérieur via des transferts passifs (barrière osmotique) ; soit par l'intermédiaire de systèmes de transports (protéines de type perméases) assurant pénétration active et sélective de substances nutritives. Ces échanges participent aussi à l'élimination des déchets bactériens.
- Elle a un rôle dans la synthèse du peptidoglycane, constituant majeur de la paroi que nous allons développer dans le paragraphe suivant, par l'intermédiaire de certaines de ses protéines.
- Elle comporte aussi des enzymes respiratoires ou impliquées dans la production d'énergie (ATPase).

La membrane plasmique est une cible pour certains antimicrobiens.

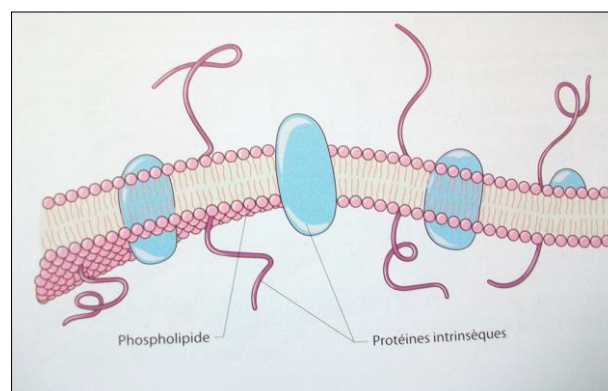


Figure 12 : Représentation schématique de la membrane plasmique bactérienne (Chardin et al., 2006)

iv. Paroi cellulaire

La paroi cellulaire est un élément structural présent chez toutes les bactéries à l'exception des mycoplasmes. C'est une enveloppe rigide et peu extensible qui a un rôle de protection vis-à-vis des variations de pression osmotique: c'est une véritable barrière de perméabilité. Elle permet aussi un maintien de l'intégrité et de la forme bactérienne.

On distingue deux types de parois cellulaires : celles présentes chez les bactéries à Gram positif et celles chez les bactéries à Gram négatif. Celles-ci présentent toutefois un point commun dans leur composition, c'est la présence de peptidoglycane (Chardin et al. 2006).

Le peptidoglycane est un hétéropolymère formé de (Chardin et al. 2006; UMFV 2014):

- Chaines polysaccharidiques N-Acétyleglucosamine (NAG) et acide N-Acétylemuramique (NAM) liées par des liaisons osidiques ;
- Chaînes latérales peptidiques formées au minimum de quatre acides aminés (par exemple L-Alanine- D-Glutamate- L-Lysine - D-Alanine) toujours fixées sur le NAM. L'enchaînement des acides aminés des séries D et L est une constante (les acides aminés sont des molécules chirales, avec deux isomères possibles : série D série L) ;
- Ponts inter-peptidiques branchés au niveau du NAM.

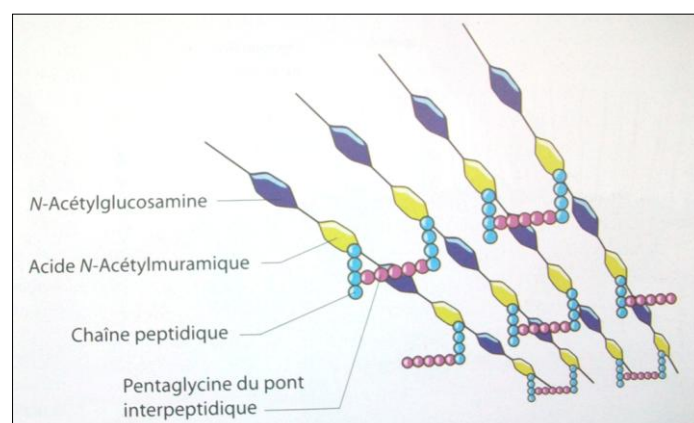


Figure 13 : Représentation schématique de la molécule de peptidoglycane (Chardin et al, 2006)

Les trois enzymes nécessaires à la biosynthèse du peptidoglycane sont les Protéines Liant les Pénicillines (ou PLP ou Penicillin-Binding-Proteins) : transpeptidase, transglycosylase et carboxypeptidase. Elles sont la cible des antibiotiques de type pénicilline (Cavallo et al. 2004). La paroi peut aussi être dégradée par l'action de certaines enzymes présentes dans la salive (lysozyme) (Alauzet 2010; UMFV 2014).

(1) Chez les bactéries à Gram positif

La paroi cellulaire a une épaisseur importante comprise entre 30 et 300 nm. Elle est constituée de (Chardin et al. 2006; UMFV 2014):

- Peptidoglycane : il représente 90% des constituants de la paroi ;
- Acides teichoïques : ce sont des polymères de ribitol et de glycérol reliés à des groupes phosphores. Ils sont branchés sur le NAG du peptidoglycane et peuvent dépasser de la paroi.
- Acide lipoteichoïques : ils ont la même structure que les acides teichoïques mais viennent s'enchâsser dans la membrane cytoplasmique (fixation par un lipide membranaire). Ils sont chargés négativement et interviennent dans l'adhérence bactérienne.
- Polysaccharides neutres : ils participent à la spécificité antigénique bactérienne et sont utilisés pour leur identification.
- Protéines en faible nombre.

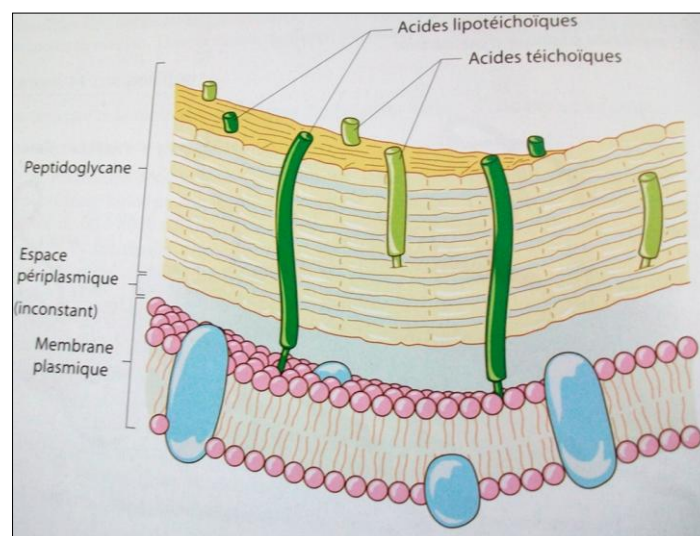


Figure 14 : Représentation schématique de la paroi d'une bactérie à Gram positif (Chardin et al., 2006)

(2) Chez les bactéries à Gram négatif

La paroi présente une structure plus complexe. Elle est moins épaisse (20 à 30 nm) que celle des bactéries à Gram positif.

- Sa partie interne (proche de la membrane cytoplasmique) présente un peptidoglycane plus mince et moins dense que chez les bactéries à Gram positif.
- Sa partie externe est formée d'une bicouche lipidique contenant des protéines. La couche lipidique interne est formée de phospholipides, tandis que la couche lipidique externe est formée de lipopolysaccharides (LPS). Le LPS se structure autour du lipide A et de chaînes polysaccharidiques spécifiques (chaîne antigénique O) : il participe à avvertir l'organisme d'une présence bactérienne. (Chardin et al. 2006).

Des protéines sont enchâssées dans la paroi. Elles en assurent la cohésion, renforcent les liaisons avec le peptidoglycane et elles ont un rôle dans la perméabilité de celle-ci. On décrit des porines transmembranaires qui peuvent se regrouper pour former des canaux hydrophiles traversant toute son épaisseur. Ce sont des structures de transport de composés hydrophiles, essentiels au métabolisme bactérien ou à **l'action de certains antibiotiques**. La lipoprotéine de Braun est la protéine la plus abondante. Elle est fortement liée au peptidoglycane (UMVF 2014).

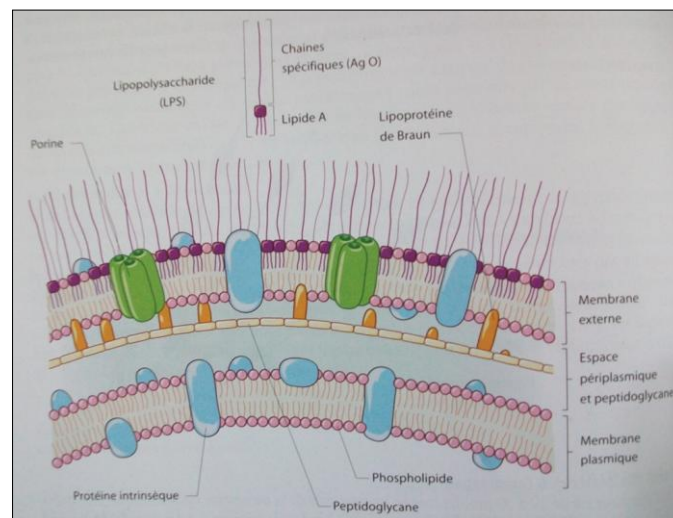


Figure 15 : Représentation schématique de la paroi d'une bactérie à Gram négatif (Chardin et al, 2006)

v. Composants externes de la paroi cellulaire

(1) Capsule

La capsule est un élément structural superficiel. Elle est constituée de polysaccharides acides. Elle représente un moyen d'identification diagnostic en se retrouvant sous forme d'antigène soluble dans les liquides de l'organisme. La capsule est porteuse d'un certain pouvoir pathogène que nous détaillerons dans le paragraphe 3 (UMVF 2014).

(2) Glycocalyx

Le glycocalyx est formé d'un réseau de polysaccharides entourant les bactéries et engluant les cellules à leur voisinage. Ce sont des polymères qui participent à l'organisation des bactéries en biofilm. Le glycocalyx représente un moyen d'attachement des bactéries entre elles, aux autres cellules (cellules épithéliales buccales par exemple) ou à tout autre support inerte (émail, prothèses). Le glycocalyx est une réserve nutritive et **il participe à la protection des bactéries vis-à-vis des antimicrobiens** tout comme des cellules de l'immunité (Chardin et al. 2006; UMVF 2014).

(3) Flagelles, fimbriae et pili sexuels

Les flagelles sont attachés à la membrane plasmique et traversent la paroi cellulaire. Leur nombre et leur disposition varient suivant les espèces. Ils peuvent être uniques (implantation monotriche) ou multiples en recouvrant l'ensemble de la surface bactérienne (implantation péritriche). Il s'agit d'éléments de nature protéique (flagelline), longs de 6 à 15 μm . Ils assurent la mobilité bactérienne dans le milieu liquidien (Chardin et al. 2006; UMVF 2014).

Les fimbriae, aussi appelés pili communs, sont retrouvés chez les bactéries à Gram positif et chez les bactéries à Gram négatif (en plus grand nombre). Ce sont des appendices peptidiques situés à la surface bactérienne, rigides et plus fins que les flagelles. Ils prennent naissance au niveau de la membrane plasmique. Ils assurent la liaison spécifique et

irréversible à un support ou à une cellule grâce aux adhésines (Chardin et al. 2006; UMVF 2014).

Les pili sexuels sont présents en faible nombre à la surface bactérienne (un à quatre par bactérie). Ils sont plus longs et plus souples que les fimbriae. Ils sont codés par des plasmides (facteur F). Leur architecture creuse joue un rôle dans l'adhérence bactérienne et permet l'arrimage des bactéries entre elles pour procéder à des échanges de matériel génétique (phénomènes de conjugaison). Ces derniers aboutissent à **l'acquisition de gènes de résistance à certains antibiotiques via des plasmides**. Ils peuvent servir aussi de récepteurs spécifiques à des bactériophages (virus bactériens) (Morice 2003; UMVF 2014).

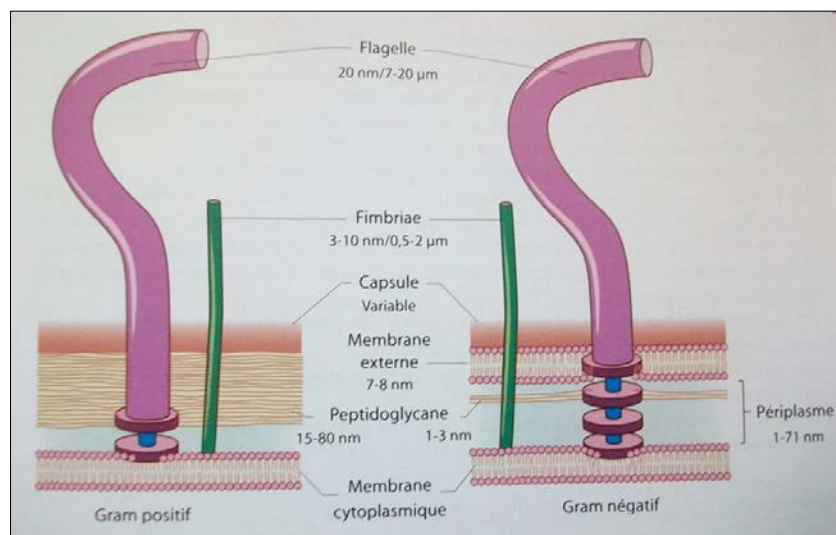


Figure 16 : Représentation schématique de flagelles et de fimbriae chez une bactérie à Gram positif et une bactérie à Gram négatif (Chardin et al, 2006)

3. La flore bactérienne orale pathogène

i. Nature et critères de pathogénicité

Plus de 300 espèces bactériennes différentes peuvent être retrouvées au sein du sulcus dans la cavité buccale d'un même individu (Haffajee et Socransky 1994). Certaines peuvent y être retrouvées en permanence en étant compatibles avec la santé parodontale : on parle de flore bactérienne commensale (Dufour et Svoboda 2005). Au niveau du sulcus sain la flore est composée surtout de bactéries aérobies ou facultatives à Gram négatif. Cette flore peut favoriser la co-agrégation de bactéries parodontopathogènes. Lorsque l'équilibre entre la flore commensale et le système de défense de l'hôte est rompu, la maladie parodontale se développe. On parle de flore bactérienne pathogène.

L'évolution des connaissances en parodontologie a permis de préciser les espèces bactériennes impliquées dans les parodontopathies.

Les postulats de Koch établis par Robert KOCH en 1882 permettent de confirmer le rôle étiologique d'un micro-organisme dans l'apparition d'une maladie. Ils sont rediscutés et modifiés par Evans et Socransky pour les adapter aux maladies parodontales. En 1996, Fredericks y intègre des notions de biologie moléculaire (Fredericks et Relman 1996):

- Une séquence d'acides nucléiques associée avec une bactérie pathogène spécifique doit être présente dans la majorité des cas de la maladie et doit être retrouvée dans les sites les plus atteints.
- Les acides nucléiques associés aux pathogènes doivent être retrouvés en moins grand nombre ou être totalement absents dans les sites sains.
- Le nombre de copies des séquences d'acides nucléiques doit décroître ou devenir indétectable avec la résolution de la maladie, et l'inverse doit avoir lieu avec une réapparition clinique de la maladie.

Aucune espèce bactérienne n'est capable d'entraîner à elle seule tous les mécanismes nécessaires à l'installation et à la progression de la maladie parodontale. Pour expliquer leur pathogénie il faut prendre en compte les facteurs de virulence, les notions d'associations

bactériennes et l'organisation en biofilm. Ils constituent des éléments primordiaux de la pathogénicité de la flore parodontopathogène (Dufour et Svoboda 2005).

Les espèces impliquées dans les pathologies parodontales peuvent être classées en cinq groupes bien déterminés. Ces complexes sont détaillés dans la Figure 17 (Socransky et al. 1998).

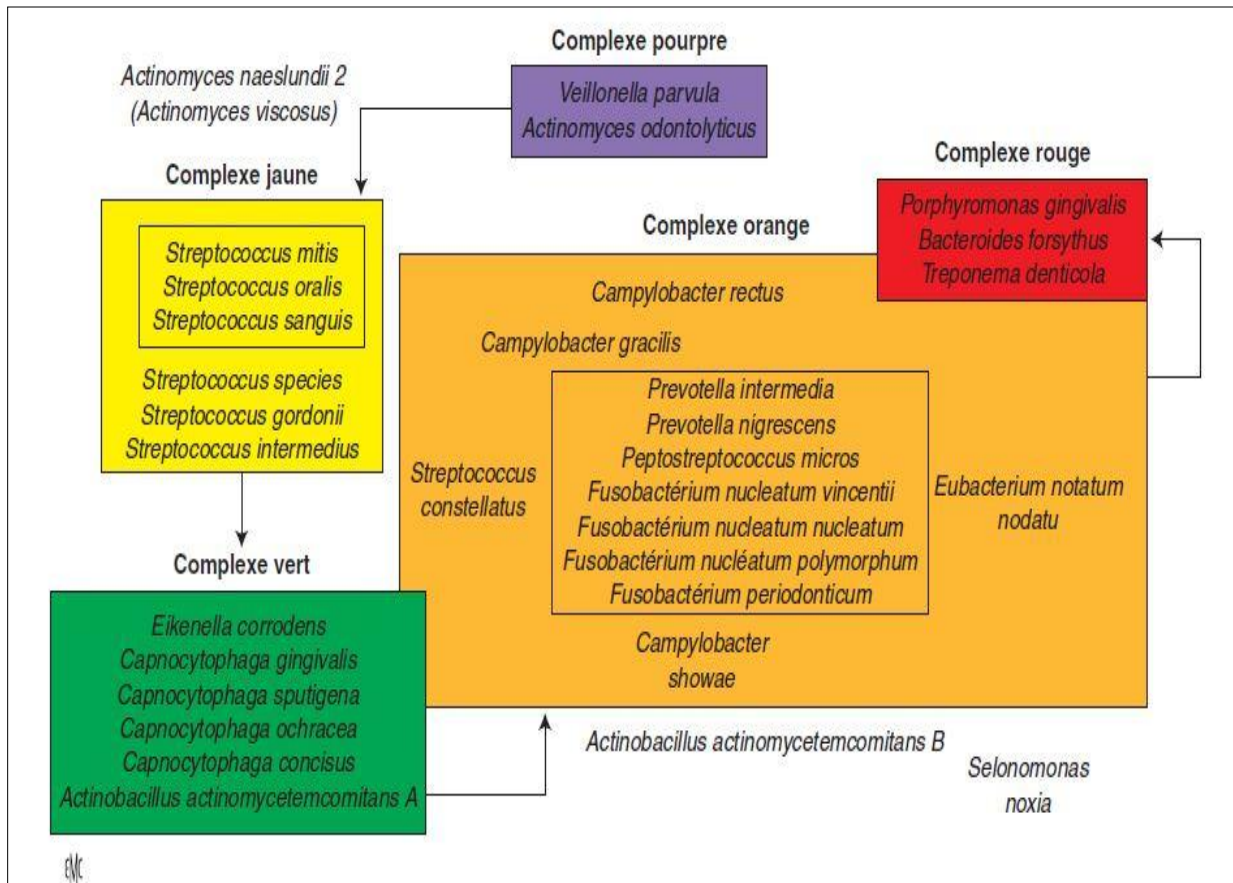


Figure 17 : Représentation schématique des complexes bactériens parodontopathogènes. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* sérotype b forme un complexe à lui seul, car il n'a pas pu être rapproché d'autres bactéries. (Schéma de Pierrard, 2015, d'après Socransky, 1998)

Chaque complexe est fondé sur une association préférentielle de bactéries qui ne se retrouve pas dans les autres complexes. Cette notion a été vérifiée grâce aux données expérimentales provenant de plus de 13000 échantillons de plaque sous-gingivale obtenus chez 185 sujets atteints ou non par une parodontopathie (Socransky et al. 1998). Les bases biologiques de ces associations ne sont pas connues mais certaines bactéries pourraient sécréter des facteurs de croissance pour les autres espèces du complexe. Les complexes interviennent à différents stades de la pathologie.

Les complexes verts et jaunes interviennent en premier. Ils sont composés de bactéries colonisatrices primaires compatibles avec la santé parodontale et à l'origine de certaines lésions carieuses (caries initiales des surfaces lisses).

Les complexes orange et rouge sont retrouvés dans les poches parodontales les plus profondes, dans les phases les plus actives de parodontites et dans la flore des patients répondant très faiblement au traitement (Socransky et al. 2002; Dufour et Svoboda 2005).

Chacune des maladies parodontales est associée à un certain nombre d'espèces bactériennes causales. Elles sont rassemblées ci-après dans le Tableau 4.

Gingivite induite par la plaque	GUN et PUN	Parodontite agressive localisée	Parodontite agressive généralisée	Parodontite chronique
		<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>
<i>Capnocytophaga sputigena</i> et <i>C.gingivalis</i>			<i>Capnocytophaga granulosa</i>	
		<i>Eikenella corrodens</i>		<i>Eikenella corrodens</i>
<i>Streptococcus mitis</i> et <i>S.sanguinis</i>				
<i>Veillonella parvula</i>				<i>Veillonella spp.</i>
<i>Actinomyces naeslundii</i> et <i>A.gerencseriae</i>				<i>Actinomyces naeslundii</i>
			<i>Anaeroglobus geminatus</i>	
		<i>Eubacterium nodatum</i>		
				<i>Prevotella melaninogenica</i>
<i>Neisseria mucosa</i>				
			<i>Treponema lecithinolyticum</i>	
			<i>Dialister invisus</i>	
<i>Leptotrichia buccalis</i>				
<i>Campylobacter gracilis</i>				
	<i>Selenomonas spp.</i>		<i>Selenomonas spp.</i>	
<i>Spirochètes</i>	<i>Spirochètes</i>			<i>Spirochètes</i>
		<i>Campylobacter gracilis</i>	<i>Campylobacter rectus</i>	<i>Campylobacter rectus</i>
<i>Prevotella spp</i>				
	<i>Fusobacterium spp</i>			
<i>Parvimonas micra</i>			<i>Parvimonas micra</i>	<i>Parvimonas micra</i>
<i>Fusobacterium nucleatum</i>		<i>Fusobacterium nucleatum</i>		<i>Fusobacterium nucleatum</i>
	<i>Prevotella intermedia</i>	<i>Prevotella intermedia</i>	<i>Prevotella intermedia</i>	<i>Prevotella intermedia</i>
		<i>Porphyromonas gingivalis</i>	<i>Porphyromonas gingivalis</i>	<i>Porphyromonas gingivalis</i>
		<i>Treponema denticola</i>	<i>Treponema denticola</i>	<i>Treponema denticola</i>
<i>Tannerella forsythia</i>		<i>Tannerella forsythia</i>	<i>Tannerella forsythia</i>	<i>Tannerella forsythia</i>

Tableau 4: Espèces bactériennes impliquées dans les différentes maladies parodontales (d'après AFSSAPS, 2011).

ii. Facteurs de virulence des bactéries parodontopathogènes

Au cours des maladies parodontales les bactéries exercent des effets délétères sur les cellules des tissus parodontaux : c'est l'expression de leurs facteurs de virulence. Ils regroupent l'ensemble des artifices cellulaires et moléculaires favorisant la croissance des bactéries parodontopathogènes et leur colonisation tissulaire. Ils leur permettent aussi d'échapper aux systèmes de défense de l'hôte et de favoriser les mécanismes inflammatoires ou de destruction tissulaire (Houle et Grenier 2003; Dufour et Svoboda 2005).

(1) Facteurs favorisant la croissance et la colonisation bactérienne

- Fimbriae, des pili et des adhésines :

Les fimbriae et les pili permettent :

- une colonisation par les bactéries de différents supports (biofilm, cellules épithéliales, membrane basale, tissu conjonctif, érythrocytes, autres espèces bactériennes...);
- des interactions interbactériennes ou avec d'autres cellules de l'hôte (rôle des adhésines aux extrémités des fimbriae qui peuvent être considérés comme des facteurs de virulence à part entière) ;
- des phénomènes de conjugaisons bactériennes (rôle des pili sexuels) autorisant des échanges génétiques (**gènes de résistance aux antimicrobiens** notamment).

- Enzymes :

De nombreuses bactéries parodontopathogènes sont asaccharolytiques : elles nécessitent pour leur croissance et leur survie la présence de nutriments adaptés (acides aminés, fer..). Ces derniers sont notamment générés par la dégradation de protéines sériques et tissulaires par des enzymes bactériennes de type protéases. C'est le cas par exemple de *P. gingivalis*

qui possède des enzymes lui permettant de dégrader les produits sanguins afin d'obtenir des facteurs essentiels (Dufour et Svoboda 2005).

- Bactériocines :

Les bactériocines sont des peptides synthétisés par certaines bactéries et porteurs d'une activité antimicrobienne à spectre restreint : elles agissent en se fixant sur un récepteur spécifique de la cellule cible et en déstabilisant la membrane cytoplasmique par la formation de pores (Lepargneur et Rousseau 2008). Les bactériocines jouent un rôle important dans la compétition entre souches bactériennes. *Fusobacterium nucleatum* produit sa propre bactériocine qui régule la croissance de la flore bactérienne pathogène (Ribeiro-Ribas et al. 2009). Il en serait de même pour *A. actinomycetemcomitans* avec l'actinobacillin (Fives-Taylor et al. 1999). **Ces bactériocines peuvent représenter une alternative aux traitements par antibiotiques et une réponse aux mécanismes de résistances bactériennes à ces molécules** (Dufour et Svoboda 2005).

- Glycocalyx :

Le glycocalyx représente un moyen d'adhésion à des supports biologiques ou inertes. C'est une réserve nutritive majeure. **Il participe à limiter l'action des antimicrobiens** (Chardin et al. 2006; UMFV 2014).

(2) Facteurs favorisant l'évasion bactérienne des systèmes de défense de l'hôte

- Capsule bactérienne et glycocalyx :

La capsule empêche la phagocytose bactérienne par les cellules de l'immunité. Les mécanismes de défense de l'hôte contre ces bactéries encapsulées nécessitent une adaptation particulière : synthèse de quantités adéquates d'immunoglobulines contre les polysaccharides constitutifs de la capsule et intervention du complément pour obtenir une opsonisation accrue et des phagocytes actifs. **La capsule représente également une barrière imperméable à certains éléments toxiques pour la cellule bactérienne, comme les antimicrobiens, empêchant ainsi sa dégradation** (Dufour et Svoboda 2005).

Le glycocalyx est aussi un élément protecteur pour la bactérie vis-à-vis de l'immunité (Chardin et al. 2006).

- Enzymes :

Des bactéries parodontopathogènes entravent l'action des cellules immunitaires par la production d'enzymes. *A.actinomycetemcomitans* a la capacité d'inhiber le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles (PNN) : la phagocytose des cellules bactériennes pathogènes par ces derniers est diminuée. Par ailleurs, les enzymes bactériennes *catalases* et *superoxydes dismutases* rendent inactifs le peroxyde d'hydrogène et les anions superoxydes produits par les neutrophiles : la bactériolyse est limitée.

P. gingivalis est également capable de produire des enzymes de type protéases dirigées spécifiquement contre les composants de défense de l'hôte (immunoglobulines, facteurs du complément, protéines de régulation) (Abe et al. 1998). Cette destruction perturbe ainsi les phénomènes d'agglutination bactérienne, d'opsonisation et donc la phagocytose des bactéries par les PNN. D'autres protéases peuvent également déréguler l'homéostasie tissulaire (dégradation des populations cellulaires de fibroblastes) aboutissant à une destruction tissulaire parodontale (Baba et al. 2001).

- Toxines :

Les bactéries rencontrées en pathologie humaine produisent des toxines protéiques qui leur confèrent une virulence particulière. Certaines toxines agissent à l'extérieur de la cellule en se liant à des récepteurs cellulaires ou en réalisant des pores dans la membrane. (Galmiche et Boquet 2011). Ainsi, *A.actinomycetemcomitans* produit des leucotoxines ciblant les neutrophiles et les lymphocytes T et B. A forte concentration ces leucotoxines engendrent la formation de pores dans la membrane de ces cellules immunitaires entraînant alors leur lyse (Bercy et Tenenbaum 1996; Fives-Taylor et al. 1999). A faible concentration, les leucotoxines inhibent la formation des immunoglobulines et provoquent des réactions inflammatoires.

- Internalisation dans les cellules de l'hôte :

Certaines bactéries telles que *P. gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *A. actinomycetemcomitans* et *F. nucleatum* ont la capacité de s'intégrer dans les cellules de l'hôte et plus particulièrement dans les cellules de l'épithélium gingival. Le processus requiert de l'énergie apportée à la fois par la bactérie et le tissu. Il repose également sur la structure tissulaire (cytosquelette) et sur des protéases bactériennes ciblant le tissu gingival (Lamont et al. 1995). En outre, les fimbriae facilitent l'adhésion bactérienne au tissu et déclenchent la présentation de protéines de surface bactériennes requises pour l'invasion tissulaire (Weinberg et al. 1997). **Ces bactéries deviennent hors de portée** du système immunitaire (Vitkov et al. 2005) et **des antimicrobiens** : c'est notamment le cas des molécules peu lipophiles à faible diffusion intracellulaire comme les pénicillines (Bingen 2005; Laurent 2014).

(3) Facteurs favorisant les mécanismes inflammatoires et de destruction tissulaire

- Enzymes

Les bactéries synthétisent des enzymes qui favorisent un dysfonctionnement du système immunitaire de l'hôte. Ces mêmes protéases sont également impliquées dans les phénomènes d'inflammations et de destructions tissulaires (Abe et al. 1998). On associe à *A. actinomycetemcomitans* et *P. gingivalis* des enzymes dirigées exclusivement contre les molécules de structure des tissus (collagénases notamment) (Fives-Taylor et al. 1999). *P. gingivalis* produit aussi une protéase qui active en supplément les zymogènes (précurseurs inactifs des MMP impliquées dans la dégradation tissulaire) (DeCarlo et al. 1997).

D'autre part, il existe des facteurs à action indirecte. Certaines protéases de *P. gingivalis* peuvent activer le système kallikréine-quinine. Il est constitué de protéines sanguines jouant un rôle dans les mécanismes de l'inflammation : une fois activé la perméabilité vasculaire est augmentée. Cela engendre à la fois une augmentation de la concentration en nutriments bactériens dans les sites atteints et une augmentation du

recrutement des polynucléaires neutrophiles (PNN). L'augmentation du nombre de ces derniers va causer une destruction tissulaire majorée du fait de relargages enzymatiques.

- Toxines :

Des substances entraînant une résorption osseuse directe sont sécrétées par les bactéries (acide lipoteichoïque, ammoniacque). La capsule et les molécules de surface jouent aussi un rôle non négligeable: *A. actinomycetemcomitans* possède un matériel amorphe de surface (chaperonne GroEL) qui interagit et active les ostéoclastes (Fives-Taylor et al. 1999).

Les bactéries sécrètent de nombreuses cytotoxines (acides butyriques et propioniques, indoles, amines, ammoniacque, CSV...) : chez *A. actinomycetemcomitans*, elles ont pour cible les fibroblastes en inhibant leur synthèse d'ADN (Fives-Taylor et al. 1999).

- Lipopolysaccharide (LPS) et cytokines :

Le LPS est présent au sein de la structure de toutes les bactéries à Gram négatif. Sa partie lipidique (le lipide A) présente un fort pouvoir antigénique. Le lipide A se montre impliqué dans des effets biologiques divers (réaction inflammatoire...). Il entraîne une production de cytokines et de médiateurs pro-inflammatoires associés à la progression des parodontopathies (Houle et Grenier 2003; Dufour et Svoboda 2005). Ces cytokines et médiateurs de l'inflammation favorisent la production de métalloprotéases de la matrice (MMP) par les cellules de l'hôte. Une fois activées elles participent à la destruction collagénique et à la résorption osseuse (Houle et Grenier 2003).

(4) Rôle du biofilm

De manière générale le biofilm participe à l'expression de la virulence bactérienne en renforçant la pathogénicité, la persistance et le développement des populations bactériennes le composant (Sansone 2010). En effet il contribue à garantir : (Dufour et Svoboda 2005; Chardin et al. 2006)

- Une protection des bactéries contre les défenses de l'hôte en limitant la pénétration des cellules phagocytaires et des molécules immunitaires bactéricides comme les immunoglobulines ;
- Une mutualisation des systèmes de défense bactériens (cytokines dirigées contre les cellules immunitaires, inhibition des propriétés phagocytaires et bactéricides des cellules immunitaires...) (Sansone 2010);
- Une diversification génétique intense des populations bactériennes leur assurant une meilleure survie (Klingler et al. 2005);
- Des interactions et des coopérations métaboliques interbactériennes aisées favorables à leur développement ;
- Un apport simplifié et une concentration élevée en nutriments bactériens (action de protéases sur les tissus environnants, rôle de la matrice comme réserve nutritionnelle...);
- Une protection et une stabilité vis-à-vis des modifications environnementales extérieures et des facteurs physico-chimiques potentiellement délétères (rayons X, rayons UV, modifications du pH, déshydratation, variation de pressions osmotiques ou de températures...).

Il existe une grande hétérogénéité des conditions physico-chimiques au sein du biofilm (pH, concentration en ions métalliques, pression partielle en oxygène et dioxyde de carbone...). La communauté microbienne a même la capacité de moduler ces conditions environnementales pour les rendre plus favorables à certaines espèces (Michel et al. 2010). Il apparaît un gradient d'oxygène avec des conditions anaérobies strictes dans les couches basales tandis que les couches les plus superficielles peuvent accueillir des bactéries aérobies. Cette particularité est propice à la coexistence de bactéries de natures très différentes qui expriment des facteurs de virulence complémentaires dans cet espace

restreint : différents écosystèmes qui sont le reflet de l'adaptation bactérienne aux conditions environnementales se développent dans le biofilm (Dufour et Svoboda 2005; Klingler et al. 2005).

L'ensemble des facteurs de virulence bactériens sont synthétisés dans le Tableau 5. Certains d'entre eux sont même impliqués dans les phénomènes de résistance aux antimicrobiens.

Colonisation et adhésion au site	Croissance et survie dans le milieu	Evasion du système de défense de l'hôte	Inflammation et destruction tissulaire
Présence de fimbriae et de pili	Rôle des enzymes (protéases) dans l'apport en nutriments bactériens	Rôle de la capsule et du glycocalyx	Production d'enzymes (protéases) délétères pour les composantes tissulaires
Expression d'adhésines	Rôle des bactériocines	Production d'enzymes et altération du fonctionnement du système immunitaire	Production de protéases activant les mécanismes inflammatoires
Rôle du glycocalyx	Rôle du glycocalyx comme réserve nutritionnelle	Production de toxines bactériennes	LPS et augmentation de la production de cytokines pro-inflammatoires/métalloprotéases matricielles (résorption osseuse)
	Rôle du biofilm (matrice)	Internalisation bactérienne dans les cellules de l'hôte	Production de toxines engendrant résorption osseuse et effets toxiques sur les cellules structurant les tissus
		Rôle du biofilm	

Tableau 5 : Récapitulatif des principaux mécanismes de virulence des bactéries parodontopathogènes. En surligné et souligné les facteurs également impliqués dans l'expression d'une résistance aux antimicrobiens.

2^e partie : Les antimicrobiens en odontologie

Les maladies parodontales sont des pathologies infectieuses à composante inflammatoire caractérisées par la présence de bactéries virulentes. Leur élimination est l'objectif premier de toute thérapeutique. Au-delà des traitements mécaniques conventionnels, le recours à des substances antimicrobiennes représente un moyen supplémentaire d'éradication du facteur bactérien étiologique. On regroupe dans cette catégorie de substances les molécules antibiotiques et antiseptiques. Leur efficacité repose sur leur capacité à détruire ou à inhiber les micro-organismes pathogènes tout en épargnant la flore commensale, dans le but de restaurer une flore bactérienne compatible avec la santé parodontale.

I. Les antibiotiques

1. Généralités

i. Définition

Un antibiotique est d'origine biologique (produit par des micro-organismes fongiques et bactériens) ou de synthèse. Il exerce une activité antibactérienne bactéricide (destruction bactérienne) ou bactériostatique (inhibition de la croissance bactérienne) (Chardin et al. 2006; Casamajor et Descroix 2009).

ii. Données statistiques – évolution du taux de prescription en odontologie

Les antibiotiques ont marqué une révolution au cours du vingtième siècle dans le cadre de la prise en charge des maladies infectieuses bactériennes. Ils sont devenus incontournables dans l'arsenal thérapeutique à disposition du corps médical mais représentent dans le même temps un enjeu de santé publique.

Actuellement peu de nouvelles molécules sont commercialisées: de 2000 à 2013 le nombre de substances antibiotiques disponibles en France (à usage systémique, seules ou en association) a diminué de 20%, passant de 103 à 82. Cette réduction résulte de l'arrêt de la commercialisation de 31 substances alors que seules 10 nouvelles molécules ont été commercialisées sur cette même période (AFSSAPS 2011a; ANSM 2014). Certaines compagnies pharmaceutiques en arrivent même à interrompre purement et simplement leurs programmes de recherche et de développement sur les antibiotiques (OMS 2011; Lamont et al. 2013). L'arsenal médicamenteux à disposition des praticiens pour le traitement de certaines infections s'en trouve restreint. Ce constat n'est pas seulement français ou européen mais bien mondial.

Leur facilité d'utilisation, leur disponibilité mais aussi le principe de précaution face aux maladies supposées infectieuses et la pression des patients ont conduit à une banalisation de l'usage des antibiotiques. Ce constat est symbolisé par une augmentation des prescriptions par les professionnels de santé. Ainsi, entre 1981 et 1991, la consommation d'antibiotiques en France a augmenté de près de 48 % (AFSSAPS 2011b).

Afin d'endiguer cette situation des plans d'action ont été mis en œuvre par les pouvoirs publics, notamment par le Ministère de la Santé, dans l'objectif de mieux maîtriser et de rationaliser les prescriptions antibiotiques. Depuis la campagne de sensibilisation initiée en 2000 et marquée par la slogan « les antibiotiques, c'est pas automatique », une diminution de l'ordre de 10,7% de la consommation en médecine de ville et hospitalière a été décrite jusqu'en 2013 (ANSM 2014). Le niveau le plus bas de la consommation d'antibiotiques a été obtenu en 2004. Depuis cette date, une augmentation continue a été observée sans toutefois atteindre le niveau obtenu en 2000 (ANSM 2014). Elle serait plutôt imputable à la médecine de ville qu'au milieu hospitalier, désormais dans la moyenne européenne (Ministère de la Santé 2011; ANSM 2014). Tous ces éléments soulignent la fragilité des actions menées et la difficulté à induire un changement durable des comportements face à ces prescriptions.

Les données statistiques de consommation d'antibiotiques présentées par la suite sont exprimées en Dose Définie Journalière, ou DDJ (unité de mesure utilisée par l'OMS). Elle correspond à la posologie de référence quotidienne pour un adulte de 70 kg dans l'indication

principale du médicament : elle permet de calculer à partir du nombre d'unités vendues et en fonction du nombre d'habitants, la consommation de chaque molécule (ANSM, 2014).

Cette sur-prescription inappropriée semble être un mal français au sein de l'Union Européenne : malgré les baisses de consommation décrites, la France consomme plus d'antibiotiques que la moyenne européenne. Bien que des efforts indéniables ont été engagés par les professionnels de santé en complément d'une sensibilisation des patients à cette situation, la France se classait toujours en 2012 au 3^e rang des pays les plus consommateurs d'antibiotiques. En Europe ce sont les pénicillines qui sont les molécules les plus prescrites (Ministère de la Santé 2011).

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Allemagne	13,6	12,8	12,7	13,9	13,0	14,6	13,6	14,5	14,5	14,9	14,9	14,5	14,9
Belgique	25,3	23,7	23,8	23,8	22,7	24,3	24,2	25,4	27,7	27,5	28,4	29,0	29,8
Bulgarie	20,2	22,7	17,3	15,5	16,4	18,0	18,1	19,8	20,6	18,6	18,2	19,5	18,5
Espagne	19,0	18,0	18,0	18,9	18,5	19,3	18,7	19,9	19,7	19,7	20,3	20,9	20,9
France	33,4	33,0	32,0	28,9	27,1	28,9	27,9	28,6	28,0	29,6	28,2	28,7	29,7
Grèce	31,7	31,8	32,8	33,6	33,0	34,7	41,1	43,2	45,2	38,6	39,4	35,1	31,9
Italie	24,0	25,5	24,3	25,6	24,8	26,2	26,7	27,6	28,5	28,7	27,4	27,6	27,6
Pays-Bas	9,8	9,9	9,8	9,8	9,7	10,5	10,8	11,0	11,2	11,4	11,2	11,4	11,3
Pologne	22,6	24,8	21,4	n.d.	19,1	19,6	n.d.	22,2	20,7	23,6	21,0	21,9	19,8
République tchèque	n.d.	n.d.	13,9	16,7	15,8	17,3	15,9	16,8	17,4	18,4	17,9	18,5	17,5
Royaume-Uni	14,3	14,8	14,8	15,1	15,0	15,4	15,3	16,5	17,0	17,3	18,6	18,8	20,1
Suède	15,5	15,8	15,2	14,7	14,5	14,9	15,3	15,5	14,6	13,9	14,2	14,3	14,1

Tableau 6: Comparaison des consommations d'antibiotiques en médecine de ville dans plusieurs pays européens. Consommation exprimée en DDJ pour 1000 habitants et par jour. (ANSM, 2014).

Il est évident que les chirurgiens-dentistes ont également leur part de responsabilité dans cette surconsommation d'antibiotiques. Ils sont à l'origine de près de 6% des prescriptions antibiotiques en médecine de ville (une large majorité d'entre elles étant effectuées par les médecins généralistes) (AFSSAPS 2011a). A noter qu'en termes de volumes, plus de 90% de la consommation totale d'antibiotiques s'effectue en secteur de ville, contre moins de 10% en milieu hospitalier (ANSM 2014).

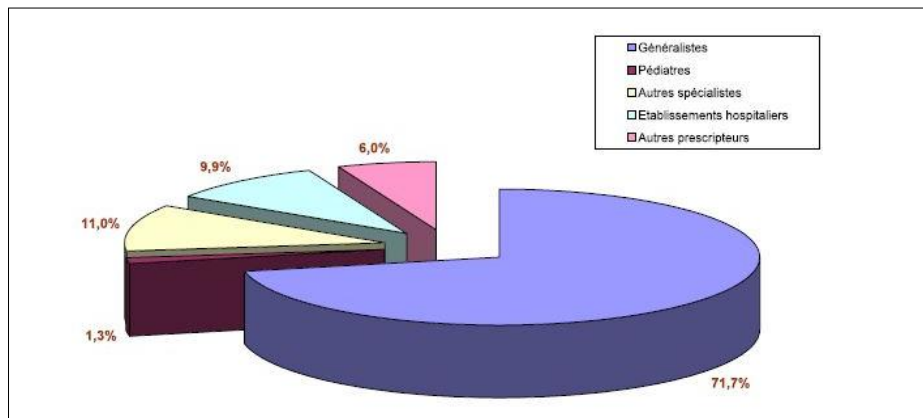


Figure 18 : Répartition des prescriptions antibiotiques par type de prescripteurs en médecine de ville en France. Les chirurgiens-dentistes sont classés dans la catégorie « autres prescripteurs ». (AFSSAPS, 2011).

Si l'on s'attarde sur l'odontologie on note que les antibiotiques représentent les médicaments les plus prescrits avec 30% des prescriptions (contre 4% de la consommation totale de médicaments en France en 2013) (ANSM 2014). Ils le sont à 83,7% dans une visée curative et à 16,3% dans une visée prophylactique. Deux spécialités sont délivrées dans plus de trois quarts des situations cliniques : l'association spiramycine-métronidazole et l'amoxicilline (seule ou associée à l'acide clavulanique) (CNAMTS 2005). D'autres molécules restent encore trop prescrites par des praticiens alors qu'elles n'étaient plus recommandées dès 2001 (pivampicilline, bacampicilline) (AFSSAPS 2001).

Quelle que soit la spécialité médicale l'association amoxicilline-acide clavulanique voit sa consommation augmenter en France ces dernières années (13,9% de la consommation totale d'antibiotiques en médecine de ville en 2000 contre 24,4% en 2013) : cette progression est d'autant plus inquiétante puisque que cette substance est l'une des plus génératrices de résistances bactériennes (InVS et ANSM 2014).

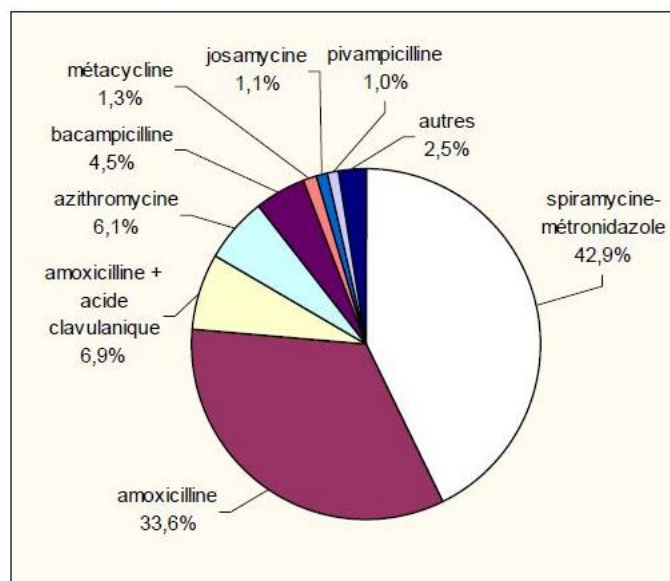


Figure 19 : Répartition des spécialités antibiotiques délivrées en odontologie. (CNAMTS, 2005).

Les pathologies parodontales référencées (abcès parodontal, parodontite et gingivite chronique) sont à l'origine de 23,7% des prescriptions antibiotiques. Les avulsions dentaires sont les actes les plus pourvoyeurs d'antibiothérapie, suivies des détartrages (CNAMTS 2005) : pour ce dernier acte on peut légitimement se poser la question de l'intérêt et de la justification d'un recours aux antibiotiques aussi fréquent.

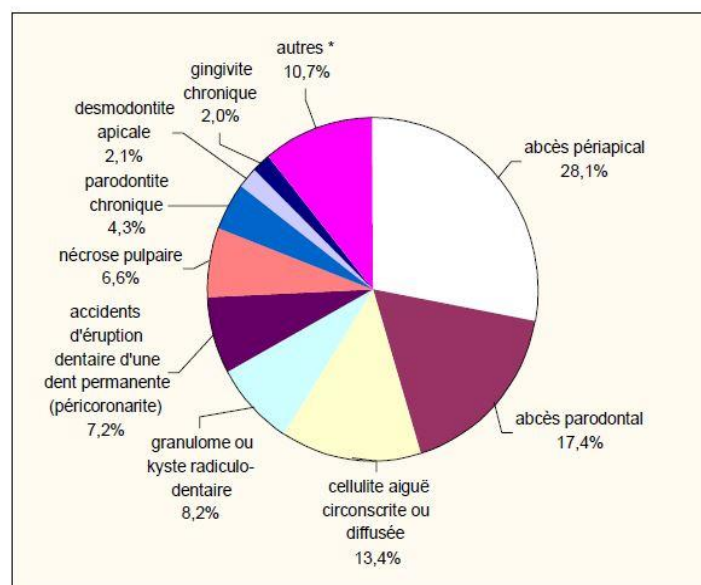


Figure 20 : Répartition des prescriptions antibiotiques en France selon les pathologies en odontologie. (CNAMTS, 2005).

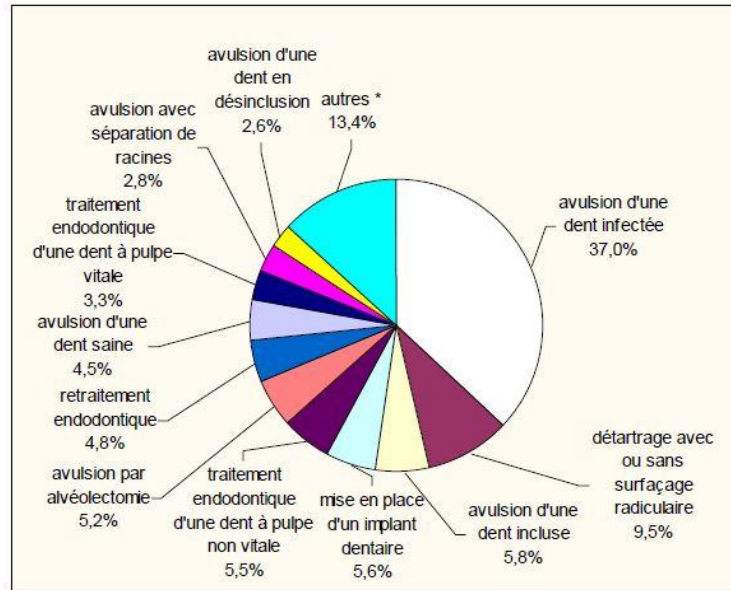


Figure 21 : Répartition des prescriptions antibiotiques en odontologie selon le geste opératoire réalisé (CNAMTS, 2005).

Un tiers de ces prescriptions ne seraient pas justifiées au regard des recommandations élaborées par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) (CNAMTS 2005).

L'un des impacts de cette situation de prescription massive est la sélection de souches bactériennes résistantes (Van de Sande-Bruinsma et al. 2008). Il semble donc important de rationaliser les prescriptions pour éviter cet écueil. Cela passe d'abord par une bonne connaissance par les praticiens des molécules à leur disposition tant au niveau de leurs mécanismes d'action que de leurs propriétés.

iii. Classification en fonction de leur mode d'action

Toutes les structures des cellules procaryotes sont des sites d'actions potentiels pour les molécules antibiotiques. Ces dernières peuvent donc être classées selon leur mode d'action. Seules les molécules recommandées en odontologie sont détaillées.

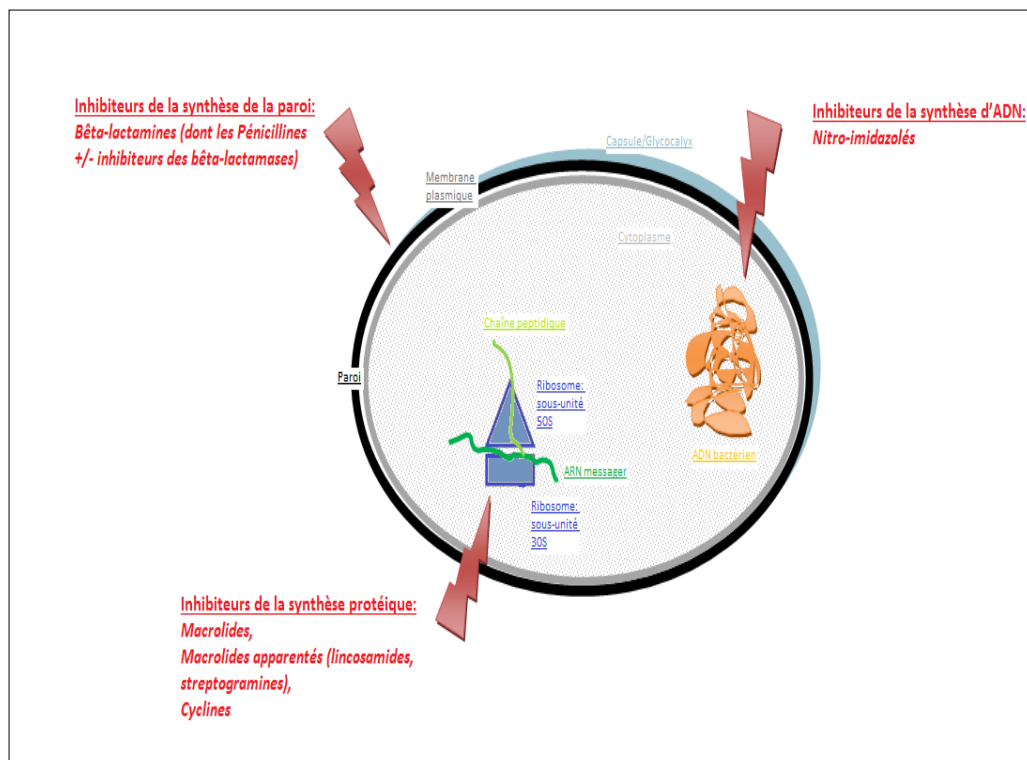


Figure 22: Représentation schématique des sites d'actions bactériens des antibiotiques recommandés en odontologie.

(1) Les inhibiteurs de la synthèse de la paroi bactérienne

Il existe deux groupes moléculaires inhibiteurs de la synthèse de la paroi bactérienne : les glycopeptides et les β -lactamines (eux-mêmes divisés en quatre sous-groupes : pénicillines ou pénames, céphalosporines ou céphèmes, pénèmes, monolactames) (Chardin et al. 2006; Descroix 2010). Seules les pénicillines sont prescrites en odontologie.

- β -lactamines

Les β -lactamines possèdent un noyau (cycle bêta-lactame) qui représente la partie efficace de la molécule. Des variations au niveau de la chaîne latérale naturelle ou greffée permettant de modifier ses propriétés.

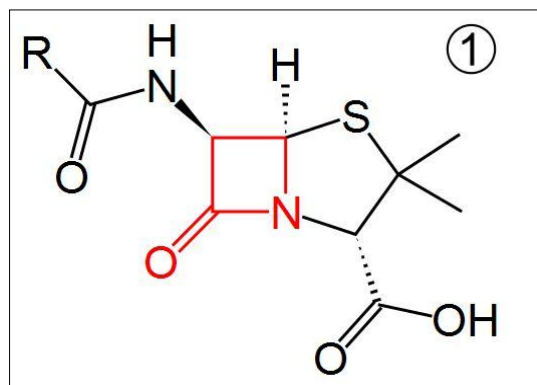


Figure 23 : Structure chimique des pénicillines. En rouge, le cycle bêta-lactame [en ligne]. Disponible sur : https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Beta-lactam_antibiotics_example_1.svg (Fvasconcellos, 2007)

Ce sont des molécules bactéricides qui pénètrent dans la paroi bactérienne pour se lier à des enzymes clés dans la synthèse du peptidoglycane pariétal : les PLP. Le noyau β -lactame présente des homologues structurelles avec le dipeptide terminal D-Ala-D-Ala du peptidoglycane : l'antibiotique peut donc se fixer par liaison covalente à un résidu sérine des PLP à activité transpeptidasique. Les PLP sont alors inhibées : la synthèse du peptidoglycane devient défectueuse. Cette inhibition est à l'origine de la lyse de la paroi par activation d'hydrolases.

Chez les bactéries à Gram positif, les β -lactamines atteignent les transpeptidases à travers la paroi de peptidoglycane déjà constituée ou en cours de constitution. En revanche, chez les bactéries à Gram négatif, elles n'atteignent ces enzymes qu'après pénétration à travers les porines de la membrane externe de la paroi (Faure 2008; Descroix 2010). Ce mécanisme d'inhibition de la synthèse pariétale se déroule au cours de la division cellulaire des bactéries à Gram positif et à Gram négatif : les β -lactamines ne sont donc pas actives sur les bactéries en phase de quiescence.

- Pénicillines

Les sous-familles de pénicillines sont : la pénicilline G, la pénicilline V, la pénicilline M, la pénicilline A (ou aminopénicilline), la carboxypénicilline, l'uréidopénicilline et les associations aux inhibiteurs de β -lactamases (Faure 2008).

Parmi celles-ci seules les pénicillines A présentent un intérêt en odontologie : la molécule princeps est l'amoxicilline. Elle peut être associée à des inhibiteurs des β -lactamases : c'est une réponse pharmacologique aux mécanismes de résistances bactériennes acquises qui seront développés dans la 3^e partie. Leur chef de file est l'acide clavulanique : administré par voie orale il est associé à l'amoxicilline dans un rapport de 1/8 (Descroix 2010).

(2) Les inhibiteurs de la synthèse protéique

Les antibiotiques inhibiteurs de la synthèse protéique bactérienne comportent les tétracyclines, les macrolides et les macrolides apparentés aussi dénommés MLS (Macrolides-Lincosamides-Streptogramines). Leur point commun est de promouvoir un effet antibactérien par inhibition de la synthèse protéique lors de l'étape de traduction de l'ARN messager bactérien (ARNm). Ils sont bactériostatiques puisqu'ils empêchent la croissance bactérienne sans entraîner leur mort (Descroix 2010).

- Cyclines

Les tétracyclines sont divisées en deux générations. Les molécules de la seconde génération (obtenue par héli-synthèse et à action prolongée) sont les seules spécialités

indiquées en odontologie. La molécule princeps est la doxycycline. Leur structure chimique est composée d'un noyau tétracyclique, particularité qui a donné leur nom (Descroix 2010).

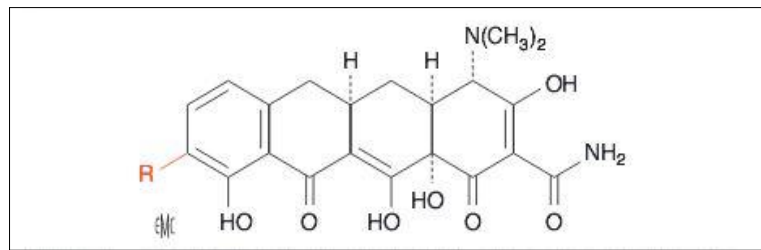


Figure 24 : Structure chimique des tétracyclines. En noir, le noyau cyclique commun à ces molécules. (N'Guyen et al., 2012).

Ces antibiotiques pénètrent au sein des bactéries à Gram négatif à travers la paroi soit par un mécanisme de diffusion passive via les porines, soit par un système de transport actif énergie-dépendant grâce à un système de pompe de la membrane plasmique (Chopra et Roberts 2001; Descroix 2010). Ils viennent inhiber ensuite la synthèse protéique. Pour cela, ils se fixent sur la sous-unité 30S du ribosome bactérien empêchant la formation du complexe ARN de transfert (ARNt)-acide aminé sur le site accepteur (site A) du ribosome. Les acides aminés ne sont plus transférés et l'élongation de la chaîne protéique s'interrompt (N'Guyen et Baumard 2012).

- Macrolides

Les macrolides sont dénommés ainsi car leur structure chimique est composée d'un noyau macrocyclique à structure lactonique sur lequel sont fixés des oses. Les 40 molécules qui composent cette famille d'antibiotiques sont classées en fonction du nombre d'atomes de carbone du cycle lactone (Descroix 2010):

- 14 atomes pour la clarithromycine
- 15 atomes pour l'azithromycine
- 16 atomes pour la spiramycine.

Leur mécanisme d'action nécessite une pénétration intra-bactérienne de la molécule pour atteindre leur cible : le ribosome dans le cytoplasme. La pénétration des macrolides débute par diffusion passive (aucun transporteur spécifique n'a été mis en évidence). L'absence de membrane externe au sein de la paroi des bactéries à Gram positif facilite cette

pénétration. En revanche, chez les bactéries à Gram négatif la diffusion passive est restreinte par le LPS de cette membrane externe. Les macrolides gagnent alors l'espace périplasmique au moyen de porines qui régulent leur flux en fonction de leur hydrophilie, de leur charge et de leur taille. Enfin, pour atteindre le cytoplasme l'antimicrobien traverse la bicouche lipidique de la membrane plasmique par diffusion passive (Rammaert et Alfandari 2006).

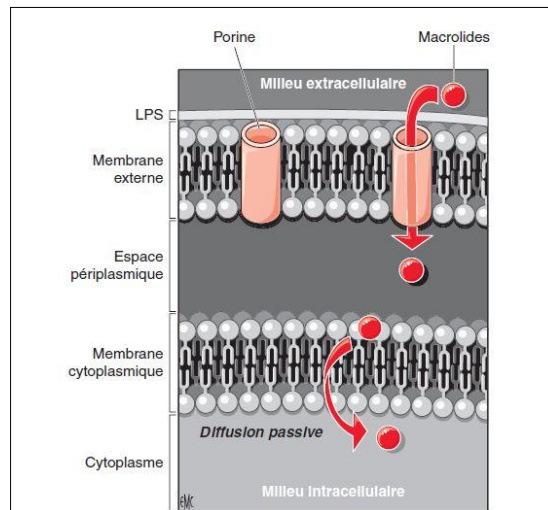


Figure 25 : Schéma représentant la pénétration des macrolides dans les bactéries à Gram négatif. (Rammaert et al. 2006).

L'activité des macrolides s'exerce au niveau de la fraction 50S du ribosome bactérien. A un stade précoce de la synthèse protéique ils se fixent sur cette sous-unité 50S. L'assemblage avec la sous-unité 30S est bloqué. La traduction de l'ARNm par le ribosome s'en trouve inhibée. L'élongation de la chaîne peptidique est bloquée, elle se décroche prématurément (Rammaert et Alfandari 2006).

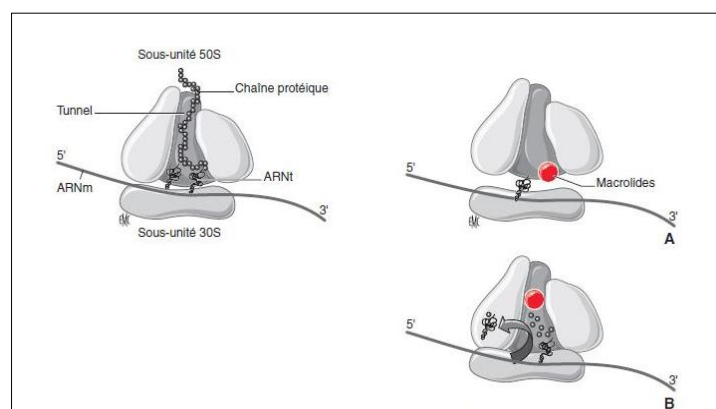


Figure 26 : Schémas représentant l'action des macrolides au niveau du ribosome bactérien. A : blocage de l'assemblage des deux sous-unités ribosomales. B : blocage du tunnel et décrochement prématuré de l'ARNt-amine (ARN portant la chaîne polypeptidique en cours de croissance). (Rammaert et al., 2006).

- Macrolides apparentés

- Lincosamides

La famille des lincosamides est composée de deux molécules : la lyncomycine et la clindamycine. Seule la clindamycine est recommandée en odontologie. Les macrolides apparentés agissent de la même manière que les macrolides (fixation au niveau de la fraction 50S du ribosome bactérien pour inhiber la traduction) (Descroix 2010).

- Streptogramines

On compte une douzaine de complexes moléculaires dans cette famille mais seulement un présente un intérêt en odontologie : la pristinamycine.

Les streptogramines agissent également en inhibant la synthèse protéique bactérienne en se fixant sur la sous-unité 50S du ribosome bactérien (Descroix 2010).

(3) Les inhibiteurs de la synthèse d'acide nucléique

Les antibiotiques inhibiteurs de la synthèse d'acide nucléique sont regroupés dans la famille des nitro-imidazolés, représentée en odontologie par le métronidazole. Il s'agit d'un antiparasitaire avec une action bactéricide spécifique aux bactéries anaérobies strictes.

Après pénétration dans la bactérie par diffusion, le métronidazole est activé par réduction de son groupement nitro (NO₂) (Land et Johnson 1999). La nécessité d'une activation de ces antibiotiques limite leur spectre aux bactéries anaérobies et à certaines espèces microaérophiles car ce sont les seules espèces capables d'effectuer cette réaction de clivage (Descroix 2010).

Après activation de la molécule, il s'établit une synthèse de radicaux libres cytotoxiques et d'autres produits intermédiaires très réactifs : ces derniers sont susceptibles de causer directement des dommages à l'ADN, à l'ARN et aux protéines intracellulaires de la bactérie (Dumitrescu 2010). La mort cellulaire intervient par inhibition de la synthèse et de la

réparation de l'ADN ainsi que par des anomalies de transcription (Samuelson 1999; Martinez et Caumes 2008).

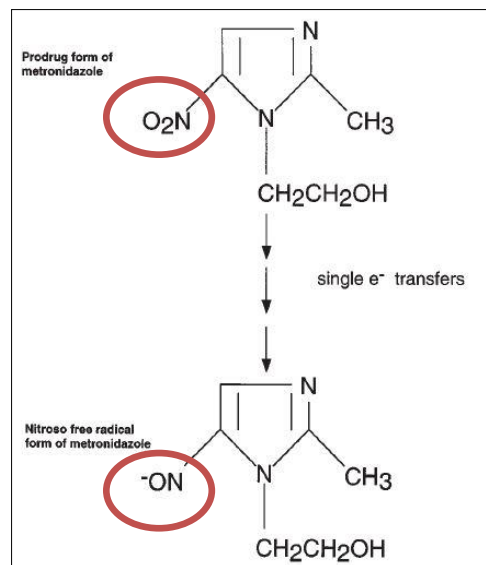


Figure 27 : Activation du métronidazole par transfert d'électrons au niveau de son groupement nitro figurant en rouge (réaction de réduction) (Land et Johnson, 1999).

Les fluoroquinolones sont également des antibiotiques qui inhibent la synthèse d'ADN bactérien (inhibition des enzymes impliqués dans le maintien de la structure de l'ADN). Ces molécules de synthèse développées dès la fin des années 1980 ne sont pas recommandées en odontologie : leurs propriétés peuvent cependant présenter plusieurs intérêts (Mérens et Servonnet 2010).

Mécanisme d'action	Famille d'antibiotiques
Inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne	Bêta-lactamines (dont les Pénicillines +/- inhibiteurs des bêta-lactamases)
Inhibition de la synthèse protéique	Macrolides, macrolides apparentés (lincosamides, streptogramines) et cyclines
Inhibition de la synthèse d'ADN	Nitro-imidazolés

Tableau 7: Classement des familles d'antibiotiques recommandées en odontologie en fonction de leur mode d'action

2. Critères de choix de prescription des molécules antibiotiques en odontologie

Le choix des molécules antibiotiques prescrites par les praticiens pour traiter les infections de la sphère orale et notamment les infections parodontales doit tenir compte de l'ensemble de leurs propriétés.

i. Spectres antibactériens

Le spectre d'activité antibactérienne d'un antibiotique regroupe l'ensemble des espèces bactériennes sur lesquelles il est actif. C'est un des critères de choix incontournable de la molécule prescrite. Il n'est pas fixé de manière immuable mais varie avec les résistances acquises par les bactéries. Il permet de répartir les espèces bactériennes en trois classes selon leur comportement (AFSSAPS 2005):

- Sensible : l'espèce est composée de souches inhibées par les concentrations atteintes après administration du médicament aux posologies validées par l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Le spectre est d'autant plus large que le nombre d'espèces bactériennes sensibles est important.
- Modérément sensible : l'antibiotique est modérément actif sur la majorité des souches appartenant à cette espèce. Des résultats cliniques satisfaisants peuvent être observés lorsque les concentrations de l'antibiotique sur le site de l'infection sont supérieures à la concentration minimale inhibitrice (CMI).
- Résistante : l'échec thérapeutique doit être attendu. Les souches sont naturellement résistantes à l'antibiotique ou une majorité des souches a acquis une résistance.

La concentration minimale inhibitrice (CMI, exprimée en mg/l) est une valeur qui exprime l'activité antibactérienne in vitro de l'antibiotique. C'est la plus faible concentration d'antibiotique qui inhibe la multiplication bactérienne (bactériostase) en 18-24 heures. La concentration minimale bactéricide (CMB) est la plus faible concentration d'antibiotique détruisant 99,99 % de la population bactérienne en 18-24 heures. La comparaison des CMI permet d'établir une échelle d'activité de chaque antibiotique vis à vis des différentes

espèces bactériennes pathogènes et de comparer les antibiotiques entre eux pour la même espèce.

Le spectre renseigne sur le potentiel d'activité d'un antibiotique ainsi que ses limites. Il n'est qu'un des éléments du choix thérapeutique pour orienter le prescripteur vers une antibiothérapie adaptée. Il faut savoir que la liste des espèces bactériennes entrant dans le spectre se limite généralement aux seules espèces impliquées dans les pathologies ciblées par les indications thérapeutiques accordées par l'AMM. L'action d'un antibiotique est testée sur chaque espèce bactérienne séparément. Ainsi, les valeurs des CMI indiquées pour un antibiotique donné correspondent à la CMI pour une bactérie à l'état planctonique et non prise au sein d'un biofilm.

Les examens bactériologiques avec antibiogramme ne sont réservés qu'à certains cas cliniques, étant donné leurs délais, leurs coûts et le manque de spécificité des bactéries impliquées dans les pathologies parodontales. La stratégie générale de prescription des antibiotiques proposée repose donc sur un accord professionnel à partir des données croisant les souches bactériennes impliquées, le spectre d'activité des antibiotiques et le niveau des résistances bactériennes (AFSSAPS 2011b). On parle d'antibiothérapie probabiliste.

- Pénicillines

Le spectre des pénicillines A est large. Il inclut les cocci à Gram positif et à Gram négatif, les bacilles à Gram positif et les bacilles à Gram négatif de façon variable. Une augmentation des résistances vis-à-vis des anaérobies est observée. Les aminopénicillines sélectionnent les bactéries productrices de bêta-lactamases : ce mécanisme de résistance peut conduire à utiliser en deuxième intention une association d'amoxicilline et d'acide clavulanique (Descroix 2010).

- Tétracyclines

Le spectre des tétracyclines se présentait comme initialement large au début de sa commercialisation. A l'heure actuelle il se réduit toujours plus avec l'augmentation des résistances à son encontre. 60 % à 80 % des bactéries anaérobies strictes présentent une résistance tout comme 70 % des cocci à Gram positif. En revanche, les bactéries à

localisation intracellulaire telles que *A.actinomycetemcomitans* se montrent très sensibles (Descroix 2010).

Ces antibiotiques présentent d'autres propriétés au-delà d'une simple activité antibactérienne avec notamment un effet anti-inflammatoire in vitro lié à leur effet inhibiteur sur les métalloprotéases de la matrice (MMP) impliquées dans les parodontopathies. De nombreuses études sont en cours pour leur trouver de nouvelles applications cliniques. À l'heure actuelle, leur seule indication non infectieuse est la limitation de la perte de parodonte dans les parodontopathies chroniques (inhibiteur de collagénases) pour la doxycycline (Periostat®) (N'Guyen et Baumard 2012).

- Macrolides et macrolides apparentés

Le spectre antibactérien des macrolides est étroit. Il concerne les bactéries à Gram positif, les cocci à Gram négatif, certains bacilles à Gram négatif, les bactéries anaérobies et les bactéries à développement intracellulaire. Leur efficacité est très variable sur les espèces bactériennes anaérobies strictes fréquemment retrouvées dans les maladies parodontales (*Prevotella*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium*, *Tannerella*).

Le spectre des lincosamides est large (à l'exception des bacilles aérobies à Gram négatif) : il est bien adapté à la flore pathogène de la cavité buccale.

Pour les streptogramines, la pristinamycine est particulièrement active sur les cocci à Gram positif et les bactéries anaérobies (Descroix 2010).

- Nitro-imidazolés

Le spectre est limité aux seules bactéries anaérobies et à certaines espèces microaérophiles. Il faut toujours les utiliser en association lorsque la présence concomitante de bactéries aérobies est suspectée (Descroix 2010). Le métronidazole seul peut éliminer *P. gingivalis* et *P. intermedia*, germes rencontrés dans les parodontites agressives et réfractaires (Orti et al. 2004). Les protozoaires se montrent également sensibles à cet antibiotique (Martinez et Caumes 2008).

		B-lactamines		Macrolides et apparentés			Cyclines	Nitro-imidazolés
		Pénicillines A	Pénicillines A + acide clavulanique	Macrolides	Lincosamides	Streptogramines		
Bacilles à Gram positif	<i>Actinomyces</i>	S	S	S*	S	S	S*	R
	<i>Eubacterium</i>	S	S	S	S	S	S*	S/R
Bacilles à Gram négatif	<i>A. actinomycetem- comitans</i>	S	S	S/R	S*	S	S*	R
	<i>C. rectus</i>	S	S	S	S	/	S*	R
	<i>Capnocytophaga</i>	S/R	S	S/R	S	S	S	R
	<i>E. corrodens</i>	S*	S	R	R	/	S/R	R
	<i>Fusobacterium</i>	S*	S	R	S*	S	S*	S
	<i>P. gingivalis</i>	S	S	S	S	S	S*	S
	<i>P. intermedia</i>	S/R	S	S*	S*	S	S*	S*
	<i>Selenomonas</i>	S/R	S	S/R	S	/	S*	S
<i>T. forsythia</i>	S	S	S	S	S	S	S	
Cocci à Gram positif	<i>P. micra</i>	S	S	S	S	S/R	S*	S
	<i>Streptococcus</i>	S	S	S/R	S/R	S	S/R	R
Cocci à Gram négatif	<i>Spirochètes</i>	S	S	S*	S	/	S*	S
	<i>Veillonella</i>	S	S	S*	S	R	S*	S*

Tableau 8: Présentation des spectres des antibiotiques recommandés en odontologie sur les bactéries impliquées dans les maladies parodontales. S : sensible. R : résistant. S/R : >10% de souches résistantes. * : résistance décrite. / : données insuffisantes ou absentes. (D'après AFSSAPS, 2011).

ii. Pharmacocinétique

La pharmacocinétique étudie le comportement d'une substance active contenue dans un médicament après son administration dans l'organisme. Elle comprend quatre étapes: absorption, distribution, métabolisation, excrétion du principe actif et de ses métabolites (Launay-Vacher 2003).

Les paramètres pharmacocinétiques permettent de déterminer l'efficacité in vivo de la molécule médicamenteuse : celle-ci se montre différente de celle in vitro étant donné l'interférence possible de facteurs environnementaux avec son action (métabolites antibactériens, activité pH dépendante...). Par exemple, *A. actinomycetemcomitans* présente une bonne sensibilité aux cyclines in vitro mais elle est moyenne in vivo malgré des concentrations sanguines et crévicales importantes. Cela s'explique par la fixation des cyclines aux tissus environnants : une libération prolongée est favorisée mais la concentration in situ est limitée. De plus, la population bactérienne présente au sein des poches parodontales est plus importante à l'inoculum standard employé pour déterminer la CMI in vitro. La distribution et l'action des antibiotiques ne sont donc pas les mêmes que celles observées in vivo : l'extrapolation est difficile (Bercy et Tenenbaum 1996). Les données pharmacocinétiques pour chacune des molécules antibiotiques figurent dans le Tableau 9.

- Pénicillines

La diffusion tissulaire de l'amoxicilline dans les fluides et les tissus infectés est bonne, à l'inverse de la diffusion cellulaire plus limitée (Bouvet 2010; Pichot et al. 2013). La diffusion au niveau des tissus parodontaux est limitée et inférieure à celles d'autres antibiotiques utilisés en odontologie. Par ailleurs, du fait de sa très faible lipophilie, l'amoxicilline n'est pas capable de diffuser à l'intérieur des cellules de l'hôte : cette molécule n'est donc pas active sur les bactéries intracellulaires (Bisson 2009; VIDAL 2009; Descroix 2010).

- Tétracyclines

La diffusion tissulaire est bonne dans l'organisme et plus particulièrement dans la gencive et l'os alvéolaire puisque la concentration dans le fluide gingival accède à des taux

deux à quatre fois plus élevés que ceux retrouvés dans le sang (Casamajor et Descroix 2009; N'Guyen et Baumard 2012). La diffusion intracellulaire est bonne (Bouvet 2010).

- Macrolides et macrolides apparentés

Une des caractéristiques pharmacocinétiques majeures des macrolides est leur importante distribution tissulaire et intracellulaire : cela permet une présence à des concentrations élevées des macrolides dans les tissus et liquides biologiques des principaux sites potentiels d'infection (Bouvet 2010).

- Nitro-imidazolés

Le métronidazole atteint des concentrations importantes dans l'os alvéolaire, les tissus gingivaux et le fluide gingival (Orti et al. 2004; Casamajor et Descroix 2009). Durant le métabolisme se produit une réaction d'oxydation qui aboutit à la formation de 5 métabolites dont 2 essentiels : un principal (alcool) et un autre, acide. Le composé acide a un rôle plus négligeable en pratique clinique par rapport au composé alcool (activité bactéricide sur les germes anaérobies de l'ordre de 30% à 65 % de l'activité du métronidazole contre 5% pour le composé acide). Trois autres métabolites sont détectables : un glucuronide, un composé sulfate et un produit d'oxydation (Martinez et Caumes 2008).

	PENICILLINES	MACROLIDES			MACROLIDES APPARENTES		CYCLINES (Doxycycline)	NITRO - IMIDAZOLES
	Amoxicilline	Spiramycine	Azithromycine	Clarithromycine	Lincosamides (Clindamycine)	Streptogramines (Pristinamycine)		
Dose	500 mg	6 MUI	500 mg	250 mg	150 mg	500 mg	200 mg	500 mg
Biodisponibilité (% de la dose administrée)	80		37	55	90			80
Pic sérique (en heures)	2 (7-10 µg/ml)		2-3	1,7	1 (2-3 mg/l)	1-2 (1 µg/ml)	2-4 (3 µg/ml)	3 (13,5 µg/ml)
Demi-vie plasmatique (en heures)	1	8	48-96	7-8	2,5-3	6	16-22	8-10
Liaison aux protéines plasmatiques (%)	17	10	20	72-67	80-94	40-80	82-93	<20
Métabolisation	Hépatique	Hépatique	Hépatique		Hépatique			Hépatique
Élimination	Urinaire (70- 80%) Biliaire (5-10%)	Biliaire (10%) Urinaire Fécale	Biliaire Urinaire	Biliaire Fécale (40,2%) Urinaire (37,9%)	Urinaire (10%) Fécale (3,6%)	Biliaire Urinaire Fécale	Biliaire Urinaire (40%) Fécale (32%)	Urinaire (35-65%) Biliaire Fécale
Concentration sanguine (µg/ml)	8		0,25	1,68			2-2,3	6-12
Concentration dans le fluide gingival (µg/ml)	8		8,8	2,9			2-8	8-10
Concentration salivaire (µg/ml)				2,22			0,11-0,47	6-9

Tableau 9 : Principaux critères pharmacocinétiques des antibiotiques prescrits en odontologie (voie orale). MUI pour Millions d'Unité Internationale (unité de mesure définie par l'OMS) (Bisson 2009; VIDAL 2009; Descroix 2010, Bercy et Tenenbaum 1996).

iii. Recommandations de prescriptions – principes généraux

L'indication des antibiotiques en parodontologie est limitée à certaines situations bien déterminées. L'AFSSAPS a édité des recommandations d'indications de prescriptions en 2011 (AFSSAPS 2011b, 2011c). Elles s'inscrivent dans un contexte d'évolution préoccupante de la résistance aux antibiotiques et dans la publication de nouveaux arguments scientifiques dans les domaines de la prophylaxie et dans des situations cliniques particulières. Elles doivent conduire les professionnels de la santé bucco-dentaire à réserver la prescription d'antibiotiques aux seules situations pour lesquelles ils sont véritablement nécessaires.

Les recommandations reposent sur quelques préalables :

- La prescription d'antibiotiques ne doit pas pallier à un manque d'hygiène bucco-dentaire du patient, ni se substituer aux règles d'hygiène et d'asepsie lors de la pratique des soins par les professionnels de santé. L'hygiène orale est fondamentale dans la prévention des infections de la sphère orale : les patients doivent en être informés et doivent faire l'objet d'une motivation à l'hygiène.
- La prescription d'antibiotiques doit être effectuée de manière parcimonieuse et raisonnée dans les situations cliniques où l'étiologie bactérienne est identifiée et la molécule antibiotique choisie probablement efficace.
- La prescription doit peser les bénéfices par rapport aux risques. Le bénéfice consiste à prévenir ou traiter une infection bactérienne chez le patient. Les risques concernent l'apparition d'effets secondaires chez le patient et le développement de souches bactériennes résistantes aux antibiotiques dans la population.
- Toute prescription antibiotique doit être clairement expliquée au patient quant à l'importance du strict respect de la posologie et de la durée du traitement.

La prescription antibiotique est dépendante à la fois du patient (risque présumé de développement infectieux en fonction de son état de santé général) et des actes réalisés (risque de survenue de bactériémies associées).

(1) Classification des patients en fonction du risque infectieux

Il faut pouvoir distinguer le niveau de risque infectieux de chaque patient afin d'adapter la prise en charge. On distingue trois catégories de patients :

- Les patients issus de la population générale : cela comprend tous les patients ne présentant aucun des facteurs de risque décrits dans les deux catégories suivantes (y compris les patients présentant une cardiopathie à risque modérée et les porteurs d'une prothèse articulaire).
- Les patients immunodéprimés : cette catégorie réunit les patients porteurs d'une immunodépression congénitale ou acquise (diabète non équilibré, infection au VIH, néphropathie, traitements immunosuppresseurs comme une corticothérapie, radiothérapie, chimiothérapie...) (AFSSAPS 2011b; Ben Yahya 2011). La décision d'inclure un patient dans cette catégorie de risque doit être raisonnée et peut être prise en concertation avec les médecins prenant en charge le patient.
- Les patients à haut risque d'endocardite infectieuse : cette catégorie regroupe les patients porteurs de prothèse valvulaire (mécanique ou bioprothèse) ou de matériel étranger pour une chirurgie valvulaire conservatrice (anneau prothétique) ; les patients avec antécédent d'endocardite infectieuse ; les patients présentant une cardiopathie congénitale cyanogène (opérée ou non). Certains actes sont formellement contre-indiqués chez ces patients (chirurgie parodontale notamment).

(2) Antibiothérapie locale

L'antibiothérapie locale est développée depuis une quarantaine d'années. Elle consiste à placer un dispositif contenant l'agent antimicrobien directement dans la poche parodontale : c'est un acte réalisé par le praticien. Il existe une grande variété de ces dispositifs (résorbables ou non) : gels, bandelettes, fibres en acrylique ou en cellulose... Ce sont pour certains des systèmes dits « à libération prolongée » qui libèrent une dose donnée et continue d'antibiotique sur une période donnée (Orti et al. 2004; Charon 2010; Ben Yahya 2012).

Le volume que représente l'espace formé par la poche parodontale est limité. Une pression hydrostatique élevée s'exerce en son sein et une action de dilution par le fluide sulculaire existe. Dans ce contexte, les dispositifs solides peuvent jouer un rôle de réservoir de principe actif favorable : ils sont donc à privilégier (Mombelli 1998; Orti et al. 2004).

En France, seul le Parocline 2 % (minocycline) est disponible sur le marché. L'Atridox® (doxycycline) et l'Elysol® (métronidazole) possèdent une AMM mais ne sont plus distribués à ce jour (AFSSAPS 2011b).

(3) Antibiothérapie systémique prophylactique

L'antibioprophylaxie consiste en l'administration par voie systémique d'une dose unique d'antibiotique dans l'heure précédant un acte invasif. Elle s'effectue dans l'objectif de prévenir le développement d'une infection post-opératoire locale, générale ou à distance. Elle s'utilise donc en l'absence de tout foyer infectieux déjà déclaré. Cette prescription est réservée à des situations bien déterminées dépendantes de l'acte et du type de patient.

L'antibioprophylaxie est indiquée lors de la réalisation d'actes dits « invasifs » chez certains patients immunodéprimés et chez les patients à haut risque d'endocardite infectieuse. Ils regroupent tous les actes impliquant une manipulation de la gencive (détartrage) ou de la région péri-apicale de la dent ainsi qu'une effraction de la muqueuse orale (excepté l'anesthésie locale ou locorégionale).

Dans ces cas, la prescription antibiotique recommandée est donnée dans le Tableau 10.

Situation	Antibiotique	Prise unique dans l'heure qui précède l'intervention	
		Adulte Posologies quotidiennes établies pour un adulte à la fonction rénale normale	Enfant Posologies quotidiennes établies pour un enfant à la fonction rénale normale, sans dépasser la dose adulte
Sans allergie aux pénicillines	Amoxicilline	2 g – v.o. ou i.v.	50 mg/kg – v.o. ou i.v.
En cas d'allergie aux pénicillines	Clindamycine	600 mg – v.o. ou i.v.	20 mg/kg – v.o. ou i.v.

Tableau 10 : Récapitulatif des modalités d'administration d'une antibioprofylaxie chez l'adulte et chez l'enfant. (v.o : voie orale indiquée en première intention, i.v : voie intraveineuse si voie orale impossible). La clindamycine n'étant disponible que sous forme de comprimé ou de gélule, son administration par voie orale est contre-indiquée avant 6 ans (risque de fausse route). Son administration par voie intraveineuse reste possible à partir de 3 ans. (AFSSAPS, 2011).

(4) Antibiothérapie systémique curative

L'antibiothérapie curative consiste en l'administration d'antibiotique par voie systémique dans l'objectif de traiter une infection déclarée. Le recours à celle-ci doit toujours se faire en complément d'un traitement local adéquat (débridement, drainage, chirurgie...) en particulier dans le traitement des maladies parodontales et des péri-implantites. Quel que soit le niveau de risque infectieux du patient, la présence d'une infection accompagnée de signes généraux (fièvre, trismus, adénopathie, œdème...) nécessite une administration antibiotique curative en complément du traitement étiologique local qui ne doit en aucun cas être différé (la prescription ne doit pas non plus s'y substituer).

Le détail de l'ensemble des recommandations d'antibiothérapie en fonction des pathologies bucco-dentaires est donné dans le document de recommandations de l'AFSSAPS (AFSSAPS 2011c).

Lors d'une antibiothérapie curative le respect de la posologie (doses suffisantes pour garantir une efficacité thérapeutique) et de la durée de traitement sont primordiaux même en cas de guérison clinique ou de disparition des symptômes infectieux: le patient doit en être informé clairement (Ben Yahya 2011). En première intention, la monothérapie est la règle. Le traitement de deuxième intention est envisagé en cas d'échec du traitement de première intention. Les prescriptions recommandées sont données dans le Tableau 11.

Renvoi vers tableaux 8 à 11	Traitement de première intention	Traitement de deuxième intention
I cas général	<ul style="list-style-type: none"> • amoxicilline: 2 g/j en 2 prises • azithromycine: 500 mg/j en 1 prise* • clarithromycine: 1 000 mg/j en 2 prises • spiramycine: 9 MUI/j en 3 prises • clindamycine: 1 200 mg/j en 2 prises 	<ul style="list-style-type: none"> • amoxicilline-acide clavulanique (rapport 8/1): 2 g/jour en deux prises à 3 g/jour en trois prises (dose exprimée en amoxicilline) • amoxicilline: 2 g/jour en deux prises et métronidazole: 1 500 mg/jour en deux ou trois prises • métronidazole: 1 500 mg/jour en deux ou trois prises et azithromycine: 500 mg/jour en une prise* ou clarithromycine: 1 000 mg/jour en deux prises ou spiramycine: 9 MUI/jour en trois prises
II maladies parodontales nécrosantes	<ul style="list-style-type: none"> • métronidazole: 1 500 mg/jour en deux ou trois prises 	
III parodontite agressive localisée	<ul style="list-style-type: none"> • doxycycline: 200 mg/jour en une prise† 	
IV parodontite agressive localisée ou généralisée	<ul style="list-style-type: none"> • amoxicilline: 1,5 g/jour en trois prises ou 2 g/jour en deux prises et métronidazole: 1 500 mg/jour en deux ou trois prises en cas d'allergie aux pénicillines: • métronidazole: 1 500 mg/jour en deux ou trois prises 	
V sinusite maxillaire aiguë d'origine dentaire	<ul style="list-style-type: none"> • amoxicilline-acide clavulanique (rapport 8/1): 2 g/jour en deux prises à 3 g/jour en trois prises (dose exprimée en amoxicilline) 	<ul style="list-style-type: none"> • pristinamycine: 2 g/jour en deux prises

Tableau 11 : Récapitulatif des modalités d'administration d'une antibiothérapie curative chez l'adulte en ambulatoire. Les durées de traitement sont toutes de 7 jours à l'exception de : l'azithromycine (*) 3 jours et la Doxycycline (†) 14 jours. (AFSSAPS, 2011).

En première intention la prescription d'amoxicilline est à privilégier. Son spectre antibactérien est vaste, le recul clinique est important et sa tolérance est bonne. L'association à l'acide clavulanique est réservée à une prescription de deuxième intention.

A l'inverse, les cyclines ont des indications très réduites (cas de parodontite agressive localisée).

Les macrolides présentent un intérêt dans les cas d'allergies aux bêta-lactamines : ils sont une alternative malgré leurs propriétés moins intéressantes (spectre antibactérien plus variable et moins large). Parmi les macrolides apparentés la clindamycine (lincosamides) est considérée comme un antibiotique de seconde intention après échec d'un traitement par amoxicilline ou bien en première intention chez les allergiques aux bêta-lactamines. La pristinamycine (streptogramines) est dorénavant indiquée uniquement en traitement de seconde intention des sinusites maxillaires aiguës d'origine dentaire.

Parmi les nitro-imidazolés le métronidazole est indiqué dans les infections à bactéries anaérobies strictes seul (en parodontologie) ou en association avec l'amoxicilline, la spiramycine, la clarithromycine ou l'azithromycine (infections sévères ou en seconde intention) (Descroix 2010).

Les prescriptions d'association de molécules ont pour principal intérêt d'élargir le spectre d'activité antibactérien mais avec à la clé un risque d'augmentation des effets secondaires et des interactions médicamenteuses.

iv. Effets secondaires, interactions et contre-indications

Toute molécule médicamenteuse introduite dans l'organisme par voie systémique peut potentiellement représenter des risques pour les patients. Ces phénomènes ont été établis pour les antibiotiques et sont résumés dans le tableau 12.

Les bêta-lactamines sont les antibiotiques parmi les mieux tolérés. Les effets indésirables les plus fréquents sont les réactions allergiques immédiates, précoces ou tardives (Faure 2008). Les macrolides sont des molécules globalement bien tolérées avec des effets secondaires peu fréquents (fréquence de 4,1% à 10,3% selon certaines études) (Rammaert et Alfandari 2006).

Effets indésirables Molécule antibiotique	Troubles gastro-intestinaux et digestifs (1)	Affections cutanéomuqueuses (candidoses, érythèmes...)	Hypersensibilités allergiques (2)	Affections hématologiques (8)	Affections neurologiques (Vertiges, céphalées, convulsions...)	Affections bucco-dentaires	Affections rénales	Affections hépatobiliaires
Bêta - Lactamines	✓ (7)	✓ +Pustuloses exanthématiques aiguës généralisées, Erythème polymorphe, Syndrome de Stevens-Johnson, Syndrome de Lyell, dermatite bulleuse	✓	✓	✓	✓ Colorations dentaires superficielles et réversibles	✓ Néphrite interstitielle aiguë et cristallurie	✓
Macrolides et apparentés	✓ Colites pseudo-membraneuses, œsophagites	✓ +Syndrome de Stevens-Johnson, Erythème polymorphe, Syndrome de Lyell, Pustuloses exanthématiques aiguës généralisées (6)	✓	✓	✓ +Troubles psychiatriques, paresthésies transitoires	✓ Dysgueusies, colorations dentaires superficielles et réversibles		✓ Encéphalopathie hépatique
Cyclines	✓ (4)	✓ (5)	✓	✓	✓ +Hypertension intracrânienne	✓ Dyschromies, hypoplasies amélaïres (3)	✓	
Nitro - imidazolés	✓ Pancréatites	✓ +Pustuloses exanthématiques aiguës généralisées	✓	✓	✓ +Neuropathies sensitives périphériques, encéphalopathie, troubles psychiatriques, troubles visuels	✓ Glossites avec sensation de sécheresse buccale et de goût métallique, stomatites, troubles du goût	✓ Colorations urinaires brunes-rougeâtres	✓

Tableau 12: Effets indésirables potentiels associés à la prise des antibiotiques recommandés en odontologie (d'après Vidal 2009 et Descroix 2010, Ministère de la Santé 2015)

Légende:

✓ : Effet indésirable potentiel lors de la prise de l'antibiotique.

(1) : ils comprennent diarrhées (10 % à 60 %, selon les populations étudiées et les molécules : par exemple 20% à 30% des cas avec les macrolides de type érythromycine) (Bolme et Eriksson 1974; Bartlett 2002; Rammaert et Alfandari 2006), douleurs épigastriques, nausées et vomissements.

(2) : elles se caractérisent par des manifestations bénignes (rash cutané, urticaire, prurit...) ou parfois plus graves (œdème de Quincke, chocs anaphylactiques, gêne respiratoire ...) pouvant mener au décès.

(3) : ces signes sont décrits uniquement en cas d'administration chez l'enfant de moins de 8 ans (la prescription est donc contre-indiquée).

(4) : ils comprennent des dysphagies, œsophagites ou ulcérations œsophagiennes, qui sont favorisées par la prise en position couchée et/ou avec une faible quantité d'eau.

(5) : ils comprennent également des réactions de photosensibilisation lors d'une exposition au soleil au cours du traitement antibiotique.

(6) : uniquement avec la Pristinamycine

(7) : en association avec l'acide clavulanique les effets indésirables sont les mêmes mais plus marqués et il faut y ajouter l'apparition possible de colites pseudomembraneuses

(8) : ils comprennent éosinophilie, neutropénie, thrombocytopénie, leucopénie, agranulocytose et anémies hémolytiques.

Des interactions médicamenteuses et des contre-indications particulières existent pour ces molécules antibiotiques : leur emploi est contre-indiqué avec certains médicaments, pathologies ou cas cliniques (tableau 13).

	Bêta - Lactamines	Macrolides et apparentés					Cyclines	Nitro - imidazolés
Interactions médicamenteuses		<u>Azithromycine</u>	<u>Clarithromycine</u>	<u>Clindamycine</u>	<u>Spiramycine</u>	<u>Pristinamycine</u>		
	Méthotrexate	Alcaloïdes de l'ergot de seigle	Alcaloïdes de l'ergot de seigle Cisapride Colchicine Ivabradine Mizolastine Pimozide Bepiridil Sertindole Simvastatine Dronedarone Ticagrelor	Ciclosporine* Tacrolimus* Topiques gastro-intestinaux*	Levodopa*	Colchicine Anti-vitamines K Immuno-suppresseurs	Rétinoïdes Anti-coagulants oraux * Supplémentation en fer, calcium, strontium ou zinc*	Busulfan Disulfirame Anti-vitamines K*
	Allopurinol	Colchicine						
Contre-indications	Infections herpétiques	Insuffisance hépatique sévère	Insuffisance hépatique sévère	Enfants de moins de 3 ans	/	Allergie au blé	Enfants de moins de 8 ans	Allergie au blé (2)
	Mononucléose infectieuse (virus Epstein-Barr)	Allergie à l'arachide ou au soja					Occlusion intestinale	Prise d'alcool
Prescription pendant la grossesse	✓ (1)	✓ A partir du 2 ^e trimestre	*	*	✓	✓	*	✓
Pendant l'allaitement	✓ (1)	Données insuffisantes	✓ (3)	*	*	*	*	*

Tableau 13: Interactions médicamenteuses, contre-indications pour les molécules antibiotiques recommandées en odontologie. Ce tableau n'est pas exhaustif puisqu'il faut également tenir compte des associations médicamenteuses déconseillées ou faisant l'objet de précautions d'emploi. Figurent également les recommandations de prescriptions pendant la grossesse et l'allaitement (VIDAL 2009; Descroix 2010; N'Guyen et Baumard 2012; Ministère de la Santé 2015)

Légende:

✓ : Prescription possible.

* : Prescription contre-indiquée

* : Contre-indication relative

(1) : il convient tout de même d'arrêter le traitement en cas d'apparition d'effets indésirables chez le nourrisson du fait du passage de la molécule dans le lait maternel (Faure 2008).

(2) : l'excipient utilisé étant l'amidon de blé (Martinez et Caumes 2008).

(3) : contre-indication en cas de prise de cisapride par le nourrisson allaité

A long terme l'emploi de ces molécules antibiotiques augmente les risques d'émergence de résistances de souches bactériennes endogènes à ces traitements. A l'échelon individuel, les antibiotiques peuvent également produire sur le plan écologique une diminution de l'effet barrière : ils altèrent la composition de la flore commensale et favorisent l'implantation de bactéries pathogènes. La perspective que des bactéries échappent à toute thérapeutique anti-infectieuse efficace doit être envisagée (AFSSAPS 2011b).

II. Les antiseptiques

1. Généralités

i. Définition

Un antiseptique est un agent chimique présentant une activité antibactérienne, antifongique et antivirale à l'égard des micro-organismes présents sur la peau et les muqueuses (saines ou lésées). Leur utilisation réduit temporairement leur nombre en les éliminant ou en inhibant leur croissance (Casamajor et Descroix 2009).

Un antiseptique est employé uniquement sur les tissus vivants à la différence d'un désinfectant qui concerne le traitement des surfaces inertes (sols, dispositifs médicaux...).

Les antiseptiques sont des agents antimicrobiens médicamenteux aux indications thérapeutiques et aux règles d'utilisation bien déterminées : leur utilisation doit être précise et limitée dans le temps afin d'effectuer une antiseptie, c'est-à-dire un acte médical préventif (réduction de la concentration bactérienne avant un acte chirurgical) ou thérapeutique vis-à-vis d'infections localisées, superficielles ou profondes. Les articles L. 511-1 et L. 511-2 du Code de la santé publique précisent que ce sont des médicaments à part entière soumis à une autorisation de mise sur le marché (AMM) et donc faisant l'objet d'une prescription médicale (CCLIN 2001; Chardin et al. 2006; Muster 2008).

En odontologie les pathologies infectieuses représentent une grande part de l'exercice: les antiseptiques ont toute leur place dans les thérapeutiques proposées au patient pour diminuer la charge des agents infectieux pathogènes.

ii. Mécanismes d'action

Les antiseptiques peuvent être classés selon leur mécanisme d'action. On distingue (Muster 2008):

- Les antiseptiques dénaturant les protéines membranaires ;
- Les antiseptiques entraînant un éclatement osmotique de la cellule ;
- Les antiseptiques interférant avec des processus métaboliques spécifiques.

Les molécules des deux premières catégories sont porteuses d'une action létale (bactéricide, fongicide, virucide et sporicide). Celles appartenant à la dernière catégorie inhibent la croissance cellulaire et la reproduction sans détruire la cellule (action bactériostatique, fongistatique, virustatique) (Faure 2010). Une classification selon leur spectre d'activité est décrite dans le paragraphe 2.

L'activité de l'antimicrobien dépend de ses propriétés intrinsèques (type de solvant, effets des surfactants, concentration...) et de celles de l'environnement où il est appliqué (nature des micro-organismes présents, température, pH salivaire, temps de contact, présence de matières organiques biologiques...) (CCLIN 2001; Muster 2008).

iii. Principes généraux de prescriptions

Les antiseptiques existent sous de nombreuses formes topiques en odontologie : bains de bouche (préparations aqueuses ou hydro-alcooliques dépourvues d'agents gélifiants), dentifrices, gels, sprays, vernis, systèmes d'irrigation sous gingivale ou systèmes à libération lente (Ben Yahya 2012). Les antiseptiques sous forme de bains de bouche sont les plus utilisés mais les sprays sont également dignes d'intérêt en limitant l'apparition d'effets secondaires tout en garantissant la même efficacité du fait d'une pulvérisation d'une moindre quantité d'antiseptique (dans le cas d'études concernant la chlorhexidine). Les sprays sont aussi de manipulation facile pour les patients (Francetti et al. 2000). Les gels ont également pour caractéristique de réduire la quantité de principe actif délivrée puisque le patient en dépose uniquement sur des zones bien déterminées. Ils seront cependant réservés aux patients faisant preuve d'une certaine habileté (Jame et al. 2004). Les agents

antiseptiques sont peu intégrés dans les dentifrices du fait d'interactions avec certains de leurs constituants (savons, agents anioniques) (Schiffner 2000).

Les antiseptiques doivent être uniquement utilisés sur les tissus vivants, dans l'idéal dénués de toutes matières organiques (sang, pus, biofilm...) qui pourraient entraver l'action antimicrobienne. Les antiseptiques buccaux doivent donc être utilisés après brossage soigneux des dents (il permet aussi une désorganisation optimale du biofilm). Leur durée d'application sur les tissus doit se montrer suffisante (en moyenne entre 30 secondes et 1 minute en fonction des molécules) (Casamajor et Descroix 2009). Une fois ouvert, l'antiseptique se conserve en moyenne 1 mois pour une solution alcoolique, du fait d'une contamination microbienne potentielle. Les flacons seront conservés à l'abri de la lumière et des sources de chaleur.

Des précautions d'emploi générales et spécifiques à la molécule antiseptique (contre-indications, incompatibilités avec d'autres produits...) doivent être respectées. Mélanger ou employer successivement deux familles d'antiseptiques différentes expose aux risques d'inactivation par antagonisme ou de toxicité.

La prescription d'antiseptiques ne doit jamais se faire au long cours sans objectifs thérapeutiques et indications bien déterminés. Ils sont définis dans le Tableau 14 (Schiffner 2000; Casamajor et Descroix 2009; Ben Yahya 2012).

Temporaires (dans des situations particulières)
- avant/après des interventions chirurgicales ★
- en cas de limitations temporaires de l'hygiène buccale (p. ex. attelles, fixations après traumatisme)
- en cas d'affections aiguës de la cavité buccale (ANUG, gingivite ulcéronécrotique)
- au cours de traitements parodontaux
- chez les patients souffrant de collets hypersensibles
- en tant que mesure destinée à la réduction ciblée du nombre de germes colonisant la cavité buccale.
Pour une durée prolongée (chez des groupes spécifiques de patients)
- en cas d'hygiène bucco-dentaire insuffisante (carie, gingivite, parodontite)
- au cours de la grossesse (hyperémèse, réflexe vomitif lors du brossage des dents)
- au cours de traitements orthodontiques
- en cas de limitations de l'hygiène bucco-dentaire (handicaps, invalidité)
- en cas de maladies systémiques
- en cas de perte de la dextérité manuelle (personnes âgées)
- chez les patients souffrant de collets hypersensibles

Tableau 14 : Récapitulatif des indications de prescription à court et long terme des antiseptiques en odontologie. ★ : Antisepsie de la muqueuse buccale et des tissus de voisinage en per-opératoire pour la prévention de la bactériémie et en prévention des surinfections post-opératoires (Schiffner, 2000).

iv. Propriétés

Un antiseptique idéal présente les propriétés suivantes (Schiffner 2000; CCLIN 2001; Muster 2008) :

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">➤ Inhibition de la néoformation et réduction/élimination du biofilm existant ;➤ Rapidité de pénétration dans les tissus (tension superficielle basse) ;➤ Spectre large couvrant les bactéries, virus, champignons et spores (risque limité de sélectionner des germes résistants);➤ Action létale puissante à basse concentration en un temps très bref ;➤ Disponibilité de la molécule sous forme active dans un laps de temps prolongé (rémanence) ;➤ Stabilité et résistance aux contaminations potentielles (absence d'inactivation par les cellules de l'organisme, les fluides tissulaires ou les exsudats résultant de l'infection) ; | <ul style="list-style-type: none">➤ Bonne tolérance et absence d'effets irritants, hypersensibilisants ou toxiques (locaux/généraux) même avec des applications répétées à long terme ;➤ Actions antalgiques et anti-inflammatoires ;➤ Effet rafraîchissant ou de confort, notamment chez les sujets à la muqueuse fragilisée➤ Absence de risques de provoquer des troubles gustatifs, olfactifs et des colorations dentaires ;➤ Absence d'interférence avec la guérison et la réparation tissulaire ;➤ Coût raisonnable. |
|---|--|

En pratique, cet antiseptique idéal n'existe pas car au niveau de la sphère orale l'écosystème est complexe et multifactoriel. Ainsi, une molécule antiseptique pourra entraîner des modifications positives dans une phase curative en réduisant la masse bactérienne ou en agissant sur des agents pathogènes ; tandis que lorsque l'équilibre est atteint, l'action de l'antiseptique peut devenir défavorable avec l'apparition d'effets secondaires en cas de poursuite du traitement. C'est pour cette raison que son emploi thérapeutique doit être précis et limité dans le temps (Muster 2008).

2. Catégories d'antiseptiques employés en odontologie

Un large choix de molécules antiseptiques est disponible. Une classification selon leurs spectres d'activité antibactérienne peut être adoptée. On distingue (CCLIN 2001; Muster 2008):

- des antiseptiques majeurs, bactéricides à large spectre : biguanides, dérivés halogénés, phénols et alcools ;
- des antiseptiques intermédiaires à spectre étroit : ammoniums quaternaires, hexahydropyrimidines (bactéricides) ; agents oxydants non halogénés (bactériostatiques)
- d'autres produits dont certains sont considérés à tort comme antiseptiques : substances d'origine végétale.

		Bactéries à Gram positif	Bactéries à Gram négatif	Champignons	Spores	Virus enveloppés	Virus non enveloppés
Biguanides (chlorhexidine)		+++	++	+	0	+	0
Dérivés halogénés	Dérivés iodés	+++	+++	++	++	++	++
	Dérivés chlorés	+++	+++	++	++	++	++
Alcools		++	++	+	0	+	+
Ammoniums quaternaires		+++	+	+	0	/	0
Agents oxydants non halogénés		+	++	+	+	+	0

Tableau 15 : Spectres d'activité antibactérienne des principaux antiseptiques utilisés en parodontologie. +++ : activité létale forte. ++ : activité létale moyenne. + : activité létale faible. 0 : activité létale nulle. / : non précisé. (Muster, 2008).

Une autre classification (non exhaustive) existe également, elle s'intéresse aux effets sur le biofilm (Moran 2008):

- Catégorie A – agents antiseptiques antiplaque : biguanides. Ils inhibent la formation du biofilm et diminuent par conséquent le risque d'apparition de maladies parodontales et carieuses.
- Catégorie B – agents antiseptiques inhibiteurs de la plaque : ammoniums quaternaires, phénols (listérine, triclosan). Ils diminuent la quantité de plaque ou affectent sa structure mais portent une action insuffisante pour pouvoir diminuer le risque d'apparition de parodontopathies.
- Catégorie C – agents antiseptiques aux effets limités sur la plaque : hexahydropyrimidines, agents oxydants non halogénés. Il faut plus les assimiler à des produits cosmétiques au rôle positif contre l'halitose notamment.

i. Biguanides

La molécule princeps de cette famille antiseptique est la chlorhexidine : elle est le plus souvent employée sous forme de digluconate de chlorhexidine à des concentrations comprises entre 0,10 % et 0,20 %.

Cette solution est bactériostatique à faible dose (lésion de la paroi bactérienne et de la membrane cytoplasmique entraînant une fuite d'éléments cytoplasmiques) et bactéricide à forte dose (précipitation des protéines et acides nucléiques intra-cytoplasmiques) (Jame et al. 2004). La chlorhexidine est un agent cationique : grâce à sa charge positive elle se lie facilement aux groupes phosphates des lipides, aux groupes carboxyles de la paroi bactérienne et aux cellules épithéliales des muqueuses (tous chargés négativement) (Charon 2010). L'absorption bactérienne de cette molécule antiseptique est rapide (de l'ordre de 20 secondes) (McDonnell et Russell 1999).

Son spectre est large. L'action antiseptique est puissante sur les bactéries à Gram positif (en particulier les streptocoques) mais elle se montre plus faible et plus variable sur les bactéries à Gram négatif. Les lactobacilles seraient résistants. Une activité fongistatique peut aussi être décrite (sur *Candida Albicans* notamment) (Casamajor et Descroix 2009).

Les spores, mycobactéries et virus sont résistants (à l'exception du VIH et de certains virus du groupe herpes) (Muster 2008; Ben Yahya 2012).

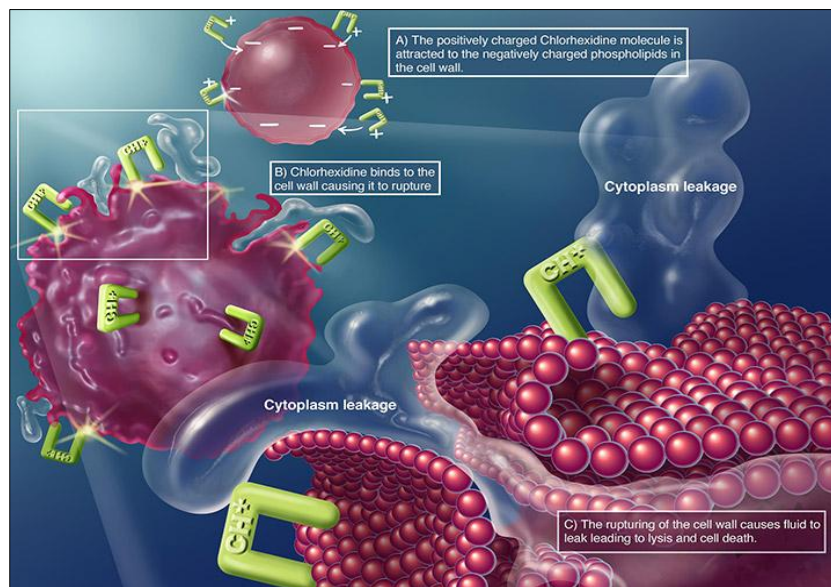


Figure 28 : Représentation schématique du mécanisme d'action de la molécule de chlorhexidine sur ses cellules cibles [en ligne]. Disponible sur: <http://chlorhexidinefacts.com/mechanism-of-action.html>

L'efficacité de la chlorhexidine est liée à son pouvoir rémanent (effet antimicrobien persistant sur la muqueuse et les surfaces dentaires après son application). Cette propriété s'explique par son pouvoir de fixation et de rétention réversibles sur ces surfaces. Son activité est durable pendant 7 heures (Ben Yahya 2012) et 30% de la quantité de produit introduite persiste après 1 minute de rinçage en bain de bouche (Bercy et Tenenbaum 1996). La chlorhexidine présente en supplément des propriétés anti-inflammatoires et cicatrisantes.

Son activité est inhibée par les dérivés anioniques, savons et détergents présents dans la plupart des dentifrices : c'est pourquoi il convient de respecter un délai d'au moins 30 minutes entre le brossage et un rinçage de bouche à la chlorhexidine (Schiffner 2000). Son action est également incompatible avec les autres antiseptiques à l'exception des ammoniums quaternaires et de l'alcool (notamment utilisé comme solvant). Associée à ces deux derniers l'action de la chlorhexidine est même potentialisée (Muster 2008; Faure 2010). Un usage à long terme peut entraîner l'apparition de résistances mais cet aspect est controversé (Schiffner 2000; Muster 2008).

ii. Dérivés halogénés

Parmi les dérivés halogénés, les dérivés iodés et les dérivés chlorés sont les principaux composés utilisés comme antiseptiques en odontologie.

- Dérivés iodés :

La molécule princeps de cette catégorie est la polyvidone iodée ou PVI (association de l'iode et d'un agent surfactant, la polyvinylpyrrolidone qui solubilise l'iode dans l'eau afin de le rendre non irritant et moins toxique).

Cette solution est bactéricide (y compris sur les bactéries acido-alcool-résistantes), sporicide, fongicide et virucide. La PVI facilite le relargage lent de l'iode à partir des tissus : l'effet rémanent est donc réel. L'iodophore (complexe formé d'iode et d'une molécule organique) permet par simple dilution dans l'eau une libération d'iode libre sous forme moléculaire: cet élément a des propriétés antimicrobiennes en étant capable de traverser rapidement la membrane cellulaire grâce à son pouvoir oxydant sur les protéines membranaires (formation de pores membranaires) (Lakhdar et al. 2009; Charon 2010). Par la suite, l'iode provoque une réaction avec des enzymes de la chaîne respiratoire et un blocage des protéines cytoplasmiques (Jame et al. 2004). Par ailleurs, son action bactéricide augmente paradoxalement avec la diminution de sa concentration (donc avec la dilution du produit) : en effet, la dilution diminuerait la liaison entre l'iode et le polyvinylpyrrolidone augmentant ainsi la quantité d'iode libre (Gocke et al. 1985).

Son spectre est large en étant actif sur les bactéries de la cavité buccale tant à Gram positif qu'à Gram négatif, aérobies qu'anaérobies (Lakhdar et al. 2009).

Son activité persiste même en présence de matières organiques comme le sang et le pus, en étant tout de même réduite: cette propriété est un atout non négligeable par rapport à d'autres molécules antiseptiques (Muster 2008; Lakhdar et al. 2009). Le temps de contact avec les tissus requis est d'une minute minimum pour obtenir une action bactéricide (Casamajor et Descroix 2009).

Cette solution antiseptique est employée en odontologie sous forme de bains de bouche à une concentration de 10% (soit 1% d'iode libre) dans la prévention du risque d'endocardite à porte d'entrée parodontale ou post-extractionnelle (Jame et al. 2004).

Jusqu'à présent il n'existe pas de preuves de développement de résistances bactériennes vis-à-vis des solutions de PVI (Lanker Klossner et al. 1997; Lakhdar et al. 2009).

- Dérivés chlorés :

Les dérivés chlorés ont pour chef de file l'hypochlorite de sodium (NaOCl). Ils ne sont pas employés en parodontologie mais en endodontie dans le cadre de l'irrigation canalaire.

iii. Alcools

Les alcools sont des antiseptiques qui peuvent également être utilisés comme désinfectants.

Ils comportent une action bactéricide, fongicide et virucide très rapide (environ 2 minutes). Leur rémanence est courte du fait de leur caractère volatil. Leur action repose sur une dénaturation et une coagulation des protéines ou membranes lipidiques des micro-organismes en présence d'eau : cela entraîne leur lyse (McDonnell et Russell 1999). Leur large spectre comprend les mycobactéries mais pas les spores, ni les prions. Ils présentent une faible toxicité en application locale.

En odontologie ils sont surtout employés comme solvants d'autres molécules antiseptiques (dérivés iodés et chlorhexidine) puisqu'ils potentialisent leur activité antimicrobienne et les solubilisent. Leurs concentrations habituelles se situent alors entre 5 et 15% en moyenne (Schiffner 2000). On peut citer l'éthanol (CH₃CH₂OH), le chlorobutanol (1,1,1-trichloro-2méthyl-2-propanol) et l'alcool benzylique (C₆H₅CH₂OH) : ces deux derniers possèdent également un effet anesthésique local intéressant en odontologie (Muster 2008).

Les alcools font l'objet de débats contradictoires concernant le lien entre leur taux dans les solutions de bains de bouche et la survenue de lésions néoplasiques orales (Schiffner 2000).

iv. Ammoniums quaternaires

Le chlorure de cétypyridinium est la molécule princeps utilisée en odontologie sous forme de bains de bouche à 0,05% (Charon 2010).

Les ammoniums quaternaires sont des agents antiseptiques cationiques tensioactifs : ils possèdent un pôle hydrophobe et un pôle hydrophile chargé positivement (Muster 2008). La fixation aux bactéries et autres surfaces épithéliales s'effectue de la même manière que les biguanides. Ils ont une capacité à détruire les membranes plasmiques après s'y être fixés et à altérer certains composants cytoplasmiques (Charon 2010). Ils se fixent également au niveau des ribosomes pour interrompre la synthèse protéique (Casamajor et Descroix 2009).

Leur activité bactéricide in vitro est presque nulle concernant les principaux germes de la flore buccale mais cela n'a pas été démontré in vivo. Leur spectre est assez étroit puisqu'actif essentiellement sur les bactéries à Gram positif. L'activité est faible sur les bactéries à Gram négatif et les champignons. Elle est même quasiment nulle sur la plupart des virus (à l'exception du VIH) (Muster 2008). Leur effet rémanent est moins marqué que celui des biguanides (Charon 2010).

Ils ont une action de type synergique avec la chlorhexidine et les alcools mais se montrent incompatibles avec les savons anioniques et les autres antiseptiques (Muster 2008).

v. Hexahydropyrimidines

La molécule princeps de cette catégorie est l'hexétidine. C'est un antiseptique de synthèse dérivé de la pyrimidine.

Il présente un effet antibactérien et antifongique. Son action bactéricide à 0,1% repose sur un blocage de la synthèse d'adénosine triphosphate (ATP) (Jame et al. 2004). Il se montre plus actif sur les bactéries à Gram positif que sur celles à Gram négatif ; et tant sur les anaérobies que les aérobies (Ben Yahya 2012).

Sa durée d'action est limitée (environ 3 minutes) puisqu'elle porte une capacité de rétention sur les surfaces buccales limitée (effet rémanent faible) (Jame et al. 2004; Ben Yahya 2012).

vi. Phénols

Les principaux dérivés phénoliques retrouvés dans des bains de bouche sont la listérine et le triclosan. Ils agissent par dénaturation des protéines et de la membrane cytoplasmique (Jame et al. 2004). Leur caractère toxique implique une utilisation à de faibles concentrations réduisant ainsi leur activité antibactérienne (Muster 2008).

- Listérine :

La listérine est composée d'un ensemble d'huiles essentielles (Thymol, Eucalyptol, Menthol et Salicylate de méthyle) (Ben Slama 2006). Elle présente une activité antibactérienne de large spectre (elle inhibe également les enzymes bactériennes) : elle permet notamment une réduction du nombre de bactéries productrices de composés de sulfurés volatils (CSV).

Elle possède aussi un effet anti-inflammatoire.

Sa tolérance est bonne (absence de toxicité pour les tissus durs ou mous), elle n'interfère pas avec les processus de cicatrisation et elle n'altère pas l'équilibre de la flore bactérienne buccale. Elle n'entraîne ni coloration des tissus dentaires, ni altération du goût : l'utilisation à long terme est possible.

- Triclosan :

Le triclosan est un antibactérien de synthèse, non chargé, ayant un spectre d'action large sur les bactéries à Gram positif, à Gram négatif et les anaérobies. Il est peu actif sur les levures comme *Candida Albicans* (Schiffner 2000; Casamajor et Descroix 2009).

Il possède également une action antalgique et anti-inflammatoire. Son effet rémanent est réel.

La membrane plasmique bactérienne constitue la cible d'action du triclosan : il inhibe la synthèse de ses acides gras (phospholipides) (inhibition de la protéine FabI) (Russell 2004).

Son action est potentialisée en association avec le citrate de zinc ou le sulfate de zinc contre *F. nucleatum* et *P. gingivalis* (Jame et al. 2004) mais reste inférieure à celle de la chlorhexidine (Muster 2008). D'autres adjuvants, comme le pyrophosphate ou un copolymère formé d'acide méthoxyéthylique et d'acide maléique, permettent aussi de garantir une activité prolongée du principe actif du triclosan dans la cavité buccale. Ces molécules adjuvantes adhèrent aux structures buccales afin que le triclosan puisse se lier secondairement à celles-ci et assurer un véritable ancrage (Schiffner 2000).

Aucune sélection de souches bactériennes résistantes n'a été décrite suite à son emploi (Schiffner 2000).

vii. Agents oxydants non halogénés

Cette catégorie d'antiseptiques comprend le peroxyde d'hydrogène, ou eau oxygénée (H_2O_2), et le permanganate de potassium. Ce dernier n'est pas utilisé en odontologie.

Le peroxyde d'hydrogène est utilisé sous forme de solution à 10 volumes, en bain de bouche ou en irrigation sous-gingivale (INRS 2007). Le peroxyde d'hydrogène est bactériostatique, son action bactéricide est faible. Le spectre d'activité antibactérien est étroit (il concerne principalement les bactéries anaérobies). Il couvre aussi les virus. Un temps de contact minimal de 3 à 5 minutes est à respecter dans le cadre de son utilisation.

Il est stable en milieu acide. A l'inverse en milieu alcalin il se décompose en eau et oxygène : c'est cette libération d'oxygène qui lui confère des propriétés antiseptiques notamment contre les bactéries anaérobies (l'oxygène causant des dommages sur la membrane et l'ADN bactériens) (Muster 2008; Charon 2010).

A noter que sa prescription peut être indiquée pour ses propriétés hémostatiques, pour des blanchiments dentaires (Charon 2010) et pour le traitement d'irritations mineures de la muqueuse et des gencives (VIDAL 2009). Des propriétés anti-inflammatoires sont décrites (association possible à du bicarbonate de sodium qui potentialise son action) (Muster 2008). Aucun effet cancérogène n'a été démontré chez l'Homme pour cet antiseptique, même à forte concentration (Charon 2010).

viii. Antiseptiques d'origine végétale

Parmi les antiseptiques d'origine végétale employés en odontologie on pouvait décrire la sanguinarine : elle n'est plus commercialisée en France actuellement.

Les colorants et les dérivés métalliques (argent, sulfate de cuivre et de zinc) sont d'autres antiseptiques employés en médecine mais non indiqués en odontologie en tant que tels : ils entrent cependant dans la composition de certains bains de bouche dans lesquels ils sont associés avec d'autres antiseptiques.

	Biguanides	Dérivés halogénés		Alcools	Ammoniums quaternaires	Hexahydro-pyrimidines
Chef de file	Chlorhexidine	Dérivés iodés Polyvidone iodée (PVI)	Dérivés Chlorés Hypochlorite de sodium →Non Prescrit en parodontologie	→Employés comme solvants d'autres antiseptiques	Chlorure de Cétalpyridinium	Hexétidine
Type d'action sur les bactéries	Bactériostatique à faibles doses et bactéricide à fortes doses	Bactéricide		Bactéricide	Bactéricide (très faible)	Bactéricide
Spectre d'action	Large	Large		Large	Etroit	Etroit
Effet rémanent	✓	✓		✓ Bref	✓ Bref	✓ Faible
Éléments inhibiteurs	Matières organiques Détergents, savons et autres antiseptiques (hors Ammoniums quaternaires et alcools)			Détergents et savons	Détergents, savons et autres antiseptiques (hors chlorhexidine et alcools)	
Contre - Indications	Enfants de moins de 6 ans	Association aux dérivés mercuriels (2) Grossesse (hors 1 ^{er} trimestre) et allaitement Enfants de moins de 6 ans.		Ethylisme et sevrage alcoolique	Enfants de moins de 7 ans Allaitement	Enfants de moins de 6 ans Grossesse et allaitement
Effets indésirables	Colorations linguales ou dentaires, dysgueusies, paresthésies buccales, parotidites, sensations de brûlures, desquamations de la muqueuse buccale (1).	Perturbation du fonctionnement thyroïdien (3) Coloration réversible des surfaces dentaires et linguales (en cas d'utilisation prolongée) Hypersensibilités allergiques			Réactions d'hypersensibilité, sensations de brûlure, apparition d'ulcérations, colorations brunâtres des surfaces dentaires et linguales, augmentation de la formation du tartre.	Altération temporaire du goût, un engourdissement buccal et des desquamations épithéliales

Suite du tableau page suivante

	Phénols		Agents oxydants non halogénés	
Chef de file	Listérine	Triclosan	Peroxyde d'hydrogène	Permanganate de potassium → Non Prescrit en parodontologie
Type d'action sur les bactéries	Bactériostatique ou bactéricide en fonction de la concentration	Bactéricide	Bactériostatique	
Spectre d'action	Large	Large	Etroit	
Effet rémanent		✓	✓	
Contre - Indications			Grossesse et allaitement	

Tableau 16: Récapitulatif des principales propriétés des antiseptiques les plus fréquemment prescrits en parodontologie. Y figurent également les contre-indications et effets indésirables pour chacun d'entre eux. (Jame et al. 2004; Ben Slama 2006; Muster 2008; Casamajor et Descroix 2009; Lakhdar et al. 2009; VIDAL 2009; Faure 2010)

Légende :

✓ : Propriété présente

(1) : Tous sont réversibles à l'arrêt du traitement. Pour les éviter il est déconseillé de prolonger la durée du traitement au-delà de 2 semaines (VIDAL 2009).

Des réactions d'hypersensibilité locales pouvant entraîner des manifestations systémiques comme des chocs anaphylactiques peuvent également survenir.

(2) : l'association est déconseillée en raison du risque de formation d'un composé caustique (Faure 2010).

(3) : induction d'une hyperthyroïdie par incorporation excessive d'iode dans la glande à travers la muqueuse buccale.

3^e partie : Intérêts et limites des antimicrobiens dans le traitement parodontal

I. Intérêts des antimicrobiens dans le traitement parodontal

Les maladies parodontales sont des infections polymicrobiennes dont le facteur étiologique principal est le biofilm dentaire. Tout traitement parodontal a pour objectif premier son élimination. Sa complexité structurelle et sa localisation sous-gingivale rendent sa désorganisation difficile. La question du bien-fondé de l'adjonction au traitement mécanique conventionnel d'autres moyens thérapeutiques se pose: cela dans le but de potentialiser l'éradication des pathogènes parodontaux, de diminuer le recours à la chirurgie et de majorer les chances de guérison du patient. Ces alternatives sont représentées notamment par les traitements d'ordre chimiques basés sur l'emploi d'antimicrobiens (Orti et al. 2004). Le fait de connaître dans quels cas chacune des molécules est la plus indiquée en fonction de l'objectif thérapeutique revêt toute son importance.

1. Intérêts thérapeutiques : données épidémiologiques, indications et justifications des prescriptions

i. Antiseptiques

L'emploi d'antiseptiques a pour but d'atteindre des objectifs cliniques précis (Schiffner 2000) :

- Une inhibition de la formation du biofilm :

L'inhibition chimique de la formation du biofilm est obtenue par différents mécanismes (Schiffner 2000) :

- Destruction d'une ou plusieurs souches de bactéries : les antiseptiques bactéricides détruisent les souches bactériennes au sein de la cavité buccale, diminuant leur nombre et donc la quantité de biofilm sur les structures bucco-dentaires.

- Inhibition du métabolisme bactérien : les molécules au pouvoir bactériostatique perturbent le métabolisme bactérien engendrant ainsi une perturbation dans la formation du biofilm et la recolonisation bactérienne.
- Inhibition de l'adhésion des bactéries sur les structures buccales par la modification de la surface des tissus dentaires, de la PEA ou des adhésines bactériennes : de nouvelles approches tendent à inhiber l'adhésion bactérienne aux structures bucco-dentaires et ainsi empêcher leur colonisation et leur organisation en biofilm plutôt que de s'attaquer aux germes directement. Ce dernier mécanisme n'a cependant pas encore pu être appliqué de manière exclusive dans des procédés thérapeutiques en pratique courante. En revanche il a déjà été observé comme mécanisme d'action secondaire de certaines substances antiseptiques de type bactéricides ou bactériostatiques. Tous les principes actifs portent cette capacité d'inhibition de la néoformation du biofilm. En revanche seule la chlorhexidine peut détruire le biofilm déjà formé (Schiffner 2000).

- Une réduction de la quantité de tartre :

Les substances antiseptiques pouvant toutes inhiber la formation du biofilm, elles concourent également à réduire indirectement la formation de tartre du fait des particularités liées à sa formation qui ont été évoquées dans la première partie.

- Une réduction des gingivites et des parodontites :

Le fait que les antiseptiques inhibent la formation de biofilm explique également qu'ils puissent engendrer une diminution des parodontopathies (lien biofilm/maladies parodontales déjà évoqué).

(1) Chlorhexidine

a. Bains de bouches

Parmi les antiseptiques utilisés en parodontologie, la chlorhexidine en bains de bouche est la molécule « gold-standard » qui permet de réduire le plus efficacement la quantité de biofilm qu'il soit supra ou sous-gingival (Muster 2008) tout en garantissant

également une réduction de l'inflammation gingivale (Schiffner 2000; Ben Yahya 2012). Si on la compare à une autre catégorie de molécules antiseptiques comme les dérivés iodés, elle se montre plus efficace sur la réduction de la charge bactérienne buccale avec une action prolongée (effet rémanent plus important) mais avec un spectre d'action moins large (Lakhdar et al. 2009).

b. Administrations sous-gingivales

La chlorhexidine peut être utilisée sous forme de système à libération lente. Ce dispositif, commercialisé sous le nom de Periochip®, se présente sous la forme d'une plaquette résorbable introduite directement à l'intérieur de la poche parodontale et laissée en place jusqu'à sa dissolution complète (en 7 à 10 jours). Par rapport à une administration en bain de bouche son action serait plus efficace et ses effets secondaires classiquement décrits moins fréquents (Jame et al. 2004). Cependant le fait que son activité soit inhibée par les matières organiques (pus, sang) limite son efficacité en utilisation sous-gingivale dans le cadre d'une parodontopathie. Ainsi, d'un point de vue clinique, certaines études montrent qu'il n'existe pas d'apports significatifs de ces systèmes en complément du débridement mécanique (cette constatation est également valable pour les irrigations sous-gingivales). De même, utilisés en monothérapie les résultats seraient identiques à ceux d'un surfaçage radiculaire (Chapple et al. 1992; Houle et Grenier 2003).

D'autres agents chimiques s'avèrent être plus efficaces dans cet environnement sous-gingival: les dérivés iodés.

(2) Dérivés iodés

a. Bains de bouches

Il a été montré que la polyvidone iodée (PVI) administrée en bain de bouche avant un détartrage était efficace dans la prévention et la diminution de la bactériémie engendrée par ce type de soin. Ceci est particulièrement vrai en ce qui concerne l'élimination de *Streptococcus viridans*, agent causal de l'endocardite infectieuse (Lakhdar et al. 2009). Cependant cette efficacité est remise en cause. Preuve en est, la modification depuis 2008 des recommandations de l'Association Américaine de Cardiologie (AHA), qui, auparavant

recommandait l'usage systématique des antiseptiques en bains de bouche avant un acte dentaire à risque infectieux en complément de l'antibioprophylaxie systémique chez les patients à haut risque d'endocardite infectieuse (Cherry et al. 2007). Ce n'est plus le cas à l'heure actuelle et il n'existe pas non plus de telles recommandations en France de la part de l'AFSSAPS. Les arguments retenus pour expliquer cette remise en cause seront développés dans le paragraphe II.

Des études ont montré également un intérêt de la PVI en rinçage de bouche dans le cadre du traitement des gingivites. En effet, en complément des traitements mécaniques et des règles d'hygiène bucco-dentaires classiques, elle permettrait une diminution significative de l'inflammation gingivale d'autant plus importante si du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) y est associé : ce mélange serait plus efficace pour réduire la gingivite que chacun des produits employés séparément (Clark et al. 1989; Muster 2008).

Enfin, les solutions de PVI présenteraient un intérêt dans les parodontites d'origine virale grâce à son activité anti-cytomégalovirus marquée (Numazaki et Asanuma 1998; Lakhdar et al. 2009). Leur emploi aurait également un intérêt dans le traitement des lésions nécrotiques des GUN, PUN et des infections orales associées au VIH (Ben Yahya 2012).

b. Administrations sous-gingivales

La PVI peut s'administrer localement sous forme d'irrigation sous-gingivale soit par le moyen d'une seringue endodontique directement dans le sulcus en pré ou per-opératoire (lors des séances de détartrage ou de surfaçage), soit comme irrigant des détartrés ultrasoniques (Lakhdar et al. 2009). Par rapport à la chlorhexidine il a été mis en évidence que l'irrigation à l'aide de cet antiseptique, avant détartrage sous-gingival, diminuait de façon plus significative la bactériémie post-opératoire (Rahn et al. 1995).

Dans une étude portant sur 16 patients atteints de parodontites, l'irrigation sous-gingivale avec une solution de PVI à 10% en complément du traitement mécanique a permis une diminution du nombre de bactéries parodontopathogènes et une diminution de la profondeur des poches parodontales plus importante que lors d'un traitement mécanique seul, d'une irrigation antiseptique seule ou avec un placebo de type sérum physiologique (voir tableau 17). Par ailleurs, l'utilisation du placebo en irrigation seule donne également

des résultats cliniques favorables (certes dans une moindre mesure) du fait de son action de nettoyage mécanique dans les poches parodontales (effet de chasse). C'est un des avantages majeurs de ce type d'application topique, l'antiseptique apportant en supplément l'action chimique de son principe actif. Le caractère incontournable de la mise en œuvre du traitement mécanique dans la prise en charge des parodontopathies est aussi mis en évidence: sans celui-ci l'emploi d'antiseptiques n'a aucun intérêt par rapport à un placebo (Hoang et al. 2003). En effet, la désorganisation du biofilm est nécessaire pour faciliter la pénétration de l'antiseptique et pour potentialiser son action.

	Pourcentages de sites présentant une réduction supérieure à 95% de la charge en bactéries pathogènes	Diminution de la profondeur moyenne de poches (en mm) ± écart-type
Irrigation PVI + traitement mécanique	43,8	1,8 ± 1,8
Traitement mécanique	6,3	1,6 ± 1,1
Irrigation PVI	12,5	0,9 ± 1,1
Placébo (sérum physiologique)	12,5	0,9 ± 1,3

Tableau 17: Aperçu de quelques résultats de l'étude de Hoang et al., 2003 (résultats à 5 semaines post-thérapeutique).

A l'inverse, d'autres études ne parviennent pas à démontrer le bénéfice clinique additionnel de cette modalité thérapeutique par rapport au débridement mécanique classique chez les patients atteints de parodontite chronique (Leonhardt et al. 2006; Zanatta et al. 2006). Pourtant dans ces études la concentration de solution de PVI employée est plus faible (0,5% contre 10%) donc associée théoriquement à un pouvoir bactéricide plus important. A des concentrations encore plus faibles (0,1%) la PVI apporte bien de bons résultats cliniques (Rosling et al. 2001).

(3) Autres antiseptiques

Lors d'utilisations d'ammoniums quaternaires plusieurs études ont montré une activité bactéricide quasi nulle envers les principaux germes impliqués dans les parodontites (Jame et al. 2004).

L'hexétidine a un effet moindre sur la réduction du biofilm que celui de la chlorhexidine. Il en est de même pour la listérine. Cependant, malgré sa faible capacité d'adhésion aux tissus buccaux la listérine exerce une activité antibactérienne suffisante pour agir efficacement contre le biofilm et réduire les signes caractéristiques de la gingivite (Ben Slama 2006; Muster 2008).

Des études permettent d'établir une comparaison de l'efficacité thérapeutique de certains principes actifs antiseptiques (Tableau 18).

Antiseptique	Réduction du biofilm (%)	Réduction de la gingivite (%)
Chlorhexidine	45-61	27-67
Triclosan	12-59	19-75
Listérine	19-35	15-37
Chlorure de cétypyridinium	14-28	24

Tableau 18 : Comparaison de l'efficacité clinique de différentes molécules antiseptiques sur la réduction du biofilm et de la gingivite selon des études d'une durée minimale de 6 mois. Pour chaque molécule un intervalle de réduction est donné (Schiffner, 2000)

(4) Recommandations

L'usage d'agents antiseptiques dans le cadre d'un traitement parodontal présente un intérêt particulier chez les patients présentant (Lakhdar et al. 2009):

- des sites à l'accessibilité instrumentale limitée lors du traitement mécanique ;
- des sites contenant des bactéries parodontopathogènes virulentes ;
- un risque infectieux (selon la classification donnée par l'AFSSAPS).

Les recommandations professionnelles pour le traitement des parodontopathies évoquent uniquement la prescription de chlorhexidine. Sous forme de système à libération lente elle peut être proposée en association au détartrage-surfaçage dans le traitement des poches profondes (>5 mm). En irrigation sous- gingivale elle est également proposée en association au traitement mécanique malgré des résultats d'études peu probants que nous avons évoqués (ANAES 2002).

ii. Antibiotiques

Le débridement mécanique des lésions parodontales associé à une hygiène rigoureuse du patient sont dans la majorité des cas suffisants dans la prise en charge des parodontopathies (Orti et al. 2004). Néanmoins il est illusoire de croire que ces seules mesures parviennent à éliminer totalement les bactéries parodontopathogènes.

Les bactéries peuvent facilement pénétrer dans les tubulis dentinaires ou s'infiltrer dans les tissus parodontaux : ils se rendent ainsi inaccessibles à l'instrumentation mécanique du praticien. C'est aussi vrai du fait de la morphologie dentaire particulière dans certaines zones (furcations, concavités radiculaires...). L'approche à l'aveugle des surfaçages constitue également une limite des traitements mécaniques. De même, certains de ces micro-organismes (exemples de *A. actinomycetemcomitans* et *P. gingivalis*) ont la faculté de coloniser des sites buccaux non atteints par le débridement mécanique (cryptes amygdaliennes ou linguales, épithéliums des muqueuses buccales...). De plus, l'entretien parodontal et l'hygiène sont fortement dépendants de la motivation du patient, trop souvent aléatoire. Tous ces éléments représentent un risque potentiel de recolonisation des

poches parodontales a posteriori (Mombelli 1998; Johnson et al. 2008; Casamajor et Descroix 2009).

Ces constatations montrent donc tout l'intérêt dans certaines circonstances de l'association d'un traitement antimicrobien dans l'objectif de palier aux défauts des traitements mécaniques, d'éviter la reformation de biofilm, de renforcer le système immunitaire dans sa lutte contre les bactéries parodontopathogènes et d'éliminer les phénomènes de réinfections potentielles associés (Dumitrescu 2010).

(1) Voie topique

L'antibiothérapie locale n'est employée qu'à des fins curatives en parodontologie : la plupart des études portent sur le traitement des parodontites chroniques et des parodontites agressives par emploi de molécules de type cyclines ou nitro-imidazolés. Les critères cliniques évalués sont le plus souvent la profondeur de poche au sondage, le saignement gingival et le gain d'attache clinique. L'effet de l'antibiothérapie dans le temps est très rarement étudié.

Toutes molécules confondues ces études se montrent contradictoires quant à l'intérêt de l'utilisation des antibiotiques locaux. Pour des patients atteints de parodontite chronique un traitement par gel de minocycline seul n'apporterait pas de meilleurs résultats cliniques que le traitement mécanique (McColl et al. 2006). D'autres auteurs mettent toutefois en évidence des résultats favorables avec des diminutions de profondeur de poche et des niveaux d'attache clinique améliorés dans les cas d'usage d'antibiotiques de type cyclines associés au traitement mécanique chez des patients atteints de parodontites chroniques (Eickholz et al. 2002; Pavia et al. 2003; Cortelli et al. 2006) : ces effets positifs seraient même prolongés (Lu et Chei 2005). De même, les antibiotiques délivrés localement semblent présenter les mêmes bénéfices cliniques au sein des sites réfractaires lorsqu'ils sont associés aux traitements mécaniques conventionnels, que ce soit avec du métronidazole (Radvar et al. 1996) ou des cyclines (Aimetti et al. 2004). C'est également vrai dans le cas de parodontites récidivantes (Mombelli et Samaranayake 2004). Toutefois ces améliorations constatées d'un point de vue tant clinique que microbiologique sont

relativement modestes face à ceux obtenus grâce au traitement mécanique initial seul (Orti et al. 2004).

L'administration locale de l'antibiotique engendre une concentration du principe actif dans l'environnement parodontal plus importante que l'administration systémique. En effet, une étude montre qu'après administration topique de cyclines la concentration retrouvée est supérieure à 600 µg/ml pendant dix jours dans le fluide gingival alors qu'elle est de seulement 8 µg/ml par voie systémique : c'est un atout non négligeable de la voie topique à prendre en compte (Charon 2010).

Finalement, l'antibiothérapie par voie locale, à libération immédiate ou contrôlée, n'est pas recommandée en odontologie du fait du faible niveau de preuve en termes de bénéfice thérapeutique et d'une sécurité d'emploi problématique par risque de sélection de mutants résistants (AFSSAPS 2001). De plus, ces dispositifs d'administration ne peuvent pas être placés dans les zones les plus inaccessibles à l'instrumentation mécanique (poches profondes, furcations...) (Dumitrescu 2010) : d'où une justification d'autant plus limitée.

Toutefois, certains praticiens l'utilisent car elle a pour intérêts de (Orti et al. 2004; Charon J. 2010) :

- Cibler les seules zones où siègent des lésions parodontales, à l'inverse de l'administration systémique moins discriminante ;
- Limiter l'apparition des effets secondaires et des interactions médicamenteuses propres aux molécules antibiotiques ;
- S'exonérer du problème de la compliance du patient car l'antibiotique est mis en place directement par le praticien lors de séances au fauteuil.
- Améliorer la réponse clinique en tant qu'adjuvant au traitement mécanique conventionnel.

(2) Voie systémique

Selon la littérature l'administration d'une antibiothérapie systémique curative, seule ou en association, avec le traitement mécanique classique dans le cadre du traitement de parodontites chroniques présente également des résultats contradictoires (AFSSAPS 2011b).

Les études s'intéressent principalement aux molécules de cyclines, pénicillines et nitroimidazolés. Les critères étudiés sont les mêmes que ceux décrits pour l'antibiothérapie locale.

Certains auteurs ont montré que l'antibiothérapie seule, par comparaison avec le traitement mécanique seul :

- Améliorerait plus efficacement les indices cliniques initiaux (López et Gamonal 1998; Ng et Bissada 1998) ;
- Aurait la même efficacité (López et al. 2006) ;
- A l'inverse, montreraient des résultats cliniques inférieurs (Walsh et al. 1986; Berglundh et al. 1998).

Seule l'association traitement mécanique-antibiothérapie fournit les meilleurs résultats cliniques (Berglundh et al. 1998; Herrera et al. 2002; Haffajee et al. 2003). Dans cette optique, il a été montré l'efficacité supérieure, tant d'un point de vue clinique que microbiologique, de l'association amoxicilline-métronidazole par rapport à leur emploi en monothérapie (Rooney et al. 2002).

Par ailleurs, une étude, prenant en compte le nombre de sites présentant une profondeur de poche au sondage supérieure à 4 mm à 6 mois post-surfaçage, a montré une diminution significative du nombre de ces sites dans le groupe recevant une association amoxicilline-métronidazole par rapport au groupe placebo : cela limite ainsi le recours à la chirurgie parodontale. On pourrait donc en déduire que tous les patients présentant une parodontite chronique gagneraient à recevoir cette prescription antibiotique en complément du débridement mécanique (Cionca et al. 2009). Cependant, le risque de sélection de mutants résistants qui en résulterait serait trop important (AFSSAPS 2011b). De plus, le traitement mécanique conventionnel, ou chirurgical si nécessaire, associé à une bonne hygiène bucco-dentaire permettent généralement d'atteindre ces objectifs sans adjonction de médicaments (Mombelli 1998). L'indication d'antibiothérapie systémique n'est donc pas reconnue comme thérapeutique des parodontites chroniques.

En revanche, dans le cas des parodontites agressives la finalité du traitement est bien l'élimination d'une bactérie étiologique particulière: *A. actinomycetemcomitans*. Cette

dernière n'est généralement pas éliminée totalement par les méthodes mécaniques seules (Mombelli 1998). De nombreuses études convergent sur le fait que l'adjonction d'une antibiothérapie curative au débridement mécanique permettrait d'obtenir de meilleurs résultats cliniques. Par exemple, l'ajout de l'association amoxicilline-métronidazole a une efficacité réelle (Rabelo et al. 2015), plus particulièrement sur les poches dont la profondeur au sondage initial est supérieure ou égale à 7 mm (Guerrero et al. 2005). Cette association apporterait de meilleurs bénéfices cliniques que l'administration de cyclines (Keestra et al. 2014).

Dans les cas de sites réfractaires ou récidivants au traitement de 1^{ère} intention, la prescription d'antibiotiques est recommandée sur la base de résultats microbiologiques : c'est un complément thérapeutique essentiel d'autant plus que la relative inefficacité des traitements mécaniques conduit à les rendre successifs et répétés en engendrant potentiellement des traumatismes tissulaires réels (Mombelli 1998). Plusieurs études ont montré l'apport clinique additionnel bénéfique d'une antibiothérapie curative systémique (Gordon et al. 1990; Magnusson et al. 1994; Winkel et al. 1997).

Pour les maladies parodontales nécrosantes très peu d'études sont disponibles quant à l'efficacité d'une antibiothérapie curative. Un seul essai clinique datant de 1966 montre l'efficacité du métronidazole dans le traitement de ces pathologies (AFSSAPS 2011b).

Le rôle des antibiotiques dans le traitement des abcès parodontaux est lui aussi controversé. Certains auteurs préconisent l'usage d'une antibiothérapie curative associée à un débridement mécanique ou à un drainage ; tandis que d'autres recommandent l'usage des antibiotiques seulement en présence de manifestations infectieuses systémiques. Néanmoins aucune de ces propositions n'est fondée sur de réels arguments scientifiques (AFSSAPS 2011b).

Enfin, concernant l'adjonction de l'antibiothérapie curative aux traitements parodontaux chirurgicaux la plupart des études ne montrent pas de bénéfices significatifs d'un point de vue clinique par rapport à la chirurgie seule (Sculean et al. 2001; Loos et al. 2002; Dastoor et al. 2007).

En conclusion, l'antibiothérapie systémique curative est indiquée dans le traitement des maladies parodontales, quel que soit le niveau de risque infectieux du patient, uniquement dans le cadre des parodontites agressives, nécrosantes et réfractaires en complément du traitement mécanique conventionnel (Tableau 19). Pour le cas particulier des parodontopathies nécrosantes (GUN et PUN), l'antibiothérapie curative est motivée par l'agressivité de la pathologie ainsi que par la difficulté à intervenir immédiatement par débridement mécanique du fait des douleurs importantes associées. Son but est donc d'interrompre la destruction tissulaire tout en permettant une sédation plus rapide des manifestations douloureuses.

Enfin face au diagnostic d'un abcès parodontal, en complément du drainage chirurgical, l'usage des antibiotiques est recommandé chez les patients immunodéprimés, à haut risque d'endocardite infectieuse, ou présentant des manifestations systémiques (AFSSAPS 2011b).

Pathologies d'origine infectieuse	Patient		
	population générale	Immunodéprimé	à haut risque d'endocardite infectieuse
Gingivite induite par la plaque dentaire			
Parodontites (débridement mécanique):			
Chronique	-	-	-
Agressive localisée	R	R	R
Agressive généralisée	R _A	R	R
« Réfractaire au traitement »	R	R	R
Maladies parodontales nécrosantes	R	R	R
Parodontites (traitement chirurgical)	-	-	SO
Abcès parodontal	-	R	R
Lésion combinée endo-parodontale	-	-	SO [†]
Infection locale relative aux protocoles de régénération parodontale	- †	R**	SO

Tableau 19: Recommandations de prescriptions d'antibiothérapie curative pour le traitement des principales pathologies parodontales en fonction du risque infectieux du patient. (-) : prescription non recommandée. (R) : prescription recommandée. (SO) : Sans Objet car l'acte local conventionnel en question est contre-indiqué. (†) : pour cette catégorie de patients le traitement consiste en l'avulsion de la dent sous antibioprofylaxie. (*) : le choix de la molécule antibiotique s'effectue sur la base d'une analyse par antibiogramme de la sensibilité des bactéries en présence. (AFSSAPS, 2011).

II. Facteurs limitant l'action des antimicrobiens

1. Les limites propres aux antimicrobiens

i. Antiseptiques

Les antiseptiques sont utilisés exclusivement de manière topique en odontologie. Leur emploi se heurte à plusieurs inconvénients.

- Temps d'action insuffisant par élimination du principe actif :

La voie topique est justifiée par l'importante surface d'échanges qu'offre la muqueuse buccale ainsi que par ses caractéristiques histologiques au niveau de l'épithélium sulculaire (absence de kératinisation et riche vascularisation). Cela concourt à faciliter une adsorption rapide par l'organisme, au plus près des tissus cibles, des molécules antimicrobiennes. Néanmoins ces dernières ne peuvent pas adhérer de manière optimale à la muqueuse buccale de par l'effet du flux salivaire et de son action détersive : jusqu'à 90% de la molécule antiseptique peut ainsi être éliminée par les mouvements buccaux lors des fonctions orales (mastication, phonation, déglutition...) (Ben Yahya 2012).

- Neutralisation du principe actif :

L'efficacité de la molécule peut être amoindrie par la liaison à des protéines bactériennes ou salivaires (Schiffner 2000). Certaines molécules, comme la chlorhexidine, sont inhibées par le sang, le pus et les autres matières organiques fréquemment retrouvés dans les poches parodontales (Ben Yahya 2012).

- Pénétration limitée dans les poches parodontales :

Même en irrigations sous-gingivales le maintien du principe actif n'est que limité (Bercy et Tenenbaum 1996). Sous forme de bain de bouche les antiseptiques ne pénètrent pas à plus de 3 mm dans les poches parodontales : ils n'atteignent donc pas l'espace critique où se trouvent les tissus parodontaux lésés et au sein duquel les bactéries peuvent passer dans la circulation systémique (Wilson et al. 2008). Cette démarche ne permet donc pas d'assurer une prophylaxie efficace.

L'intérêt des antiseptiques en irrigation sous-gingivale peut aussi être remis en cause. Cette méthode accentuerait la bactériémie dans l'organisme : cela constitue un risque inacceptable chez les patients à haut risque infectieux (Wilson et al. 2008).

ii. Antibiotiques

Plusieurs facteurs limitent d'action des antibiotiques par voie systémique.

- Diffusion à une concentration insuffisante dans les tissus parodontaux :

Les antibiotiques doivent atteindre une concentration garantissant une action antibactérienne suffisante tant à l'intérieur des tissus parodontaux infectés qu'à l'extérieur. Cette exigence est difficilement atteignable lors d'une antibiothérapie systémique par voie orale. En effet, une fois la dose administrée le principe actif atteint le système digestif puis gagne la circulation sanguine pour être distribué dans tout l'organisme afin de combattre les bactéries indépendamment de leur localisation. Au final, comme cela a été détaillé dans le paragraphe sur la pharmacocinétique (2^e partie I-2-ii), seule une fraction minime de la molécule antibiotique parvient au niveau buccal et plus particulièrement au niveau parodontal (Mombelli 1998). Ce phénomène est exacerbé dans le cas des parodontopathies nécrosantes (GUN et PUN) : la diffusion de la substance active est diminuée par l'absence de vascularisation gingivale liée aux nécroses papillaires caractéristiques de ces pathologies. Leur efficacité est donc moindre (AFSSAPS 2011b).

- Antibiothérapie dépendante de l'observance du patient :

La compliance du patient au traitement antibiotique est primordiale. Les doses et les durées de traitement doivent être scrupuleusement respectées sous peine d'engendrer un sous-dosage qui mènerait à l'échec thérapeutique et favoriserait la sélection de mutants résistants (AFSSAPS 2011b). Le développement de la voie topique, administrée au fauteuil, permet de s'affranchir de cet inconvénient (Mombelli 1998).

- Effet antibactérien limité sur les bactéries intracellulaires :

Les bactéries parodontopathogènes intracellulaires (*A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *F. nucleatum*, *T. forsythia*...) ne sont pas atteintes par l'action de certains

antimicrobiens dont la diffusion tissulaire et intracellulaire sont insuffisantes pour les éliminer (Johnson et al. 2008). Cette situation doit donc être prise en compte dans l'étude des caractéristiques de ces derniers (spectres d'action, CMI, CMB...). L'approche ne peut pas être seulement théorique in vitro : la confirmation par des études cliniques in vivo est nécessaire (Mombelli 1998).

2. Le biofilm dentaire

Le biofilm dentaire n'est pas seulement une accumulation homogène de cellules et autres éléments divers mais bien une communauté complexe, organisée et coordonnée en fonction des affinités de co-adhésion ainsi que des spécificités métaboliques des micro-organismes entre eux. (Donlan et Costerton 2002; Chardin et al. 2006). C'est une structure dynamique, vivante et en perpétuel remaniement (Sansone 2010). Cette organisation rend ses constituants microbiens plus pathogènes et plus difficilement éliminables par des moyens chimiques seuls comme les agents antimicrobiens. Cela a une incidence pour les praticiens dans leur stratégie de lutte contre le biofilm.

L'organisation des bactéries en biofilm concourt à être un facteur proprement dit de résistance naturelle contre les antimicrobiens par rapport à leur forme planctonique (Socransky et Haffajee 2002). En effet, même en présence de fortes concentrations d'antimicrobiens les populations bactériennes au sein d'un biofilm survivent. Plusieurs hypothèses sont avancées pour identifier l'implication du biofilm dans ce phénomène (Stewart et Costerton 2001; Dufour et Svoboda 2005; Chardin et al. 2006; Laurent 2011; Olsen 2015).

- Facilitation de la transmission des résistances par transferts de matériel génétique interbactériens

Ce point sera détaillé dans le paragraphe 3.iv(1).

- Ralentissement du métabolisme bactérien

Pour une même souche les bactéries prises au sein d'un biofilm présentent un métabolisme et une croissance ralentis par rapport à leur forme planctonique. Or, des antibiotiques comme les β -lactamines agissent uniquement sur les bactéries en cours de division (inhibition de la synthèse de la paroi) : leur efficacité est donc réduite.

Cette croissance ralentie peut aussi être liée au stress environnemental potentiellement subi par la bactérie via l'altération du micro-environnement des couches profondes du biofilm (limitation en nutriments à mesure que l'on s'éloigne de la zone d'interface avec le milieu et augmentation des déchets bactériens) (Davies 2003; Sansonetti 2010).

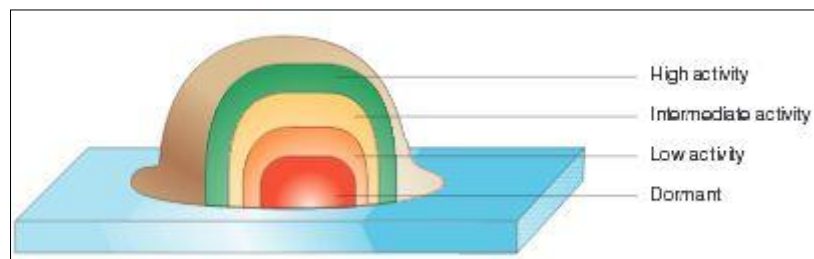


Figure 29: Schéma représentant l'activité métabolique des populations bactériennes dans un biofilm liée à l'accès aux nutriments de plus en plus limité avec la profondeur (Davies, 2003).

- Organisation spatiale et existence de bactéries dites « persistantes » :

Au sein du biofilm les bactéries adoptent une organisation spatiale spécifique. Les bactéries les plus superficielles jouent un rôle de leurre en empêchant l'agent antimicrobien d'agir efficacement sur les bactéries plus en profondeur.

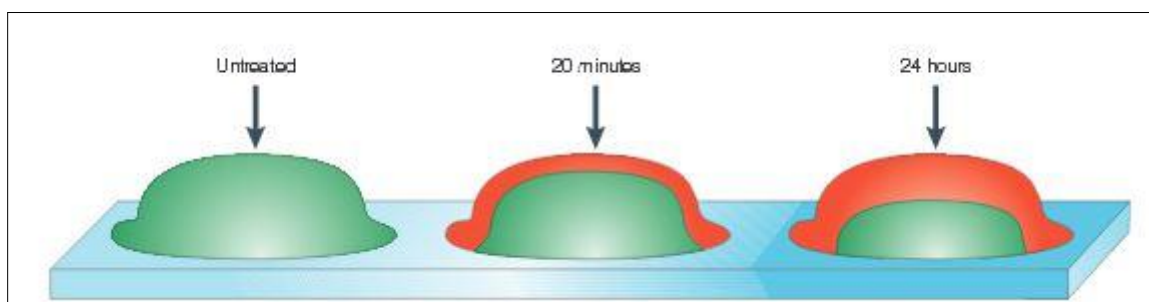


Figure 30 : Schéma représentant l'effet d'une molécule antibiotique sur les populations bactériennes d'un biofilm. En vert les populations vivantes, en rouge les populations tuées. (Davies, 2003)

Ces dernières, dites persistantes, ont donc la capacité de survivre en présence de fortes concentrations d'antibiotiques. Lors de l'arrêt de l'antibiothérapie elles peuvent reprendre leur croissance pour recoloniser le biofilm et faire récidiver le phénomène infectieux (Davies 2003; Lebeaux et al. 2014).

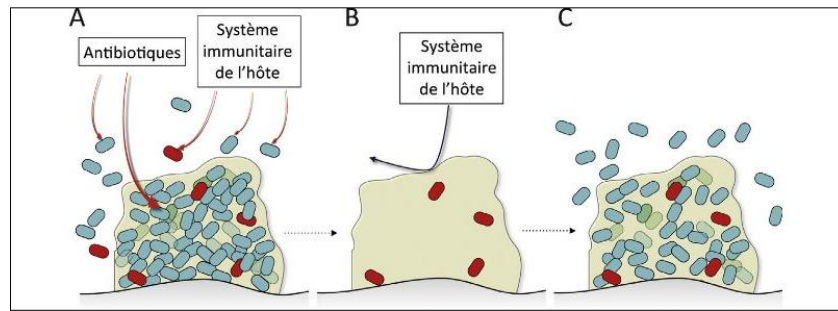


Figure 31: Schéma expliquant le rôle des bactéries persistantes (en rouge) dans le biofilm. (A et B) : Les antibiotiques peuvent pénétrer et éliminer certaines bactéries du biofilm (en plus de celles planctoniques à l'extérieur) en dehors des bactéries résistantes. Le système immunitaire est capable de toutes les éradiquer en dehors de celles du biofilm. (C) : A la fin du traitement antibiotique les bactéries persistantes peuvent croître de nouveau et participer à la recolonisation bactérienne du biofilm (Lebeaux et al., 2014)

- Action de pompes à efflux :

Le biofilm est doté de ses propres pompes à efflux qui éliminent les antimicrobiens présents en son sein (Jame et al. 2004; Sansonetti 2010).

- Concentration d'enzymes bactériennes :

Il existe une inactivation/neutralisation des molécules antimicrobiennes par des enzymes bactériennes spécifiques concentrées au sein de la matrice du biofilm (β -lactamases ayant pour cible les β -lactamines notamment) (Olsen 2015).

- Rôle de sa matrice :

La matrice du biofilm engendre une pénétration limitée des molécules antimicrobiennes. Elle joue le rôle d'une barrière physico-chimique quasiment imperméable ralentissant la diffusion des molécules antimicrobiennes pour retarder leur accessibilité aux bactéries. Ces dernières ont ainsi le temps d'exprimer leurs mécanismes de résistance (Sansonetti 2010). Chargée négativement, la matrice peut également piéger les molécules antimicrobiennes chargées positivement: c'est le cas notamment de la chlorhexidine qui n'affecte que la

couche externe de cellules (Michel et al. 2010; Marsh et al. 2011). La matrice peut induire à l'inverse un phénomène de répulsion quand les molécules antimicrobiennes sont chargées négativement.

Par ailleurs, ce ralentissement de la diffusion des molécules antimicrobiennes peut conduire à exposer les bactéries à des concentrations sub-inhibitrices engendrant indirectement un phénomène de résistance par adaptation physiologique (sélection de mutants résistants) (Lebeaux et al. 2014).

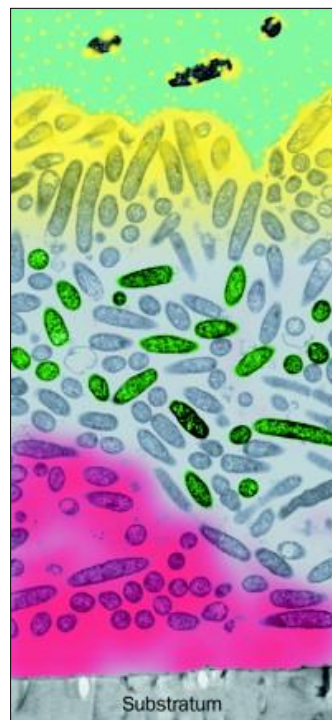


Figure 32 : Schéma représentant plusieurs mécanismes de résistance bactérienne aux antimicrobiens dans les biofilms. De la superficie vers la profondeur du biofilm : en jaune le rôle de la matrice, en vert les bactéries aux phénotypes de sensibilité réduite aux antimicrobiens, en rose les bactéries persistantes (Stewart, 2001)

Du fait de l'existence de ces résistances il est plus pertinent d'un point de vue médical de déterminer la CMI d'une molécule antimicrobienne pour une population bactérienne donnée au sein d'un biofilm plutôt que sous forme planctonique. Organisées en biofilm des souches bactériennes se montrent 100 à 1000 fois plus tolérantes aux antimicrobiens que si elles étaient présentes sous forme planctonique (Olsen 2015). Des souches de *Streptococcus sobrinus* prises en biofilm présentent une CMI pour la chlorhexidine de 75 à 300 fois supérieure par rapport aux mêmes souches planctoniques.

Pour *Streptococcus sanguinis* c'est 10 à 50 fois (Marsh et al. 2011). La concentration d'antibiotique nécessaire pour inhiber la croissance des souches bactériennes au sein de leurs biofilms serait également 250 fois supérieure (en moyenne) à celle requise pour des souches planctoniques (Sedlacek et Walker 2007).

La résistance aux antimicrobiens est accrue avec l'ancienneté de formation et la maturité du biofilm (matrice plus épaisse et biofilm mieux structuré) (Sedlacek et Walker 2007; Michel et al. 2010; Sansonetti 2010). Enfin il a été montré que les bactéries quittant le biofilm pour revenir à un état planctonique perdent ces caractéristiques de résistance aux antimicrobiens (Lebeaux et al. 2014).

Tous ces arguments permettent de comprendre pourquoi tout traitement ayant pour objectif une élimination de micro-organismes inclus dans un biofilm doit impérativement reposer sur un traitement mécanique préalable pour le désorganiser et contribuer à sa destruction. C'est à cette condition que l'effet des antimicrobiens est effectif et majoré (Mombelli 1998). Des recherches sont toutefois engagées pour découvrir de nouvelles substances antimicrobiennes adaptées aux bactéries présentes en biofilm (Klingler et al. 2005). Elles seront évoquées dans le paragraphe III.

3. Les résistances bactériennes

i. Définition

Depuis quelques décennies un mésusage des antibiotiques a abouti à l'émergence de bactéries résistantes. Leur diffusion dans la population devient une menace majeure pour la santé publique puisqu'elles remettent en question l'efficacité même de ces médicaments et se traduisent cliniquement par une augmentation du risque d'échec thérapeutique ou de récurrence infectieuse (Lebeaux et al. 2014). Cette antibiorésistance est un phénomène multifactoriel, dynamique, évolutif dans le temps et difficilement réversible (AFSSAPS 2009).

Les agents antimicrobiens ne sont pas porteurs de la même activité sur tous les micro-organismes. Certains se montrent sensibles tandis que d'autres sont résistants (élévation de la CMI vis-à-vis de cette souche bactérienne particulière par rapport à celle vis-à-vis de la

population sauvage de la même espèce) (Bidault et al. 2007). Deux types de résistance bactérienne sont décrits :

- La résistance naturelle (intrinsèque). Elle a un caractère inné et stable pour certaines espèces microbiennes : elle existe sans qu'il y ait eu une exposition préalable à l'antimicrobien. Elle repose sur la structure bactérienne et les propriétés physico-chimiques de l'antimicrobien. C'est elle qui permet de définir le spectre théorique d'activité de la molécule antimicrobienne et qui constitue aussi un critère d'identification bactérienne (Chardin et al. 2006; Decoster et al. 2008).
- La résistance acquise. C'est une perte d'efficacité de l'antimicrobien sur une ou plusieurs souches données d'une espèce bactérienne, habituellement sensibles. La souche résistante supportera une concentration d'antibiotique plus élevée que celle inhibant le développement de la majorité des autres souches de la même espèce (Charon 2010). Sa prévalence est donnée par le spectre d'activité antimicrobienne de l'agent antimicrobien (AFSSAPS 2005). La résistance acquise repose généralement sur une modification génétique brutale et imprévisible (CCLIN 2001; Chardin et al. 2006). Elle évolue dans le temps et dans l'espace selon les zones géographiques ou les pathologies (AFSSAPS 2005).

ii. Données épidémiologiques

La résistance aux antibiotiques est un phénomène mondial touchant un nombre croissant d'espèces bactériennes. Ces souches ont tendance à se répandre rapidement en milieu hospitalier avec des résistances simples ou bien multiples à plusieurs antibiotiques (on parle dans ce cas de « multi-résistance »). On décrit même l'apparition de souches dites « pan-résistantes », c'est-à-dire résistantes à tous les antibiotiques dont on dispose et donc sources d'impasses thérapeutiques (AFSSAPS 2011b; Ministère de la Santé 2011). Pendant de nombreuses années les progrès de l'industrie pharmaceutique ont garanti la commercialisation de nouvelles molécules permettant de palier à ces situations. Or, aujourd'hui cette période est révolue puisque les nouvelles molécules se font rares. Limiter le mésusage de ces médicaments, sans négliger les mesures de prévention limitant la transmission des souches circulantes, n'en est donc que plus important.

Walker a mis en évidence l'évolution des résistances de souches issues du fluide créviculaire de poches parodontales pour des doses d'antibiotiques usuelles aux États-Unis. Sur une période de dix ans, cet auteur a pu mettre en évidence une augmentation du pourcentage de souches résistantes à certains antibiotiques. Pour la tétracycline, la doxycycline et l'amoxicilline ce chiffre a doublé ; tandis que pour l'érythromycine, la clindamycine et la pénicilline G, il est resté relativement stable (Walker 1996).

Antibiotic	Antibiotic concentration	Percentage resistant during the period		
		1980-1985	1991-1995	Percentage change in resistance
Tetracycline	4 µg/ml	18 ^a	31	172
Doxycycline	4 µg/ml	14	27	193
Minocycline	4 µg/ml	NT ^b	20	NA ^c
Penicillin-G	2 µg/ml	12	16	133
Amoxicillin	4 µg/ml	13	31	238
Erythromycin	2 µg/ml	31	36	116
Clindamycin	2 µg/ml	13	14	108

Tableau 20 : Comparaison de pourcentages de souches bactériennes résistantes à différentes molécules antibiotiques dans le fluide gingival de poches parodontales pour des doses d'antibiotiques usuelles administrées par voie orale aux Etats-Unis sur la période 1980-1985 et 1991-1995 (Walker, 1996)

Aucune étude similaire n'a été menée en France concernant les bactéries parodontales. En revanche, une étude sur la résistance des pneumocoques entre 2003 et 2013 a été réalisée en France. Les résistances aux pénicillines et aux macrolides sont passées respectivement de 43% à 22% et de 48% à 30%. Malgré une baisse importante, **la France se situe parmi les pays où les résistances chez le pneumocoque à la pénicilline et aux macrolides restent les plus élevées** (InVS et ANSM 2014).

Face à cette situation inquiétante les pouvoirs publics français ont réagi en mettant en œuvre des plans nationaux d'alerte sur les antibiotiques sous l'égide du ministère de la santé pour mieux maîtriser la prescription d'antibiotiques dans le but de préserver leur efficacité. En France, la surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques repose sur de nombreux réseaux coordonnés par l'Institut de veille sanitaire (InVS). Le bilan des actions de ces plans gouvernementaux se révèle satisfaisant sur certains points (diminution des résistances chez certaines espèces bactériennes) alors que d'autres sont plus préoccupants

(augmentation des résistances pour d'autres espèces et apparition de nouveaux types de résistance) (Ministère de la Santé 2011).

La fréquence des résistances acquises en France pour certaines bactéries parodontopathogènes nous est donnée en fonction des familles d'antibiotiques. Elle sont rassemblées dans le Tableau 21 (AFSSAPS 2005, 2011b).

Antibiotique	Souche bactérienne	Fréquence de résistance Acquise
Béta-lactamines -> Pénicilline A -> Amoxicilline	<i>Prevotella</i>	60 -70%
	<i>Capnocytophaga</i>	>10%
	<i>Selenomonas</i>	>10%
	<i>Campylobacter</i>	Résistance naturelle
	<i>Fusobacterium nucleatum</i>	/
Macrolides apparentés -> Lincosamides -> Clindamycine	<i>Streptococcus non groupable</i>	30 – 40%
	<i>Parvimonas micra</i>	20 – 30%
	<i>Eikenella corrodens</i>	Résistance naturelle
Macrolides -> Azithromycine	<i>Streptococcus non groupable</i>	30 – 40%
Macrolides -> Clarithromycine	<i>Parvimonas micra</i>	30 – 40%
	<i>Streptococcus non groupable</i>	30 – 40%
Macrolides -> Spiramycine	<i>Streptococcus non groupable</i>	30 – 40%
	<i>Parvimonas micra</i>	30 – 40%
Macrolides	<i>A.actinomycetemcomitans</i>	>10%
	<i>Capnocytophaga</i>	>10%
	<i>Eikenella corrodens</i>	Résistance naturelle
	<i>Fusobacterium</i>	Résistance naturelle
	<i>Selenomonas</i>	>10%
	<i>Streptococcus non groupable</i>	>10%
	<i>Prevotella</i>	/
Macrolides apparentés -> Streptogramines -> Pristinamycine	<i>Veillonella</i>	Résistance naturelle
	<i>Parvimonas micra</i>	Résistance naturelle
Nitro-imidazolés -> Métronidazole	<i>Eubacterium</i>	20 – 30%
	<i>Actinomyces</i>	Résistance naturelle
	<i>A.actinomycetemcomitans</i>	Résistance naturelle
	<i>Campylobacter</i>	Résistance naturelle
	<i>Capnocytophaga</i>	Résistance naturelle
	<i>Eikenella corrodens</i>	Résistance naturelle
	<i>Streptococcus non groupable</i>	Résistance naturelle
Cyclines	<i>Eikenella corrodens</i>	>10%
	<i>Streptococcus non groupable</i>	>10%

Tableau 21 : Fréquence des résistances acquises disponibles pour les bactéries parodontopathogènes et les molécules antibiotiques recommandées en odontologie. Le tableau n'est pas exhaustif : des bactéries théoriquement sensibles peuvent également présenter des résistances ponctuelles (se référer au Tableau 8). / : absence de données (AFSSAPS 2005, 2011b; Rams et al. 2013; Xie et al. 2014)

Des cultures in vitro de bactéries isolées à partir de biofilm sous-gingival de patients touchés par une parodontite chronique aux Etats-Unis ont été réalisées. Elles montrent que

74,2% des patients étaient porteurs de bactéries résistantes à au moins un antibiotique utilisé en parodontologie. Parmi toutes les souches isolées et identifiées, les auteurs ont mis en évidence une résistance de *A. actinomycetemcomitans*, de *Prevotella intermedia /nigrescens* et de *Streptococcus constellatus* à la doxycycline pour 55% d'entre elles, à l'amoxicilline pour 43,3%, au métronidazole pour 30,3% et à la clindamycine pour 26,5% (Rams et al. 2014).

Il est également admis selon des rapports récents que l'association amoxicilline-acide clavulanique fréquemment employée en odontologie se classe parmi les substances actives les plus génératrices de résistances bactériennes (avec les céphalosporines et les fluoroquinolones) (ANSM 2013). C'est pourtant la molécule qui couvre le spectre bactérien théorique le plus large parmi toutes celles recommandées en odontologie.

L'émergence des résistances bactériennes acquises pour les antiseptiques reste nettement moins documentée que pour les antibiotiques (tout particulièrement en ce qui concerne les bactéries parodontopathogènes) (Kulik et al. 2014). La fréquence de ces phénomènes paraît moindre par rapport aux antibiotiques. En effet, le mode d'action des antiseptiques affecte généralement plusieurs cibles cellulaires simultanées et cumulatives pour dégrader les bactéries. Ces dernières feraient donc preuve d'une adaptation plus difficile aux antiseptiques : d'où une moindre résistance. L'analyse de différentes études cliniques montrent que l'utilisation prolongée de molécules antiseptiques en odontologie (chlorhexidine, triclosan) n'aboutit ni à l'émergence de résistances à ces molécules chez les bactéries retrouvées dans la cavité buccale, ni au développement de pathogènes opportunistes (Sreenivasan et Gaffar 2002).

iii. Facteurs favorisant l'apparition de résistances

Plusieurs facteurs favorisent l'émergence et le développement de souches résistantes aux antimicrobiens (AFSSAPS 2009, 2011b; Ministère de la Santé 2011).

- Des prescriptions antibiotiques et antiseptiques inappropriées :

Encore trop de prescriptions injustifiées sont effectuées dans des situations cliniques ne nécessitant pas une administration d'antimicrobiens.

La prescription en elle-même peut être inadaptée avec des posologies insuffisantes ou des durées de traitement abusives (risque de sélection de mutants résistants). Cela est particulièrement vérifié dans le cas des antiseptiques (Ben Yahya 2012).

Le recours trop systématique à des molécules à spectre large pose problème: elles agissent à la fois sur les bactéries pathogènes ciblées mais aussi sur d'autres appartenant à la flore commensale qui pourront elles-mêmes acquérir des capacités de résistance. L'automédication injustifiée des patients est également à prendre en compte.

Quelle que soit la discipline médicale, la prescription massive d'antibiotiques a pour risque à moyen terme la sélection de souches bactériennes résistantes dans la flore sous-gingivale. Même si le volume des prescriptions n'est pas le seul critère en cause, les études montrent que la résistance est globalement plus importante dans les pays les plus consommateurs d'antibiotiques et qu'une consommation régulée par l'éducation des praticiens et des patients entraîne à l'inverse une diminution du taux de ces résistances (Van Winkelhoff et al. 2000). La résistance n'est pas induite par la molécule elle-même mais bien par son mésusage.

- Une mauvaise observance des patients dans le suivi des traitements prescrits.

- Une pression de sélection liée à la prise de l'antimicrobien :

Les bactéries résistantes, minoritaires et hébergées dans la flore commensale de l'individu, se multiplient aux dépens des bactéries sensibles. Elles présentent un avantage compétitif

sur ces dernières et peuvent se développer de manière sélective pour devenir prépondérantes (Chardin et al. 2006).

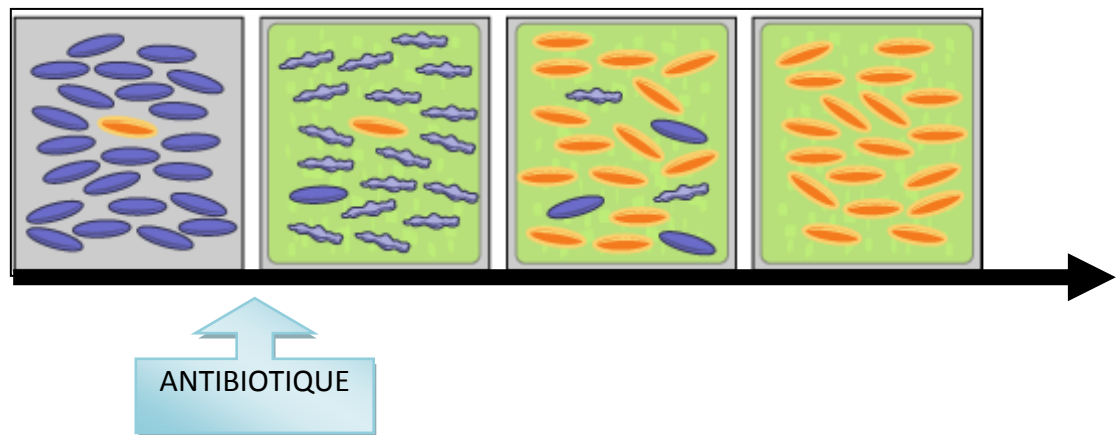


Figure 33 : Schéma illustrant le phénomène de pression de sélection suite à la prise d'antibiotique. En bleu foncé les bactéries sensibles à l'antibiotique, en bleu pâle les bactéries lysées suite à l'action de l'antibiotique, en orange les bactéries résistantes à l'antibiotique (Rams et al., 2014)

Ces bactéries hébergent des gènes de résistance et peuvent les transférer à d'autres pathogènes (Chardin et al. 2006).

- Une transmission croisée inter-individuelle de bactéries résistantes :

Un individu peut devenir porteur d'une bactérie multi-résistante par cette voie, sans pour autant qu'un antibiotique soit en cause directement.

- Le recours intensif aux antibiotiques dans le domaine vétérinaire :

Les antibiotiques sont employés dans un cadre curatif ou comme additifs alimentaires pour accroître les rendements en viande (InVS 2013). Leur utilisation excessive dans l'alimentation animale est le déterminant majeur de la propagation de bactéries résistantes dans le réservoir animal. De plus, la diffusion inter-animale de clones bactériens (en particulier lors de transmissions verticales intergénérationnelles) favorise le développement de ces clones résistants. La transmission de résistances de l'animal à l'Homme peut s'effectuer selon plusieurs voies (Aarestrup et al. 2008; Wegener 2012):

- par l'ingestion de nourriture ;
- par un contact direct avec l'animal ;
- par l'environnement contaminé par les résidus d'antibiotiques issus des animaux.

iv. Mécanismes de résistances bactériennes

Pour être efficace un antimicrobien doit parvenir au contact de la bactérie, puis y pénétrer sans être ni détruit, ni modifié et se fixer à une cible pour perturber sa physiologie. Pour chacune de ces étapes la bactérie peut opposer un ou plusieurs moyens de défense : on parle de phénomène de résistance. S'ils sont présents chez toutes les bactéries d'une même espèce, il s'agit d'une résistance naturelle ; si à l'inverse ils ne concernent que certaines bactéries de l'espèce, il s'agit d'une résistance acquise (Cavallo et al. 2004; Decoster et al. 2008).

Les mécanismes associés sont divers. Ils peuvent s'additionner chez des souches données : on parle de Bactéries multi-résistantes (BMR) (Lavigne 2007).

(1) Support génétique des résistances

La résistance naturelle est programmée dans le génome bactérien (Decoster et al. 2008).

La résistance acquise correspond à l'acquisition d'un gène de résistance par une population bactérienne qui est dépourvue d'une résistance naturelle (Bidault et al. 2007). Elle est consécutive à (CCLIN 2001):

- Une mutation génétique aléatoire ;
- Un transfert horizontal d'un gène de résistance bactérien de type extra-chromosomique (plasmide, transposon). Le transfert s'effectue soit entre différentes souches d'une même espèce, soit d'espèces différentes (Chardin et al. 2006). Il repose sur l'un des trois mécanismes suivant de transmission horizontale (Bidault et al. 2007):
 - Transformation : capture de fragments d'ADN nu présents dans l'environnement (suite à une lyse bactérienne par exemple) et incorporés dans le chromosome receveur ;
 - Conjugaison (le plus fréquent) : transfert d'un plasmide par l'intermédiaire de pili sexuels ;
 - Transduction : transfert d'ADN par l'intermédiaire d'un virus.

Un quatrième mécanisme a également été découvert : proche du principe de conjugaison, il repose sur la mise en contact des contenus intra-bactériens (échange de plasmides...) par le biais d'un pontage physique entre les cellules à l'aide de nanotubes cylindriques (Briandet et al. 2012).

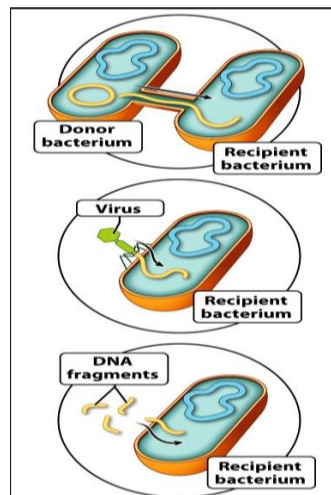


Figure 34: Schémas représentant les trois mécanismes de transmission génétique horizontale chez les bactéries. De haut en bas : conjugaison, transduction, transformation (Phelan, 2011).

La promiscuité des bactéries au sein du biofilm favorise la transmission des résistances par transferts de matériel génétique :

- Des gènes non exprimés par des bactéries à l'état planctonique le deviennent en biofilm, comme certains codant pour des protéines qui maintiennent l'intégrité de l'enveloppe bactérienne. Une surexpression renforce l'imperméabilité de cette dernière et limite l'action de l'antimicrobien (Klingler et al. 2005).
- Le premier transfert de gène de résistance au sein du biofilm dentaire in vivo a été observé chez des patients sous antibiothérapie curative dans le cadre d'un traitement parodontal (transposon de résistance à la doxycycline chez des souches de streptocoques oraux) (Warburton et al. 2007).

Certains gènes de résistance acquis aux antiseptiques sont identifiés comme le gène *qac* (codant une résistance aux ammoniums quaternaires et à la chlorhexidine) ou *psk* (codant une résistance à la chlorhexidine) (CCLIN 2001). La résistance à la tétracycline est

portée par les gènes *tet* chez *P. gingivalis* et *F. nucleatum* notamment (Roberts 2002). Pour le métronidazole c'est le gène *nim* qui confère aux bactéries une résistance (Bidault et al. 2007). Quant aux macrolides, les gènes *mef*, *erm* et *ere/mph* sont impliqués chez certaines bactéries (voir paragraphe (3)). Quelquefois ce sont des gènes impliqués dans des résistances croisées antiseptiques-antibiotiques qui peuvent être identifiés (SCENIHR 2009).

Résistance naturelle		Résistance acquise	
Chromosomique	Chromosomique	Extra-chromosomique (plasmide, transposon)	
Programmée dans le génome	Mutation génétique	Transfert génétique	
Constante dans l'espèce	Ne concerne que certaines souches de l'espèce	Ne concerne que certaines souches de l'espèce	
	Rare	Plus fréquent (80% des résistances acquises)	
Spécifique à une famille d'antimicrobien	Spécifique à une famille d'antimicrobien	Non spécifique à une seule famille d'antimicrobien	
Transmission verticale	Transmission verticale	Transmission horizontale inter-espèce (conjugaison) ou verticale	

Tableau 22 : Caractéristiques des différents modes de résistances bactériennes. (D'après Decoster et al. 2008; InVS 2013, Alauzet, 2010)

(2) Résistance naturelle : facteurs intrinsèques aux bactéries

Une espèce bactérienne peut se montrer résistante aux antimicrobiens de par sa structure ou son métabolisme enzymatique (CCLIN 2001).

Un grand nombre de bactéries à Gram négatif présentent une résistance intrinsèque à la pénicilline. En effet, cette molécule présente des difficultés à traverser la membrane externe hydrophobe de la paroi bactérienne pour atteindre sa cible (PLP de la membrane cytoplasmique): il y a nécessité de passage via des canaux transmembranaires ou porines. Le niveau de diffusion à travers ceux-ci est variable : une résistance peut donc être engendrée par cette voie. Il est aussi possible que la résistance soit associée à des mécanismes d'efflux actif. Ces difficultés ne sont pas rencontrées chez les bactéries à Gram positif, pour

lesquelles l'antibiotique traverse directement et très rapidement le peptidoglycane de la paroi (Cavallo et al. 2004; Bidault et al. 2007) : les résistances sont moins fréquentes.

Une résistance naturelle s'exprime également pour le métronidazole vis-à-vis des bactéries aérobies. En effet, il y a nécessité d'une activation de la molécule par réduction de son groupement nitro (seules les anaérobies ont cette capacité).

Les antiseptiques exercent leur action principalement au niveau de la membrane cytoplasmique : pour se faire ils doivent pouvoir traverser la paroi facilement (dont la membrane externe chez les bactéries à Gram négatif). De la même manière, si les mécanismes de passage sont altérés, il y a résistance (Moesch et Buxeraud 2011). La structure de la membrane externe avec ses porines et l'existence de pompes d'efflux sont autant d'éléments de résistance naturelle. Comme pour les antibiotiques, la paroi des bactéries à Gram positif ne représente pas véritablement un obstacle en tant que tel pour ces molécules (McDonnell et Russell 1999) : cette classe de bactéries se montre donc plus souvent sensible à un large panel d'entre elles.

(3) Résistance acquise

On dénombre quatre principaux mécanismes de résistance bactérienne acquise aux antibiotiques. Ils figurent sur la Figure 35 et sont détaillés dans les paragraphes ci-après. Souvent s'établissent des résistances croisées antibiotiques-antiseptiques (exemple de la résistance aux cyclines et aux ammoniums quaternaires codée par des gènes portés sur le même transposon chez *Streptococcus oralis*) (Vaillant 2005; Ciric et al. 2011). Le seul usage de molécules antiseptiques pourrait exercer un stress sur les bactéries conduisant au développement de résistances vis-à-vis des antibiotiques (SCENIHR 2009).

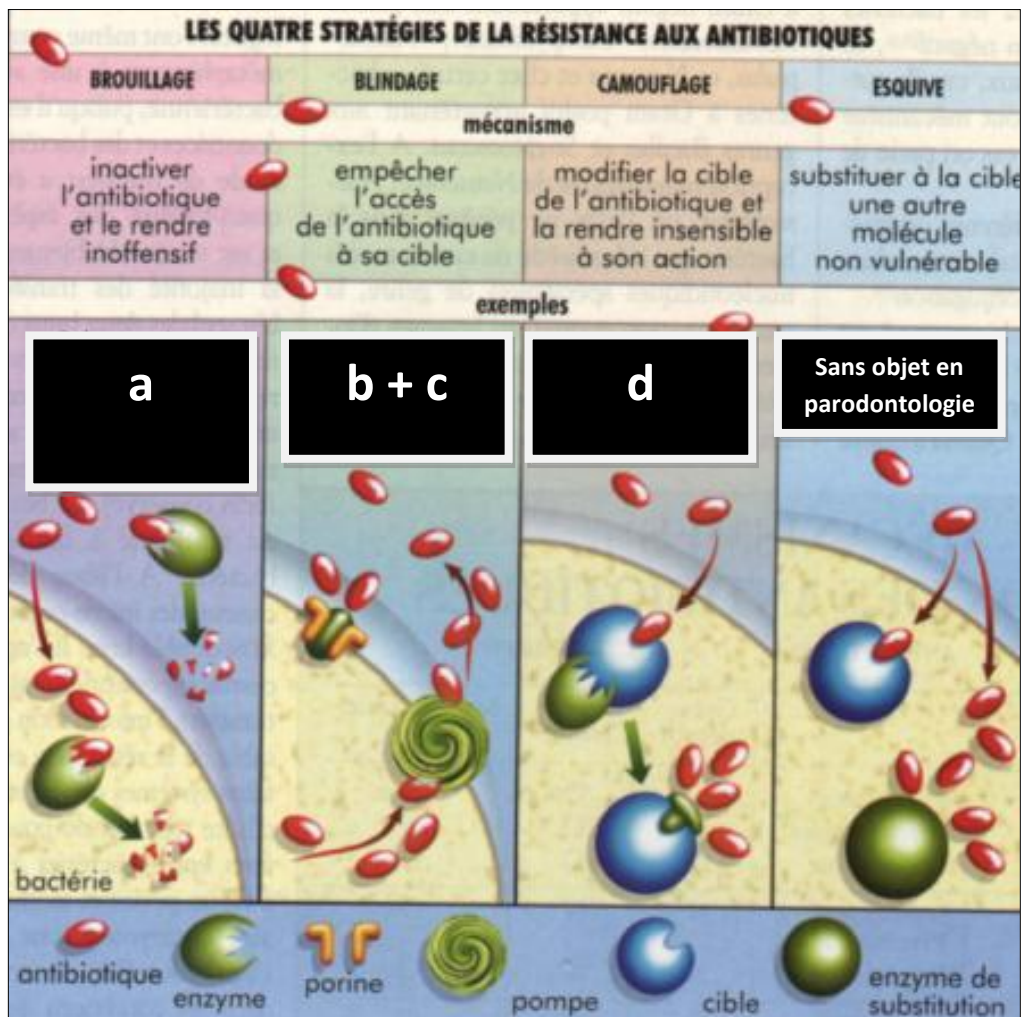


Figure 35 : Représentation schématique des principaux mécanismes de résistances bactériennes acquis aux antibiotiques. Dans les rectangles noirs, le rappel du paragraphe décrivant le mécanisme. (La Recherche, n°314, 1998)

a. Inactivation de la molécule antimicrobienne

L'inactivation bactérienne de l'agent antimicrobien repose sur l'existence d'enzymes le modifiant ou le dégradant pour le rendre inoffensif.

- Pénicillines :

Le mécanisme de résistance par inactivation enzymatique est le plus répandu chez les β -lactamines (Charon 2010). Un groupe hétérogène d'enzymes, appelées β -lactamases, sont produites en grande quantité par la bactérie résistante dans le milieu environnant pour les bactéries à Gram positif, ou bien dans l'espace périplasmique (espace situé entre la paroi et la membrane cytoplasmique) pour les bactéries à Gram négatif. Ces enzymes interceptent l'antibiotique pour l'hydrolyser et l'inactiver, par ouverture de son cycle β -lactame, avant qu'il n'atteigne sa cible (Philippon 2008). Elles sont classées en quatre catégories : classe A (pénicillinases), classe B (métallo- β -lactamases), classe C (céphalosporinases) et classe D (oxacillinases) (Poole 2002).

Les β -lactamases sont acquises génétiquement depuis d'autres espèces ou une mutation apparaît dans le génome bactérien pour aboutir à leur hyperproduction (phénomène de dérégulation qui lève les mécanismes réprimant la transcription d'un gène) (Cavallo et al. 2004; Philippon 2008). Environ 900 β -lactamases étaient identifiées en 2010 (Rams et al. 2014).

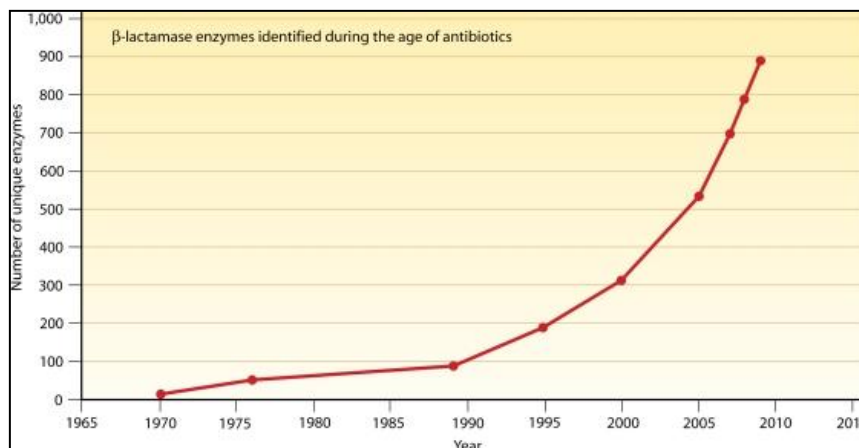


Figure 36 : Graphique présentant l'évolution de nombre de bêta-lactamases identifiées de 1970 à 2010 (Rams et al., 2014)

La production de β -lactamases a été observée chez les streptocoques et chez des espèces à Gram négatif comme *Prevotella* (Mättö et al. 1999; Singer et al. 2008), *Porphyromonas*, *Fusobacterium* (Eick et al. 1999), *Veillonella* (Reig et al. 1997), *Eikenella corrodens*, *Parvimonas micra*, *Tannerella* et *Capnocytophaga* (Roberts 2002). *A. actinomycetemcomitans* ne serait pas concernée par ce phénomène (van Winkelhoff et al. 1997; Madinier et al. 1999). De plus, cette enzyme serait plus fréquemment retrouvée dans les poches parodontales les plus profondes (Bidault et al. 2007).

- Macrolides et apparentés :

L'inactivation de la famille des Macrolides-Lincosamides-Streptogramines (MLS) est intracellulaire. Des enzymes de type *esterase* hydrolysent le noyau lactone de la molécule (implication du gène *ere*) et des *phosphotransférases* participent également à sa modification (implication du gène *mph*). Ces mécanismes enzymatiques ne concernent que peu de bactéries pathogènes buccales (*Streptococcus*) (Nakajima 1999; Matsuoka et Sasaki 2004; Sweeney et al. 2004).

- Cyclines :

Le gène *tet* porté par certaines bactéries code pour une enzyme qui altère la molécule antibiotique. L'oxygène est nécessaire pour activer cette enzyme : elle ne serait donc pas active chez les bactéries anaérobies et aucune bactérie buccale n'est décrite pour ce type de résistance (Roberts 2002).

- Nitro-imidazolés :

Les bactéries anaérobies montrant une moindre sensibilité au métronidazole se caractérisent par l'acquisition du gène *nim* codant pour une enzyme de type *nitroimidazole reductase*: celle-ci convertit le nitro-imidazolé en amino-imidazolé empêchant ainsi la formation du groupement nitro dont la cytotoxicité est pourtant essentielle dans le cadre de l'activité antimicrobienne de l'antibiotique. Ce mécanisme a été mis en évidence principalement chez *Prevotella* (Alauzet et al. 2010), *P. gingivalis*, *P. intermedia* et *T. forsythia* (Roberts 2002). Des résistances ont été décrites chez *Fusobacterium* (peu fréquentes) : elles reposent sur une incapacité de la bactérie à réduire le groupement nitro de la molécule, empêchant ainsi son activation (Walker et al. 2004).

- Antiseptiques :

Le principe est le même que celui décrit pour les antibiotiques, avec la synthèse d'enzymes inactivant la molécule (Hygis 1998). On peut par exemple citer *P. gingivalis* qui possède des vésicules inhibant la chlorhexidine (Grenier et al. 1995).

b. Blocage de la molécule antimicrobienne

Le mécanisme de blocage n'affecte pas les bactéries à Gram positif pour lesquelles les molécules antibiotiques peuvent diffuser facilement à travers le peptidoglycane de leur paroi. En revanche, chez les bactéries à Gram négatif la membrane externe s'oppose naturellement à cette pénétration : d'où l'existence de porines. Les porines sont des protéines transmembranaires regroupées en trimères qui forment des canaux selon une structure en tonneau et un canal central hydrophile rempli d'eau. Elles permettent la diffusion passive au travers de la membrane de divers solutés hydrophiles de bas poids moléculaire indispensables à la vie bactérienne (Pagès 2004). Cette voie est également empruntée par les antibiotiques de type pénicillines, macrolides ou cyclines (Cavallo et al. 2004; Lavigne 2007). Des modifications d'ordre quantitatives (diminution de leur nombre) ou d'ordre structurales (taille, polarité...) de ces porines aboutissent à une diminution de la perméabilité membranaire externe pour empêcher la pénétration de la molécule antibiotique (CCLIN 2001; Decoster et al. 2008). Les bactéries sont donc moins sensibles à cette dernière.

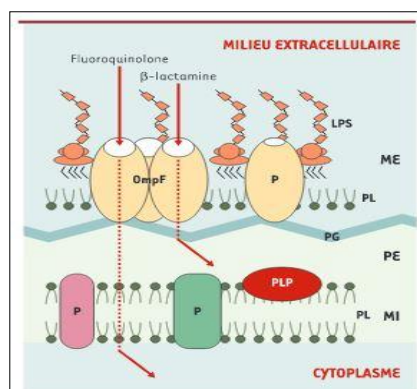


Figure 37: Représentation schématique du rôle d'une porine chez une bactérie à Gram négatif. (ME) : membrane externe de la paroi. (PL) : phospholipides membranaires. (LPS) : Lipopolysaccharide. (PG) : peptidoglycane. (P) : protéine. (MI) : membrane interne. (PE) : espace périplasmique. (OmpF) : porine. (Pages, 2004)

Le même constat peut être établi pour les antiseptiques : les modifications de perméabilité membranaires constituent à la fois un facteur de résistance naturelle et acquise (Hygis 1998). Elles reposent sur des modifications au niveau de la structure membranaire (composition, propriétés, polarité...) (Poole 2002). L'exposition au triclosan pourrait même, selon certains auteurs, induire une réponse génétique augmentant cette imperméabilité chez les bactéries. On aboutit alors à une situation de résistance croisée antiseptiques-antibiotiques (Carey et McNamara 2015). Ce phénomène ne concernerait pas les bactéries de la cavité buccale.

c. Rejet de la molécule antimicrobienne par les pompes à efflux

Le phénomène d'extrusion bactérienne de l'antimicrobien, de découverte récente, concerne les bactéries à Gram négatif (leur principal mécanisme de résistance) et à Gram positif (Philippon 2008). Celles-ci se dotent de transporteurs membranaires, appelées pompes d'efflux, qui exportent activement l'antimicrobien dans le milieu extracellulaire : il ne peut donc pas accéder à sa cible et sa concentration intracellulaire reste insuffisante pour exercer son pouvoir bactériostatique ou bactéricide (Charon 2010). Les pompes d'efflux agissent en synergie avec les mécanismes de blocage décrits dans le paragraphe b (Cavallo et al. 2004). Ce processus concerne à la fois les antiseptiques (chlorhexidine) (Hygis 1998) et les antibiotiques de type β -lactamines, macrolides, cyclines et nitro-imidazolés (Lavigne 2007; Löfmark et al. 2010).

Les pompes d'efflux sont des protéines spécifiques d'une classe d'antibiotiques (pompes d'efflux des tétracyclines Tet, des macrolides Mef...) ou non spécifiques. Dans ce dernier cas, elles sont responsables de résistances multiples aux antimicrobiens de manière générale (MDR pour Multi Drug Resistance) (Cattoir 2004; Carey et McNamara 2015) : on parle aussi de BMR (Bactéries Multi-Résistantes). Ces complexes protéiques ont pour point commun d'être structurés autour d'une pompe transmembranaire à laquelle est adjointe une protéine périplasmique de jonction et une porine de la membrane externe chez les bactéries à Gram négatif. Leur fonctionnement nécessite une source d'énergie : chez les bactéries elle est fournie par dissipation d'un gradient de protons (PMF pour Proton Motive Force) (Cattoir 2004). Elles sont classées selon cinq catégories différentes (SCENIHR 2009).

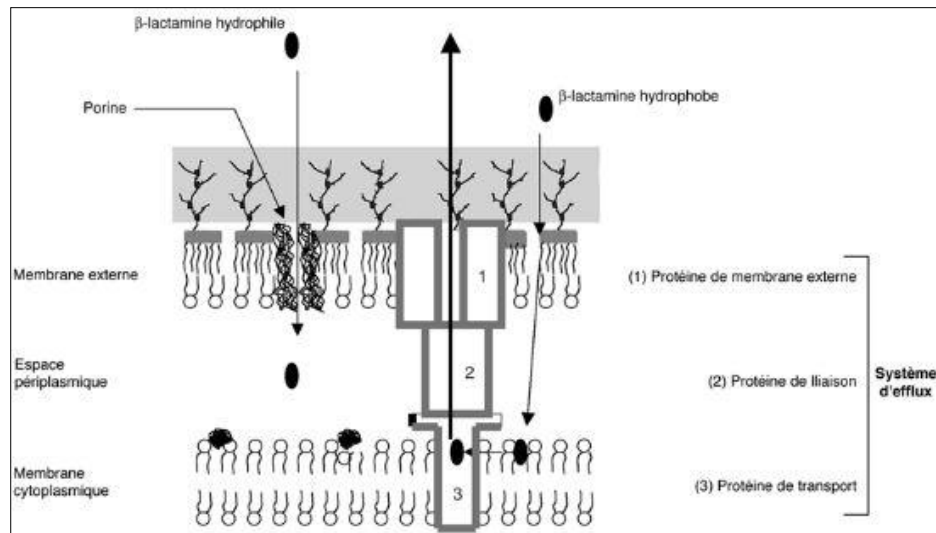


Figure 38 : Représentation schématique d'une pompe d'efflux chez une bactérie à Gram-négatif. La pompe (3) fournit l'énergie de capture de la molécule à rejeter puis transmet via la protéine de liaison (2) la molécule à expulser à la protéine de la membrane externe (1) (canal d'expulsion). (Cavallo et al., 2004)

En complément de ce rôle de détoxification pour protéger les bactéries de substances délétères à leur rencontre, les pompes d'efflux ont également un rôle physiologique. En effet, elles sont impliquées dans les échanges avec le milieu extérieur (élimination de déchets métaboliques endogènes, diffusion extracellulaire de médiateurs dans le cadre du « quorum sensing ») (Kumar et Varela 2012).

Les gènes codant pour ces pompes spécifiques d'une molécule sont retrouvés sur des éléments génétiques mobiles (plasmides ou transposons), alors que ceux codant pour les pompes MDR sont pour la plupart chromosomiques (Cattoir 2004). Pour les macrolides le gène *mef* est transférable par conjugaison ou via un transposon (Rammaert et Alfandari 2006). C'est le gène *tet* qui l'est pour les cyclines. Ces deux gènes s'expriment notamment chez les streptocoques oraux (Chopra et Roberts 2001; Cattoir 2004; Kumar et Varela 2012). *A. actinomycetemcomitans*, *Actinomyces*, *Treponema*, *Parvimonas micra*, *Fusobacterium*, *Veillonella* et *Eubacterium* sont également concernés par ces phénomènes d'efflux vis-à-vis des cyclines (Roberts 2002). Les gènes *qac* codent pour ces mêmes protéines d'efflux mais ayant pour cible certains antiseptiques (chlorhexidine et ammoniums quaternaires) (Neulier 2010) : aucune expression n'est retrouvée chez des bactéries parodontopathogènes. Il faut rappeler que ce mécanisme participe aussi à la résistance naturelle à de nombreuses bactéries à Gram négatif (Cattoir 2004).

d. Modification de la cible bactérienne de l'antimicrobien

Dans le cadre de ce mécanisme la bactérie modifie ou remplace certains de ses propres éléments structuraux qui constituent des cibles pour les molécules antimicrobiennes. Ces dernières ne peuvent donc plus s'y fixer et les bactéries se rendent ainsi insensibles à leur action.

- Modification des PLP :

Les PLP sont des cibles traditionnelles des pénicillines. Leur modification constitue un mécanisme de résistance largement répandu chez les bactéries à Gram positif et chez certaines à Gram négatif (Alauzet 2010).

Ce phénomène a pour origine une mutation des gènes codant pour les PLP « normales » ou l'acquisition de gènes codant pour des PLP « modifiées ». Ce premier cas de figure est fréquent chez les streptocoques oraux (Reichmann et al. 1997; Roberts 2002). Cela a pour conséquence d'engendrer une moindre affinité pour les pénicillines: leur pouvoir bactéricide est alors perdu (Decoster et al. 2008).

- Modification de la cible ribosomale :

Les ribosomes sont les cibles des macrolides et des cyclines. Leur modification s'effectue soit par méthylation, soit par mutation.

La modification ribosomale par méthylation est la plus répandue. La bactérie synthétise une *methylase* qui modifie l'ARN ribosomal 23S, principal constituant de la sous-unité 50S des ribosomes. Cette sous-unité devenant elle-même modifiée, il n'y a plus possibilité pour l'antibiotique de la famille des MLS de venir s'y fixer : il devient inefficace. La sous-unité 30S peut elle aussi être modifiée avec les mêmes conséquences mais cette fois-ci vis-à-vis des cyclines.

La résistance croisée aux macrolides, lincosamides et streptogramines (résistance MLS) est codée par le gène *erm* exprimé par des espèces bactériennes anaérobies à Gram négatif (*A. actinomycetemcomitans*, *T. forsythia*, *P. intermedia*, *P. gingivalis*, *Fusobacterium*, *Selenomonas*, *Spirochètes*, *Veillonella*) et à Gram positif (*Actinomyces*, *Eubacterium*, *P. micra*,

Streptococcus) (Chung et al. 2002; Roberts 2002; Charon 2010). Ce gène est porté par des plasmides et des transposons. Le plasmide porte fréquemment en association des résistances à la pénicilline par production de pénicillinase (Rammaert et Alfandari 2006; Decoster et al. 2008). Pour les cyclines, c'est le gène *tet* qui confère la résistance (Chung et al. 2002) : elle s'exprime chez *T. forsythia*, *P. intermedia*, *P. gingivalis*, *Campylobacter*, *Capnocytophaga*, *Selenomonas*, *Eubacterium*, *P. micra*, *Fusobacterium*, *Veillonella*, *Actinomyces* et *Eikenella* (Roberts 2002; Soares et al. 2012). Selon l'étude de Chung, 48% des bactéries isolées exprimaient ce mécanisme de résistance aux macrolides et aux cyclines (14% uniquement aux macrolides et 13% uniquement aux cyclines).

- Modification de la protéine FabI :

FabI est une protéine impliquée dans la synthèse des acides gras, éléments structurels fondamentaux des membranes plasmiques (phospholipides) : elle est inhibée par le triclosan dans le cadre de son action antiseptique. Cette protéine peut être modifiée par mutation du gène *fabI*, rendant ainsi la bactérie résistante (Carey et McNamara 2015). Ce mécanisme n'est pas retrouvé à ce jour chez les bactéries buccales.

Molécule antimicrobienne	Cible bactérienne	Mécanisme de résistance et bactéries concernées			
		Inactivation de la molécule	Blocage de la molécule (modification de la perméabilité membranaire)	Rejet de la molécule (efflux)	Modification de la cible
<u>Antibiotiques</u>					
β -lactamines	PLP	✓ <u>β - lactamase</u> - <i>Streptococcus, Prevotella, Porphyromonas, Fusobacterium, Veillonella, Capnocytophaga, E. corrodens, P. micra, Tannerella</i>	✓ Bactéries à Gram négatif	✓ Bactéries à Gram négatif et à Gram positif	✓ Bactéries à Gram positif (<i>Streptococcus</i>) et certaines à Gram négatif
MLS	Ribosome – Sous-unité 50S	✓ <u>Esterase et Phosphotransférase</u> - <i>Streptococcus</i>	✓ Bactéries à Gram négatif	✓ Bactéries à Gram négatif et à Gram positif - <i>Streptococcus</i>	✓ <u>Méthylase ou mutation génétique</u> - <i>Streptococcus, Prevotella, Porphyromonas, T. forsythia, Actinomyces, Eubacterium, P. micra, A. actinomycetemcomitans, Fusobacterium, Selenomonas, Spirochètes, Veillonella</i>
Cyclines	Ribosome – Sous-unité 30S	✓ Bactéries aérobies → bactéries buccales non concernées	✓ Bactéries à Gram négatif	✓ Bactéries à Gram négatif et à Gram positif - <i>Streptococcus, A. actinomycetemcomitans, P. micra, Veillonella, Treponema, Eubacterium, Actinomyces, Fusobacterium</i>	✓ <u>Méthylase ou mutation génétique</u> - <i>Streptococcus, Prevotella, Porphyromonas, T. forsythia, Selenomonas, Eikenella, Capnocytophaga, Campylobacter, Actinomyces, Eubacterium, P. micra, Fusobacterium, Veillonella</i>
Nitro-imidazolés	ADN	✓ <u>Nitro-imidazole réductase</u> - <i>Prevotella, Fusobacterium, P. gingivalis, T. forsythia</i>		✓ Bactéries à Gram négatif et à Gram positif	
<u>Antiseptiques</u>	Non spécifique (membrane, processus métaboliques...)	✓ Vésicules - <i>P. gingivalis</i> et Chlorhexidine	✓ Bactéries à Gram négatif → bactéries buccales non concernées	✓ Bactéries à Gram négatif et à Gram positif → bactéries buccales non concernées	✓ FabI et triclosan → bactéries buccales non concernées

Tableau 23 : Récapitulatif des mécanismes de résistance bactérienne acquis décrits pour les bactéries parodontopathogènes et les molécules antimicrobiennes recommandées en odontologie.

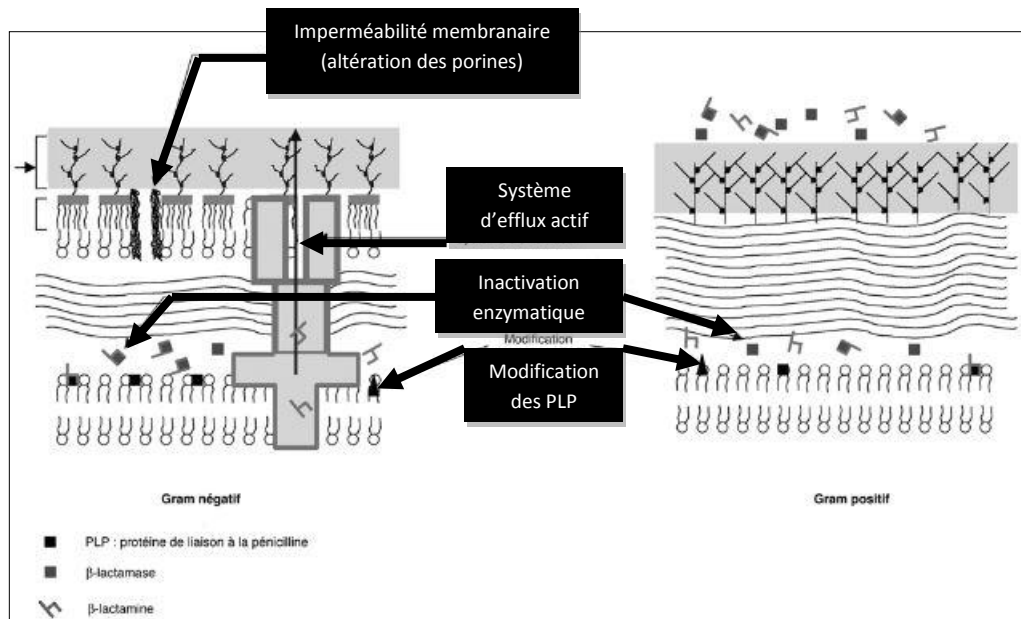


Figure 39: Schéma représentant les quatre mécanismes de résistance bactérienne acquis dans le cas des β-lactamines (Cavallo, 2004).

v. Conclusion

L'industrie pharmaceutique commercialise des substances médicamenteuses capables de contourner certains des mécanismes de résistance bactérienne.

Parmi les substances employées en odontologie, on peut citer l'exemple de l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique, un inhibiteur des β-lactamases, commercialisé depuis 1984 (Augmentin®) (Guilfoile et Alcamo 2007). Cet inhibiteur s'apparente à un composé suicide, de structure analogue aux β-lactamines : il joue le rôle de leurre pour les β-lactamases en s'y liant de manière irréversible. L'action de ces dernières est alors entravée et les β-lactamines voient leur activité antibactérienne maintenue (Alauzet 2010). Cependant, les bactéries font preuve d'adaptation puisqu'on décrit depuis plusieurs années l'apparition de β-lactamases résistantes à ces inhibiteurs (Drawz et Bonomo 2010). Ainsi, il est conseillé aujourd'hui d'éviter autant que possible la prescription de ce type de molécules grandes pourvoyeuses de résistances (Rabaud et Birge 2015).

D'autres approches thérapeutiques sont également approfondies dans le cadre de cette lutte contre les résistances. Elles reposent sur l'utilisation d'inhibiteurs spécifiques des

pompes d'efflux bactériennes (vérapamil, réserpine, oméprazole...). Ceux-ci ont fait leurs preuves in vitro mais restent encore difficiles à employer d'un point de vue médical en raison de leur pharmacocinétique inadaptée et de leur toxicité cellulaire. Enfin, la synthèse de nouvelles molécules antimicrobiennes non prises en charge par les pompes d'efflux constituerait une autre alternative (exemple de la tigécycline) (Cattoir 2004).

Sans remettre en cause l'intérêt thérapeutique des antimicrobiens dans des situations cliniques où ils ont fait leurs preuves, il est nécessaire de réduire la pression de sélection découlant de prescriptions inutiles (InVS et ANSM 2014). Pour se faire, les praticiens doivent avoir le souci permanent du respect des règles professionnelles que sont (Bercy et Tenenbaum 1996; AFSSAPS 2011b; Rabaud et Birge 2015):

- Le respect strict des indications d'antibiothérapie et d'antibioprophylaxie conformément aux recommandations des autorités sanitaires ;
- l'identification des situations cliniques pour lesquelles la prescription d'antimicrobiens n'est pas indiquée (nécessité de poser un diagnostic précis) ;
- la prescription de ces médicaments aux doses et durées de traitement recommandées ;
- l'utilisation d'associations d'antibiotiques uniquement en cas d'infections sévères ou en seconde intention (élargissement du spectre antibactérien et augmentation de la bactéricidie) ;
- Le choix de la molécule antimicrobienne au spectre le plus réduit si les germes étiologiques de la pathologie sont connus et identifiés (CCLIN 2001).

III. Alternatives aux antimicrobiens

Face aux limites des traitements parodontaux mécaniques conventionnels et des antimicrobiens employés en adjuvants, des pistes thérapeutiques alternatives sont développées dans le but d'aboutir à une efficacité clinique toujours plus importante.

1. Probiotiques

Les probiotiques sont des micro-organismes vivants, bénéfiques pour la santé de l'hôte lorsqu'ils sont administrés en quantités adéquates (Faure et al. 2013). Ils jouent un rôle en médecine dans la prévention et le traitement de certaines pathologies : leurs premières applications concernaient essentiellement les maladies gastro-intestinales. A l'heure actuelle leurs champs d'utilisation ont tendance à s'élargir, notamment en odontologie dans le cadre de la prévention des maladies carieuses et des maladies parodontales.

Les probiotiques regroupent des bactéries ou des levures naturellement présentes dans l'organisme notamment au niveau de la flore digestive. On distingue trois principaux groupes de micro-organismes probiotiques: les bactéries lactiques, les bifidobactéries et les levures. Ces souches ont pour caractéristiques (Butel 2014):

- d'être inoffensives pour l'organisme ;
- de ne pas être porteuses de gènes de résistance aux antimicrobiens transférables aux autres bactéries ;
- de ne pas être eux-mêmes en mesure d'en acquérir.

Leurs mécanismes d'action sont essentiellement décrits dans le cadre des pathologies gastro-intestinales. Des hypothèses sont toutefois évoquées concernant leur action dans la cavité buccale contre les maladies parodontales. Ils favoriseraient le développement d'une flore bactérienne compatible avec la santé orale et ils auraient un effet inhibiteur sur la formation du biofilm (production de substances antimicrobiennes). Ils permettraient également une diminution de la réaction inflammatoire associée à ces pathologies (Meurman 2005; Haukioja 2010; Hassan et Gosset 2015).

Les études portant sur l'usage des probiotiques en parodontologie montrent leurs bons résultats sur la maintenance ou l'amélioration de la santé parodontale chez des sujets à risque de parodontite (diminution de l'indice de plaque et de la profondeur de poche au sondage) (Shimauchi et al. 2008). Leur administration pourrait détruire des parodontopathogènes comme *P. gingivalis*, *P. intermedia* et *Prevotella nigrescens* par relargage d'acide lactique, bactéricide, en grande quantité (exemple de lactobacilles) (Ishikawa et al. 2003). D'autres essais cliniques ont montré que les probiotiques réduiraient le portage de bactéries résistantes dans l'organisme (inhibition des transferts génétiques de résistances): les résultats restent cependant discordants (Butel 2014). Pour le traitement des parodontites, des probiotiques ont été testés par administration orale quotidienne pendant 8 semaines sans traitement mécanique préalable ni modification des techniques d'hygiène bucco-dentaire (pilules de lactobacilles). Par rapport au groupe placebo aucune amélioration n'a été relevée concernant la profondeur de poches au sondage. En revanche, la réduction de la quantité d'*A. actinomycetemcomitans*, *P. intermedia*, *P. gingivalis* et *T. forsythia* s'est montrée trois fois plus importante (Mayanagi et al. 2009). Plus récemment, un traitement probiotique adjuvant au traitement mécanique a été étudié sur 12 semaines : des réductions plus importantes de la profondeur des poches parodontales et des taux de *P. gingivalis* ont été décrites par rapport au groupe placebo (Teughels et al. 2013) .

Les bénéfices potentiels des probiotiques semblent évidents (faible coût, peu d'effets de secondaires et peu d'interactions médicamenteuses) mais des questions subsistent encore quant à leur emploi (modalités d'administration, dosages...): des recherches complémentaires sont donc nécessaires (Meurman 2005; Hassan et Gosset 2015).

2. Thérapie photodynamique

La thérapie photodynamique (ou PDT pour PhotoDynamic Therapy) est un procédé local non invasif utilisé dans plusieurs spécialités médicales comme la dermatologie (traitement des psoriasis, lichen plan...), l'oncologie (destruction de tissus tumoraux) ou l'ophtalmologie (traitement des dégénérescences maculaires liées à l'âge ou DMLA). En odontologie, elle se montre utile pour l'irrigation canalaire en endodontie, le traitement des

infections orales virales ou fongiques, des parodontopathies et des péri-implantites (système Periowave®, Fotosan®).

La thérapie photodynamique est à distinguer de l'utilisation d'un système laser classique, employé en parodontologie depuis plus de 20 ans pour décontaminer les poches parodontales. L'efficacité de ce dernier procédé par rapport aux traitements mécaniques n'est d'ailleurs pas évidente (Sanz et al. 2012) et ses effets secondaires potentiels ne sont pas négligeables étant donné les hauts niveaux d'énergie employés (risque de brûlure des tissus parodontaux, de nécrose pulpaire ou osseuse...) : d'où l'intérêt du développement de la PDT pour palier à ces défauts (Takasaki et al. 2009).

La thérapie photodynamique repose sur l'action conjointe de trois éléments : une molécule photosensibilisante non toxique, illuminée par une source lumineuse activatrice (de longueur d'onde adaptée au spectre d'absorption du produit photosensibilisant), le tout en présence d'oxygène. L'agent photosensibilisant utilisé est soit le bleu de toluidine soit le bleu de méthylène. La source lumineuse la plus souvent employée est de type laser à diode ou diodes électroluminescentes (LED) (Takasaki et al. 2009). La finalité de ce processus est la formation d'oxygène singulet (état excité de la molécule de dioxygène) et d'espèces oxygénées réactives (ROS) toxiques pour les bactéries : un effet bactéricide est alors engendré essentiellement via des destructions membranaires ou pariétales et dans une moindre mesure par des dommages sur l'ADN (Ficheux 2009; Raghavendra et al. 2009).

La PDT est une technique facile à mettre en œuvre pour éliminer les bactéries du biofilm supra et sous-gingival, cela même dans les zones anatomiques difficilement accessibles aux instruments mécaniques. L'agent photosensibilisant est appliqué directement dans la poche parodontale pour être activé par la source lumineuse via le placement d'une fibre optique (Takasaki et al. 2009). L'effet bactéricide est obtenu très rapidement, en moins de 60 secondes (Moslemi N et al. 2012). Il concerne autant les bactéries à Gram positif que celles à Gram négatif : ce sont toutefois les bactéries à Gram positif qui se montrent les plus sensibles (paroi plus perméable) (Raghavendra et al. 2009). C'est avec le bleu de toluidine que l'efficacité est la plus grande pour éliminer *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* et *F. nucleatum* (Takasaki et al. 2009). Les effets secondaires se montrent plutôt rares, les tissus environnants ne sont pas lésés et la flore

buccale des sites sains non concernés par le traitement n'est pas modifiée (Moslemi et al. 2012).

Le peu de recul et d'études cliniques ne permettent pas de tirer des conclusions définitives quant à l'apport de la PDT en adjonction dans le traitement parodontal par rapport aux antimicrobiens. La PDT paraît toutefois constituer une approche intéressante. Elle serait efficace en adjonction par rapport au traitement mécanique non chirurgical seul (gain d'attache et diminution de la profondeur de poches au sondage) (Andersen et al. 2007; Moslemi et al. 2012). En effet, la matrice extracellulaire (MEC) du biofilm serait très sensible à l'oxygène singulet formé par cette réaction photodynamique : le biofilm est ainsi désorganisé. De plus, parmi les facteurs de virulence bactériens, leurs enzymes ne les protègent pas de l'oxygène singulet (Raghavendra et al. 2009). En revanche, d'autres essais cliniques ne parviennent pas à retrouver ces résultats bénéfiques en termes de diminution de la profondeur de poches au sondage notamment (Polansky et al. 2009). Le fait que cette technologie ne puisse pas éliminer mécaniquement le biofilm implique qu'elle doit être considérée uniquement en adjonction au traitement parodontal mécanique et non comme une alternative en soi (Sanz et al. 2012).

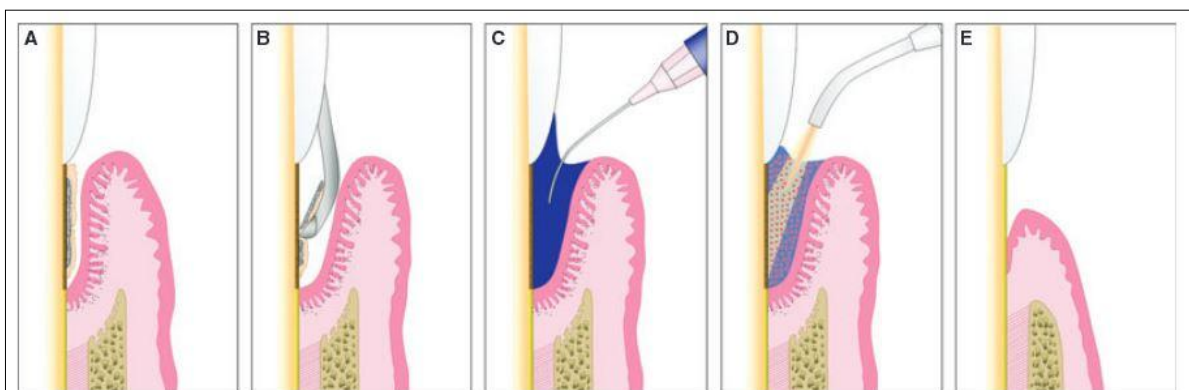


Figure 40: Schéma représentant le principe de la thérapie photodynamique dans le traitement parodontal. (A) situation avant traitement : présence d'une poche parodontale. (B) : traitement parodontal mécanique conventionnel. (C) : application du photosensibilisateur. (D) : Activation du photosensibilisateur par une source lumineuse. (E) : situation post-thérapeutique (Takasaki, 2009).

3. Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Il est établi que les maladies parodontales comportent une composante inflammatoire: les anti-inflammatoires pourraient donc avoir logiquement leur place dans leur traitement. En association avec les thérapeutiques mécaniques conventionnelles, ils contribueraient à diminuer la résorption osseuse décrite au cours de ces pathologies et réduiraient leur progression (Dumitrescu 2010). Le mode d'administration en bain de bouche ou par voie générale aboutirait aux mêmes résultats cliniques (Ben Yahya 2012). Cependant, les importants effets secondaires liés à la prise chronique de ces médicaments par voie systémique (effets gastro-intestinaux, perturbation de l'hémostase...) empêchent leur utilisation dans le traitement de ces pathologies (Houle et Grenier 2003). Seul l'usage de formulations topiques (dentifrices, bains de bouches) pourraient permettre de s'exonérer de ces effets indésirables tout en garantissant une bonne efficacité thérapeutique (Salvi et Lang 2005).

4. Autres molécules antibiotiques

Les fluoroquinolones sont des antibiotiques de synthèse bactéricides. Ils sont caractérisés par un large spectre antibactérien, une excellente diffusion tissulaire et une bonne pénétration intracellulaire. Ces molécules ont pour cible la synthèse d'ADN bactérien (inhibition des enzymes bactériennes ADN gyrases et topoisomérases) (Mérens et Servonnet 2010). Les fluoroquinolones ne sont pas recommandés en odontologie en France (AFSSAPS 2001). Pourtant Tsaousoglou suggère une bonne efficacité de cette famille de molécules dans l'élimination de bactéries parodontopathogènes présentes en biofilm (cas de la moxifloxacin) (Tsaousoglou et al. 2014).

Ces molécules antibiotiques sont touchées par les mêmes mécanismes de résistance bactérienne que ceux développés pour les autres molécules recommandées en odontologie (paragraphe II). La prévalence de ces résistances a particulièrement augmenté pour les fluoroquinolones au cours des dix dernières années chez de nombreuses espèces bactériennes impliquées en pathologie humaine. Afin de préserver l'efficacité de cette classe d'antibiotiques la limitation de leur utilisation se montre indispensable. Les antibiothérapies probabilistes sont donc déconseillées avec ces molécules (De Lastours et Fantin 2014): cela explique en partie leur absence d'intérêt en l'état actuel en odontologie.

5. Substances dites « anti-biofilm »

La prise en compte des phénomènes de résistances bactériennes liés aux biofilms conduit à rechercher des solutions permettant de les contourner ou de les neutraliser. Cela repose sur des moyens de prévention ou de désorganisation de ces biofilms en alternative ou en complément des thérapeutiques conventionnelles (Briandet et al. 2012). Des procédés ciblés constituent aujourd'hui des pistes de recherche pour entraver l'installation et la maturation du biofilm.

i. Inhibition de la détection du *quorum*

La détection du *quorum* (ou *quorum sensing* QS) est un ensemble de mécanismes par lesquels les bactéries évaluent leur densité de population. Ce mécanisme repose sur la production de molécules diffusibles produites en phase de croissance bactérienne : les auto-inducteurs. Ils participent à la communication interbactérienne et permettent de réguler l'expression de certains gènes bactériens responsables de l'adaptation écologique au milieu environnemental. Ils sont impliqués notamment dans leur organisation en biofilm (Reading et Sperandio 2006; Sansonetti 2009).

L'identification des auto-inducteurs a permis de décrire quatre types de molécules (Huang et al. 2011) :

- Oligopeptides chez les bactéries à Gram positif ;
- Acyl-homosérine lactones (AHL) chez les bactéries à Gram négatif (rôle dans la formation et la maturation du biofilm) ;
- Autoinducteur-2 (AI-2) à la fois chez les bactéries à Gram négatif et Gram positif
- CSP (pour Competence-stimulating peptide).

Identifier les molécules auto-inductrices et en créer des inhibiteurs est une piste de recherche ouvrant la voie à de nouvelles thérapeutiques visant à mieux contrôler la formation du biofilm dans les environnements où il pose problème (Davies et al. 1998; Klingler et al. 2005).

La synthèse d'analogues ou d'inhibiteurs des AHL (acide salicylique, acide tannique) pourrait inhiber les communications interbactériennes du *quorum sensing* visant à former le biofilm (Chang et al. 2014). Les furanones auraient le même impact (Hentzer et Givskov 2003).

ii. Substances anti-biofilm

Induire la dissolution du biofilm a pour principal intérêt d'entraîner une dispersion des bactéries qu'il contient : elles retournent ainsi à une forme planctonique et deviennent plus sensibles à l'action du système immunitaire de l'hôte tout en pouvant être éradiquées plus facilement par les antimicrobiens (Klingler et al. 2005).

- Rôle de la génétique :

Dans l'avenir des substances anti-biofilm pourront cibler des gènes bactériens spécifiques, comme ceux responsables de la synthèse des appendices cellulaires bactériens indispensables à la fixation à un support dans les toutes premières étapes de formation du biofilm (Klingler et al. 2005). Cela permettrait d'inhiber l'installation des bactéries pionnières sur les surfaces dentaires et donc la croissance du biofilm.

- Identification des molécules désorganisatrices du biofilm :

Il est possible de s'attaquer à la matrice du biofilm par l'utilisation d'agents au pouvoir chélatant (Éthylène Diamine Tétra-Acétique ou EDTA) ou d'enzymes (Lazar 2011). Par exemple, l'enzyme *DispersinB* est produite naturellement par *A. actinomycetemcomitans* lorsque ses conditions environnementales ne sont plus optimales : il y a alors dégradation du biofilm et les bactéries le composant peuvent partir à la recherche d'un habitat plus propice. Cette enzyme est déjà employée comme principe actif de gels antiseptiques indiqués dans les infections cutanées chroniques (Briandet et al. 2012). On pourrait envisager son utilisation en odontologie en association avec les antimicrobiens classiques. Des enzymes comme la *DNase* et l'*alginate lyase* favorisent également la dissolution de la matrice du biofilm permettant un meilleur accès de l'antimicrobien aux bactéries (Høiby et al. 2010).

D'autres moyens pouvant détruire les composants du biofilm permettent de faciliter la diffusion des molécules antimicrobiennes en son sein. C'est par exemple le cas de la lactoferrine, de la taurolidine ou de la taurine bromamine (Marcinkiewicz et al. 2013). Cette dernière est une molécule synthétisée par des cellules immunitaires (PNN notamment) aux propriétés anti-inflammatoires et antibactériennes (inhibition de la formation des biofilms entre autres) (Marcinkiewicz 2010).

Enfin, en interférant avec d'autres signaux de la détection du *quorum* on peut également favoriser une dispersion du biofilm (Lebeaux et al. 2014).

- Rôle des bactériophages :

Les bactériophages sont des virus ayant pour caractéristique de s'attaquer spécifiquement à une famille de bactérie : ils se lient spécifiquement à leur surface, y pénètrent pour s'y répliquer et y exprimer une activité lytique. La phagothérapie consiste à administrer ces bactériophages dans l'organisme. Utilisée dans le traitement de certaines maladies infectieuses dès 1919, la phagothérapie a ensuite été abandonnée au profit des antibiotiques (Bourlioux 2013). C'est justement face au développement des résistances bactériennes à ces molécules que les thérapies faisant appel à ces bactériophages deviennent une piste de recherche d'avenir chez l'Homme (Briandet et al. 2012). Concernant la parodontologie, un bactériophage spécifique d'*A. actinomycetemcomitans* a été récemment isolé avec une bonne capacité de destruction de cette bactérie étudiée au sein du biofilm (Castillo-Ruiz et al. 2011).

D'autres études suggèrent que des bactériophages d'*A. actinomycetemcomitans* accentueraient la virulence de cette bactérie dans le cadre des parodontopathies. Les bactériophages pourraient également être eux-mêmes porteurs de gènes de résistances aux antimicrobiens (gènes codant pour des β -lactamases par exemple) : ils contribueraient donc au développement des résistances chez les bactéries orales (Edlund et al. 2015). Le rôle des bactériophages comme antimicrobiens doit donc être approfondi pour déterminer leur réel intérêt.

CONCLUSION

Les maladies parodontales sont des maladies infectieuses à étiologie bactérienne qui ne doivent pas être négligées du fait de leur impact sur la santé bucco-dentaire et l'état général des patients.

Le traitement parodontal mécanique reste le traitement de référence pour diminuer la charge bactérienne parodontopathogène. Les antibiotiques et les antiseptiques prescrits en complément permettent de remédier aux limites de ce traitement en améliorant les résultats cliniques. De nombreuses études ont toutefois mis en évidence différents facteurs concourant à entraver l'action antimicrobienne de ces molécules :

- Phénomènes de résistances développés naturellement par la bactérie ou acquis lors de transferts génétiques ;
- Propriétés intrinsèques du biofilm dentaire (potentiel pathogénique des bactéries accru en son sein).

Dans un contexte de développement grandissant des résistances bactériennes, la littérature nous recommande une utilisation raisonnée et à bon escient des antimicrobiens. Leur prescription doit être associée à une désorganisation préalable efficace du biofilm pour optimiser leur efficacité. C'est la complémentarité des moyens thérapeutiques entrepris qui permet de traiter au mieux les parodontopathies.

Malgré ces recommandations, certaines résistances sont insolubles et poussent les chercheurs à développer d'autres alternatives afin de traiter au mieux les parodontopathies. Pour pallier au peu de nouvelles molécules antimicrobiennes commercialisées, de nouvelles thérapeutiques apparaissent (photodynamie, probiotiques, bactériophages, substances anti-biofilm ou anti-QS...). Elles restent encore d'efficacité clinique restreinte mais pourront jouer un rôle primordial à l'avenir pour garantir le succès du traitement parodontal.

LISTE DES FIGURES

- *Figure 1 : Représentation schématique du parodonte et de ses structures (Wolf et al, 2005)* 17
- *Figure 2 : Représentation schématique des tissus parodontaux au cours d'une gingivite (Wolf et al, 2005)* 18
- *Figure 3 : Représentation schématique des tissus parodontaux au cours d'une parodontite (Wolf et al, 2005)* 18
- *Figure 4: Classification des maladies parodontales (ANAES, 2002)* 22
- *Figure 5 : Vue au microscope électronique à balayage de biofilm dentaire sous-gingival chez un patient adulte porteur d'une parodontite (Olsen et al. 2013)* 25
- *Figure 6 : Représentations schématiques des étapes de formation du biofilm. A : Terme de cuticule acquise synonyme de Pellicule Exogène Acquise (Heymann et al. 2014). B : (Meylheuc, 2012).* 27
- *Figure 7 : Photographie de tartre supra-gingival localisé sur la face linguale d'incisives mandibulaires. A droite, vue au microscope électronique à transmission de tartre supra-gingival : (A) plaque calcifiée (B) cristaux minéraux (Wolf et al, 2005)* 28
- *Figure 8 : Schéma récapitulatif des facteurs pathogéniques des virus dans les maladies parodontales (Rhissassi, 2004)* 30
- *Figure 9 : Schéma présentant les relations entre stress et maladies parodontales. Réalisé d'après Birmes, 2000 et Akcali, 2013.* 36
- *Figure 10 : Pathogenèse des parodontites (Schéma de Pierrard, 2015, issu de Page et Kornman, 1997)* 38
- *Figure 11 : Représentation schématique d'une bactérie (Ruiz Villareal, 2008)* 46
- *Figure 12 : Représentation schématique de la membrane plasmique bactérienne (Chardin et al., 2006)* 48
- *Figure 13 : Représentation schématique de la molécule de peptidoglycane (Chardin et al, 2006)* 49
- *Figure 14 : Représentation schématique de la paroi d'une bactérie à Gram positif (Chardin et al., 2006)* 50
- *Figure 15 : Représentation schématique de la paroi d'une bactérie à Gram négatif (Chardin et al, 2006)* 51
- *Figure 16 : Représentation schématique de flagelles et de fimbriae chez une bactérie à Gram positif et une bactérie à Gram négatif (Chardin et al, 2006)* 53

- *Figure 17 : Représentation schématique des complexes bactériens parodontopathogènes. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* sérotype b forme un complexe à lui seul, car il n'a pas pu être rapproché d'autres bactéries. (Schéma de Pierrard, 2015, d'après Socransky, 1998)* 55
- *Figure 18 : Répartition des prescriptions antibiotiques par type de prescripteurs en médecine de ville en France. Les chirurgiens-dentistes sont classés dans la catégorie « autres prescripteurs ». (AFSSAPS, 2011).* 68
- *Figure 19 : Répartition des spécialités antibiotiques délivrées en odontologie. (CNAMTS, 2005).* 69
- *Figure 20 : Répartition des prescriptions antibiotiques en France selon les pathologies en odontologie. (CNAMTS, 2005).* 69
- *Figure 21 : Répartition des prescriptions antibiotiques en odontologie selon le geste opératoire réalisé (CNAMTS, 2005).* 70
- *Figure 22: Représentation schématique des sites d'actions bactériens des antibiotiques recommandés en odontologie.* 71
- *Figure 23 : Structure chimique des pénicillines. En rouge, le cycle bêta-lactame. (Fvasconcellos, 2007)* 72
- *Figure 24 : Structure chimique des tétracyclines. En noir, le noyau cyclique commun à ces molécules. (N'Guyen et al., 2012).* 74
- *Figure 25 : Schéma représentant la pénétration des macrolides dans les bactéries à Gram négatif. (Rammaert et al. 2006).* 75
- *Figure 26 : Schémas représentant l'action des macrolides au niveau du ribosome bactérien. A : blocage de l'assemblage des deux sous-unités ribosomales. B : blocage du tunnel et décrochement prématuré de l'ARNt-acide aminé (ARN portant la chaîne polypeptidique en cours de croissance). (Rammaert et al., 2006).* 75
- *Figure 27 : Activation du métronidazole par transfert d'électrons au niveau de son groupement nitro figurant en rouge (réaction de réduction) (Land et Johnson, 1999).* 77
- *Figure 28 : Représentation schématique du mécanisme d'action de la molécule de chlorhexidine sur ses cellules cibles [en ligne]. Disponible sur: <http://chlorhexidinefacts.com/mechanism-of-action.html>* 98
- *Figure 29: Schéma représentant l'activité métabolique des populations bactériennes dans un biofilm liée à l'accès aux nutriments de plus en plus limité avec la profondeur (Davies, 2003).* 122
- *Figure 30 : Schéma représentant l'effet d'une molécule antibiotique sur les populations bactériennes d'un biofilm. En vert les populations vivantes, en rouge les populations tuées. (Davies, 2003)* 122
- *Figure 31: Schéma expliquant le rôle des bactéries persistantes (en rouge) dans le biofilm. (A et B) : Les antibiotiques peuvent pénétrer et éliminer certaines bactéries du biofilm (en plus de celles planctoniques à l'extérieur) en dehors des bactéries résistantes. Le système immunitaire est capable de*

toutes les éradiquer en dehors de celles du biofilm. (C) : A la fin du traitement antibiotique les bactéries persistantes peuvent croître de nouveau et participer à la recolonisation bactérienne du biofilm (Lebeaux et al., 2014) 123

- *Figure 32 : Schéma représentant plusieurs mécanismes de résistance bactérienne aux antimicrobiens dans les biofilms. De la surface vers la profondeur du biofilm : en jaune le rôle de la matrice, en vert les bactéries aux phénotypes de sensibilité réduite aux antimicrobiens, en rose les bactéries persistantes (Stewart, 2001) 124*
- *Figure 33 : Schéma illustrant le phénomène de pression de sélection suite à la prise d'antibiotique. En bleu foncé les bactéries sensibles à l'antibiotique, en bleu pâle les bactéries lysées suite à l'action de l'antibiotique, en orange les bactéries résistantes à l'antibiotique (Rams et al., 2014) 131*
- *Figure 34: Schémas représentant les trois mécanismes de transmission génétique horizontale chez les bactéries. De haut en bas : conjugaison, transduction, transformation (Phelan, 2011). 133*
- *Figure 35 : Représentation schématique des principaux mécanismes de résistances bactériennes acquis aux antibiotiques. Dans les rectangles noirs, le rappel du paragraphe décrivant le mécanisme. (La Recherche, n°314, 1998) 136*
- *Figure 36 : Graphique présentant l'évolution de nombre de bêta-lactamases identifiées de 1970 à 2010 (Rams et al., 2014) 137*
- *Figure 37: Représentation schématique du rôle d'une porine chez une bactérie à Gram négatif. (ME) : membrane externe de la paroi. (PL) : phospholipides membranaires. (LPS) : Lipopolysaccharide. (PG) : peptidoglycane. (P) : protéine. (MI) : membrane interne. (PE) : espace périplasmique. (OmpF) : porine. (Pages, 2004) 139*
- *Figure 38 : Représentation schématique d'une pompe d'efflux chez une bactérie à Gram-négatif. La pompe (3) fournit l'énergie de capture de la molécule à rejeter puis transmet via la protéine de liaison (2) la molécule à expulser à la protéine de la membrane externe (1) (canal d'expulsion). (Cavallo et al., 2004) 141*
- *Figure 39: Schéma représentant les quatre mécanismes de résistance bactérienne acquis dans le cas des β-lactamines (Cavallo, 2004). 145*
- *Figure 40: Schéma représentant le principe de la thérapie photodynamique dans le traitement parodontal. (A) situation avant traitement : présence d'une poche parodontale. (B) : traitement parodontal mécanique conventionnel. (C) : application du photosensibilisateur. (D) : Activation du photosensibilisateur par une source lumineuse. (E) : situation post-thérapeutique (Takasaki, 2009). 150*

LISTE DES TABLEAUX

- *Tableau 1 : Données épidémiologiques concernant les parodontopathies (Albandar et Tinoco 2002; ANAES 2002; Bourgeois et al. 2007; Botero et al. 2015).* 20
- *Tableau 2: Synthèse des symptômes décelables chez un patient en fonction de la parodontopathie (d'après Bercy et Tenenbaum 1996, AFSSAPS 2011b, Zunzarren 2011)* 42
- *Tableau 3 : Récapitulatif des éléments du plan de traitement des parodontopathies (ANAES 2002; AFSSAPS 2011c)* 44
- *Tableau 4: Espèces bactériennes impliquées dans les différentes maladies parodontales (d'après AFSSAPS, 2011).* 57
- *Tableau 5 : Récapitulatif des principaux mécanismes de virulence des bactéries parodontopathogènes. En surligné et souligné les facteurs également impliqués dans l'expression d'une résistance aux antimicrobiens.* 64
- *Tableau 6: Comparaison des consommations d'antibiotiques en médecine de ville dans plusieurs pays européens. Consommation exprimée en DDJ pour 1000 habitants et par jour. (ANSM, 2014).* 67
- *Tableau 7: Classement des familles d'antibiotiques recommandées en odontologie en fonction de leur mode d'action* 77
- *Tableau 8: Présentation des spectres des antibiotiques recommandés en odontologie sur les bactéries impliquées dans les maladies parodontales. S : sensible. R : résistant. S/R : >10% de souches résistantes. * : résistance décrite. / : données insuffisantes ou absentes. (D'après AFSSAPS, 2011).* 81
- *Tableau 9 : Principaux critères pharmacocinétiques des antibiotiques prescrits en odontologie (voie orale). MUI pour Millions d'Unité Internationale (unité de mesure définie par l'OMS) (Bisson 2009; VIDAL 2009; Descroix 2010, Bercy et Tenenbaum 1996).* 84
- *Tableau 10 : Récapitulatif des modalités d'administration d'une antibioprofylaxie chez l'adulte et chez l'enfant. (v.o : voie orale indiquée en première intention, i.v : voie intraveineuse si voie orale impossible). La clindamycine n'étant disponible que sous forme de comprimé ou de gélule, son administration par voie orale est contre-indiquée avant 6 ans (risque de fausse route). Son administration par voie intraveineuse reste possible à partir de 3 ans. (AFSSAPS, 2011).* 87
- *Tableau 11 : Récapitulatif des modalités d'administration d'une antibiothérapie curative chez l'adulte en ambulatoire. Les durées de traitement sont toutes de 7 jours à l'exception de : l'azithromycine (*) 3 jours et la Doxycycline (†) 14 jours. (AFSSAPS, 2011).* 88
- *Tableau 12: Effets indésirables potentiels associés à la prise des antibiotiques recommandés en odontologie (d'après Vidal 2009 et Descroix 2010, Ministère de la Santé 2015)* 90
- *Tableau 13: Interactions médicamenteuses, contre-indications pour les molécules antibiotiques recommandées en odontologie. Ce tableau n'est pas exhaustif puisqu'il faut également tenir compte*

des associations médicamenteuses déconseillées ou faisant l'objet de précautions d'emploi. Figurent également les recommandations de prescriptions pendant la grossesse et l'allaitement (VIDAL 2009; Descroix 2010; N'Guyen et Baumard 2012; Ministère de la Santé 2015) 91

- *Tableau 14 : Récapitulatif des indications de prescription à court et long terme des antiseptiques en odontologie. : Antiseptie de la muqueuse buccale et des tissus de voisinage en per-opératoire pour la prévention de la bactériémie et en prévention des surinfections post-opératoires (Schiffner, 2000).* 94
- *Tableau 15 : Spectres d'activité antibactérienne des principaux antiseptiques utilisés en parodontologie. +++ : activité létale forte. ++ : activité létale moyenne. + : activité létale faible. 0 : activité létale nulle. / : non précisé. (Muster, 2008).* 96
- *Tableau 16: Récapitulatif des principales propriétés des antiseptiques les plus fréquemment prescrits en parodontologie. Y figurent également les contre-indications et effets indésirables pour chacun d'entre eux. (Jame et al. 2004; Ben Slama 2006; Muster 2008; Casamajor et Descroix 2009; Lakhdar et al. 2009; VIDAL 2009; Faure 2010)* 106
- *Tableau 17: Aperçu de quelques résultats de l'étude de Hoang et al., 2003 (résultats à 5 semaines post-thérapeutique).* 111
- *Tableau 18 : Comparaison de l'efficacité clinique de différentes molécules antiseptiques sur la réduction du biofilm et de la gingivite selon des études d'une durée minimale de 6 mois. Pour chaque molécule un intervalle de réduction est donné (Schiffner, 2000)* 112
- *Tableau 19: Recommandations de prescriptions d'antibiothérapie curative pour le traitement des principales pathologies parodontales en fonction du risque infectieux du patient. (-) : prescription non recommandée. (R) : prescription recommandée. (SO) : Sans Objet car l'acte local conventionnel en question est contre-indiqué. (†) : pour cette catégorie de patients le traitement consiste en l'avulsion de la dent sous antibioprofylaxie. (*) : le choix de la molécule antibiotique s'effectue sur la base d'une analyse par antibiogramme de la sensibilité des bactéries en présence. (AFSSAPS, 2011).* 118
- *Tableau 20 : Comparaison de pourcentages de souches bactériennes résistantes à différentes molécules antibiotiques dans le fluide gingival de poches parodontales pour des doses d'antibiotiques usuelles administrées par voie orale aux Etats-Unis sur la période 1980-1985 et 1991-1995 (Walker, 1996)* 127
- *Tableau 21 : Fréquence des résistances acquises disponibles pour les bactéries parodontopathogènes et les molécules antibiotiques recommandées en odontologie. Le tableau n'est pas exhaustif : des bactéries théoriquement sensibles peuvent également présenter des résistances ponctuelles (se référer au Tableau 8). / : absence de données (AFSSAPS 2005, 2011b; Rams et al. 2013; Xie et al. 2014)* 128
- *Tableau 22 : Caractéristiques des différents modes de résistances bactériennes. (D'après Decoster et al. 2008; InVS 2013, Alauzet, 2010)* 134

- *Tableau 23 : Récapitulatif des mécanismes de résistance bactérienne acquis décrits pour les bactéries parodontopathogènes et les molécules antimicrobiennes recommandées en odontologie.* 144

BIBLIOGRAPHIE

- Aarestrup FM, Wegener HC, Collignon P. Resistance in bacteria of the food chain: epidemiology and control strategies. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2008;6(5):733-50.
- Abe N, Kadowaki T, Okamoto K, Nakayama K, Ohishi M, Yamamoto K. Biochemical and Functional Properties of Lysine-Specific Cysteine Proteinase (Lys-Gingipain) as a Virulence Factor of *Porphyromonas gingivalis* in Periodontal Disease. *J Biochem (Tokyo).* 1998;123(2):305-12.
- AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé). Prescription des antibiotiques en odontologie et stomatologie - Recommandations et argumentaires [en ligne]. 2001 [consulté le 3 septembre 2014]. Disponible sur: http://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/f15406de4dddf45a47523409161b0d19.pdf
- AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé). Spectres d'activité antimicrobienne - Répertoire de spectres valides par la commission d'autorisation de mise sur le marché [en ligne]. 2005 [consulté le 3 septembre 2014]. Disponible sur: http://anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/9379d489550abd7847f842ae671500fe.pdf
- AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé). L'antibiotique, un médicament pas comme les autres [en ligne]. 2009 [consulté le 10 mars 2015]. Disponible sur: <http://anism.sante.fr/Dossiers/Antibiotiques/Bien-utiliser-les-antibiotiques/%28offset%29/0>
- AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé). Dix ans d'évolution des consommations d'antibiotiques en France [en ligne]. 2011a [consulté le 15 février 2015] Disponible sur: http://anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/263354f238b8f7061cdb52319655ca07.pdf
- AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé). Prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire - Argumentaire [en ligne]. 2011b [consulté le 3 septembre 2014]. Disponible sur: http://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/adaa00a42032d7120262d3c1a8c04a60.pdf
- AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé). Prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire - Recommandations [en ligne]. 2011c [consulté le 3 septembre 2014]. Disponible sur: http://anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/9d56ce8171a4a370b3db47e702eab17f.pdf

- Aimetti M, Romano F, Torta I, Cirillo D, Caposio P, Romagnoli R. Debridement and local application of tetracycline-loaded fibres in the management of persistent periodontitis: results after 12 months. *J Clin Periodontol*. mars 2004;31(3):166-72.
- Akcali A, Huck O, Tenenbaum H, Davideau JL, Buduneli N. Periodontal diseases and stress: a brief review. *J Oral Rehabil*. 2013;40(1):60-8.
- Alauzet C. (2010). Cours de microbiologie - Antibiotiques et pathologies dentaires. [Cours odontologie PCEO2] - Université de Lorraine.
- Alauzet C, Mory F, Teyssier C, Hallage H, Carlier JP, Grollier G, et al. Metronidazole Resistance in *Prevotella* spp. and Description of a New *nim* Gene in *Prevotella baroniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(1):60-4.
- Albandar JM, Tinoco EMB. Global epidemiology of periodontal diseases in children and young persons. *Periodontol 2000*. 2002;29(1):153-76.
- ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé). Parodontopathies : diagnostic et traitements [en ligne]. 2002. [consulté le 3 septembre 2014]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Parodontopathies_recos.pdf
- Andersen R, Loebel N, Hammond D, Wilson M. Treatment of periodontal disease by photodisinfection compared to scaling and root planing. *J Clin Dent*. 2007;18(2):34-8.
- Andriankaja O, Trevisan M, Falkner K, Dorn J, Hovey K, Sarikonda S, et al. Association between periodontal pathogens and risk of nonfatal myocardial infarction. *Community Dent Oral Epidemiol*. avr 2011;39(2):177-85.
- ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Caractérisation des antibiotiques considérés comme « critiques » [en ligne]. 2013. [consulté le 20 mai 2015]. Disponible sur: ansm.sante.fr/content/download/56371/725211/version/1/file/Rapport_Antibiotiques-Critiques_Novembre2013.pdf
- ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2013: rapport [en ligne]. Paris: Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé; 2014 [consulté le 20 mai 2015]. p. 36. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Evolution-des-consommations-d-antibiotiques-en-France-entre-2000-et-2013-nouveau-rapport-d-analyse-de-l-ANSM-Point-d-Information>
- Anthony M. Lien entre le stress, la dépression et les maladies parodontales. *JADC*. juin 2009;75(5):329-30.

- Baba A, Abe N, Kadowaki T, Nakanishi H, Ohishi M, Asao T, et al. Arg-gingipain is responsible for the degradation of cell adhesion molecules of human gingival fibroblasts and their death induced by *Porphyromonas gingivalis*. *Biol Chem*. mai 2001;382(5):817-24.
- Bartlett JG. Antibiotic-Associated Diarrhea. *N Engl J Med*. 31 janv 2002;346(5):334-9.
- Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Merialdi M, Requejo JH, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ*. janv 2010;88(1):31-8.
- Ben Slama L. Listerine®. *Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-Faciale*. 2006;107(1):59-61.
- Ben Yahya I. Thérapeutiques anti-infectieuses: antibiotiques, antifongiques, antiviraux. *EMC - Médecine Buccale*. 2011:1-12 [Article 28-190-V-10].
- Ben Yahya I. Topiques. *EMC - Médecine Buccale*. 2012;7(4):1-15.
- Bercy P, Tenenbaum H. *Parodontologie: Du diagnostic à la pratique*. Bruxelles. De Boeck Supérieur; 1996. 289p.
- Berglundh T, Krok L, Liljenberg B, Westfelt E, Serino G, Lindhe J. The use of metronidazole and amoxicillin in the treatment of advanced periodontal disease. A prospective, controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*. 1998;25(5):354-62.
- Bidault P., Chandad F., Grenier D. Risques de résistance bactérienne liée à l'antibiothérapie systémique en parodontie. *JADC*. 2007;73(8):721-5.
- Bingen E. Résistance du streptocoque du groupe A aux macrolides. *J Pediatr Puéric*. 2005;18(7):349-53.
- Birmes P., Escande M., Gourdy P., Schmitt L. Facteurs biologiques du stress post-traumatique : aspects neuroendocriniens. *L'Encéphale*. 2000;26(6):55.
- Bisson C. *Desulfovibrio spp. dans la maladie parodontale : Interactions avec les cellules épithéliales KB et activité de l'amoxicilline libre ou complexée sur ses formes extracellulaires et intracellulaires*. [Thèse]. Nancy: Université Henri Poincaré; 2009. 186 p. Disponible sur: http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCD_T_2009_0113_BISSON-BOUTELLIEZ.pdf
- Bolme P., Eriksson M. Influence of diarrhea on the oral absorption of penicillin V and ampicillin in children. *Scand J Infect Dis*. 1974;7(2):141-5.
- Botero JE, Rösing CK, Duque A, Jaramillo A, Contreras A. Periodontal disease in children and adolescents of Latin America. *Periodontol 2000*. 2015;67(1):34-57.
- Bourgeois D, Bouchard P, Mattout C. Epidemiology of periodontal status in dentate adults in France, 2002–2003. *J Periodontal Res*. 2007;42(3):219-27.

- Bourlioux P. De quelles alternatives notre arsenal thérapeutique anti-infectieux dispose-t-il face aux bactéries multi-résistantes ? *Ann Pharm Fr.* mai 2013;71(3):150-8.
- Bouvet É. Guide d'antibiothérapie pratique [en ligne]. Paris: Lavoisier; 2010. [consulté le 3 juin 2015]. p.23-24. Disponible sur: https://books.google.fr/books?id=zXBEGK7BkC&pg=PA23&lpg=PA23&dq=DIFFUSION+CELLULAIRE+ANTIBIOTIQUES&source=bl&ots=izRS28iZBH&sig=w5a_vnn8TQQagf0hgpFSpdCOibQ&hl=fr&sa=X&ved=0CDEQ6AEwBDgKahUKEwj86dCip-fGAhWHsxQKHb-aDJ4#v=onepage&q=DIFFUSION%20CELLULAIRE%20ANTIBIOTIQUES&f=false
- Briandet R, Fechner L, Naïtali M, Dreanno C. Biofilms, quand les microbes s'organisent. Versailles. Editions Quae; 2012. 175 p.
- Butel M-J. Les probiotiques et leur place en médecine humaine. *J Anti-Infect.* juin 2014;16(2):33-43.
- Calas-Bennasar I., Bousquet P., Jame O., Orti V., Gibert P. Examen clinique des parodontites. *EMC - Médecine Buccale* [en ligne]. 2008: 1-8 [Article 28-235-U-10].
- Carey DE, McNamara PJ. The impact of triclosan on the spread of antibiotic resistance in the environment. *Front Microbiol.* 2015. 5: 1-11.
- Casamajor P, Descroix V. La prescription ciblée en odontologie. Editions CdP. Rueil-Malmaison, 2009. 94 p.
- Castillo-Ruiz M, Vinés ED, Montt C, Fernández J, Delgado JM, Hormazábal JC, et al. Isolation of a Novel *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* Serotype b Bacteriophage Capable of Lysing Bacteria within a Biofilm. *Appl Environ Microbiol.* 2011;77(9):3157-9.
- Cattoir V. Pompes d'efflux et résistance aux antibiotiques chez les bactéries. *Pathol Biol.* 2004;52(10):607-16.
- Cavallo J-D, Fabre R, Jehl F, Rapp C, Garrabé E. Bêtalactamines. *EMC - Mal Infect* [en ligne]. 2004. [consulté le 8 avril 2015]. [article 8 - 004 - C - 10].
- CCLIN (Centres de Coordination de Lutte contre les Infections Nosocomiales). Le bon usage des antiseptiques [en ligne]. 2001. [consulté le 20 novembre 2014]. Disponible sur: http://www.sfm.u.org/upload/consensus/cclin_antisept_usage.pdf
- Chang C-Y, Krishnan T, Wang H, Chen Y, Yin W-F, Chong Y-M, et al. Non-antibiotic quorum sensing inhibitors acting against N-acyl homoserine lactone synthase as druggable target. *Sci Rep.* 2014. 28;4:7245
- Chapple ILC, Genco R, working group 2 of the joint EFP/AAP workshop. Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Clin Periodontol.* 2013;40:S106-12.

- Chapple IL, Walmsley AD, Saxby MS, Moscrop H. Effect of subgingival irrigation with chlorhexidine during ultrasonic scaling. *J Periodontol.* 1992;63(10):812-6.
- Chardin H., Barsotti O., Bonnaure-Mallet M. *Microbiologie en odonto-stomatologie.* Editions Maloine. Paris; 2006. 329 p.
- Charon J. *Parodontie médicale, innovations cliniques, 2e édition.* Editions CdP. 2010. Paris. 471 p.
- Cherry M, Daly CG, Mitchell D, Highfield J. Effect of rinsing with povidone-iodine on bacteraemia due to scaling: a randomized-controlled trial. *J Clin Periodontol.* 2007;34(2):148-55.
- Chopra I, Roberts M. Tetracycline Antibiotics: Mode of Action, Applications, Molecular Biology, and Epidemiology of Bacterial Resistance. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2001;65(2):232-60.
- Chung WO, Gabany J, Persson GR, Roberts MC. Distribution of erm(F) and tet(Q) genes in 4 oral bacterial species and genotypic variation between resistant and susceptible isolates. *J Clin Periodontol.* 2002;29(2):152-8.
- Cionca N, Giannopoulou C, Ugolotti G, Mombelli A. Amoxicillin and metronidazole as an adjunct to full-mouth scaling and root planing of chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2009;80(3):364-71.
- Ciric L, Mullany P, Roberts AP. Antibiotic and antiseptic resistance genes are linked on a novel mobile genetic element: Tn6087. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(10):2235-9.
- Clark WB, Magnusson I, Walker CB, Marks RG. Efficacy of Perimed antibacterial system on established gingivitis. Clinical results. *J Clin Periodontol.* 1989;16(10):630-5.
- CNAMTS (Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés). Evaluation de la prescription d'antibiotiques par les chirurgiens- dentistes omnipraticiens [en ligne]. 2005. [consulté le 12 janvier 2015]. Disponible sur: http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Evaluation_de_la_prescription_antibiotiques.pdf
- Contreras A, Slots J. Mammalian viruses in human periodontitis. *Oral Microbiol Immunol.* 1996;11(6):381-6.
- Contreras A, Umeda M, Chen C, Bakker I, Morrison JL, Slots J. Relationship between herpesviruses and adult periodontitis and periodontopathic bacteria. *J Periodontol.* 1999;70(5):478-84.
- Cortelli JR, Querido SMR, Aquino DR, Ricardo LH, Pallos D. Longitudinal clinical evaluation of adjunct minocycline in the treatment of chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2006;77(2):161-6.
- Dastoor SF, Travan S, Neiva RF, Rayburn LA, Giannobile WV, Wang H-L. Effect of adjunctive systemic azithromycin with periodontal surgery in the treatment of chronic periodontitis in smokers: a pilot study. *J Periodontol.* 2007;78(10):1887-96.

- Davies D. Understanding biofilm resistance to antibacterial agents. *Nat Rev Drug Discov.* 2003;2(2):114-22.
- Davies DG, Parsek MR, Pearson JP, Iglewski BH, Costerton JW, Greenberg EP. The involvement of cell-to-cell signals in the development of a bacterial biofilm. *Science.* 1998;280(5361):295-8.
- DeCarlo AA, Windsor LJ, Bodden MK, Harber GJ, Birkedal-Hansen B, Birkedal-Hansen H. Activation and Novel Processing of Matrix Metalloproteinases by a Thiol-proteinase from the Oral Anaerobe *Porphyromonas gingivalis*. *J Dent Res.* 1997;76(6):1260-70.
- Decoster A., Lemahieu J-C, Dehecq E., Duhamel M. 2008 [consulté le 31 mars 2015]. Antibiotiques - mode d'action, classification et résistances [cours de bactériologie en ligne]. Faculté de médecine de Lille. Disponible sur: <http://anne.decoster.free.fr/bindex.html>
- Demmer RT, Desvarieux M, Holtfreter B, Jacobs DR, Wallaschofski H, Nauck M, et al. Periodontal status and A1C change: longitudinal results from the study of health in Pomerania (SHIP). *Diabetes Care.* 2010;33(5):1037-43.
- Descroix V. Antibiotiques en médecine buccale. EMC - Médecine Buccale. 2010: 1-9 [Article 28-190-U-10].
- Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev.* 2002;15(2):167-93.
- Drawz SM, Bonomo RA. Three Decades of β -Lactamase Inhibitors. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23(1):160-201.
- Dufour T, Svoboda J-M. Pathogénie bactérienne des parodontolyses. EMC - Odontologie. 2005: 46-57 [Article 23-435-E-10].
- Dumitrescu AL. Antibiotics and Antiseptics in Periodontal Therapy. Editions Springer. Berlin. 2010. 288 p.
- Edlund A, Santiago-Rodriguez TM, Boehm TK, Pride DT. Bacteriophage and their potential roles in the human oral cavity. *J Oral Microbiol.* 2015;7:27423.
- Eickholz P, Kim T-S, Bürklin T, Schacher B, Renggli HH, Schaecken MT, et al. Non-surgical periodontal therapy with adjunctive topical doxycycline: a double-blind randomized controlled multicenter study. *J Clin Periodontol.* 2002;29(2):108-17.
- Eick S, Pfister W, Straube E. Antimicrobial susceptibility of anaerobic and capnophilic bacteria isolated from odontogenic abscesses and rapidly progressive periodontitis. *Int J Antimicrob Agents.* 1999;12(1):41-6.
- Faure S. Les pénicillines. *Actual Pharma.* 2008; 47 (476): 43-6.
- Faure S. Antiseptiques. *Actual Pharm.* 2010. 49(494):45-8.

- Faure S, Pubert C, Rabiller J, Tailleux J, Yvain A-L. Que savons-nous des probiotiques ? Actual Pharm. 2013;52(528):18-21.
- Ficheux H. Principes et applications thérapeutiques de la photothérapie dynamique. Ann Pharm Fr. 2009;67(1):32-40.
- Fives-Taylor PM, Meyer DH, Mintz KP, Brissette C. Virulence factors of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. Periodontol 2000. 1999;20(1):136-67.
- Francetti L, Del Fabbro M, Testori T, Weinstein RL. Chlorhexidine spray versus chlorhexidine mouthwash in the control of dental plaque after periodontal surgery. J Clin Periodontol. 2000;27(6):425-30.
- Fredericks DN, Relman DA. Sequence-based identification of microbial pathogens: a reconsideration of Koch's postulates. Clin Microbiol Rev. 1996;9(1):18-33.
- Galmiche A., Boquet P. Toxines bactériennes : facteurs de virulence et outils de biologie cellulaire. médecine/science. 2011;17(6-7):691-700.
- Gocke DJ, Ponticas S, Pollack W. In vitro studies of the killing of clinical isolates by povidone-iodine solutions. J Hosp Infect. 1985;6 Suppl A:59-66.
- Gonzy, Silar, 2015. [consulté le 4 avril 2015]. Les éléments mobiles, caractéristiques générales des éléments transposables [Cours de génétique en ligne]. Université Paris VII. Disponible sur: <http://gec.sdv.univ-paris-diderot.fr/genetique/chapitre10.html>
- Gordon J, Walker C, Hovliaras C, Socransky S. Efficacy of clindamycin hydrochloride in refractory periodontitis: 24-month results. J Periodontol. 1990;61(11):686-91.
- Grenier D, Bertrand J, Mayrand D. *Porphyromonas gingivalis* outer membrane vesicles promote bacterial resistance to chlorhexidine. Oral Microbiol Immunol. 1995;10(5):319-20.
- Guerrero A, Griffiths GS, Nibali L, Suvan J, Moles DR, Laurell L, et al. Adjunctive benefits of systemic amoxicillin and metronidazole in non-surgical treatment of generalized aggressive periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. J Clin Periodontol. 2005;32(10):1096-107.
- Guilfoile P, Alcamo IE. Antibiotic-Resistant Bacteria. New-York. Chelsea House; 2007. 128 p.
- Haffajee AD, Socransky SS. Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. Periodontol 2000. 1994;5(1):78-111.
- Haffajee AD, Socransky SS, Gunsolley JC. Systemic anti-infective periodontal therapy. A systematic review. Ann Periodontol Am Acad Periodontol. 2003;8(1):115-81.
- Hall-Stoodley L, Costerton JW, Stoodley P. Bacterial biofilms: from the natural environment to infectious diseases. Nat Rev Microbiol. 2004;2(2):95-108.

- Hassan B., Gosset M. Perspectives de la thérapeutique non chirurgicale parodontale. *Alpha Oméga News*. 2015;(174):11-2.
- Haukioja A. Probiotics and Oral Health. *Eur J Dent*. 2010;4(3):348-55.
- Hentzer M, Givskov M. Pharmacological inhibition of quorum sensing for the treatment of chronic bacterial infections. *J Clin Invest*. 2003;112(9):1300-7.
- Herrera D, Sanz M, Jepsen S, Needleman I, Roldán S. A systematic review on the effect of systemic antimicrobials as an adjunct to scaling and root planing in periodontitis patients. *J Clin Periodontol*. 2002;29 Suppl 3:136-59; discussion 160-2.
- Heymann HO, Jr EJS, Ritter AV. *Sturdevant's Art & Science of Operative Dentistry* [en ligne]. Missouri. Elsevier. 2014. [consulté le 17 avril 2015]. Disponible sur: <https://books.google.fr/books?id=IMbsAwAAQBAJ&pg=PR8&lpg=PR8&dq=sturdevants+art+operative+dentistry&source=bl&ots=m-aBamf5dp&sig=NfRb5S3NekvxjrNFOkZW6KHjais&hl=fr&sa=X&ved=0CFgQ6AEwCGoVChMIjc-5JSDyAIVS9oaCh3ilgtR#v=onepage&q=sturdevants%20art%20operative%20dentistry&f=false>
- Hoang T, Jorgensen MG, Keim RG, Pattison AM, Slots J. Povidone-iodine as a periodontal pocket disinfectant. *J Periodontal Res*. 2003;38(3):311-7.
- Høiby N, Bjarnsholt T, Givskov M, Molin S, Ciofu O. Antibiotic resistance of bacterial biofilms. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;35(4):322-32.
- Houle M., Grenier D. *Maladies parodontales : connaissances actuelles*. Médecine Mal Infect. 2003;33(7):331-40.
- Huang R, Li M, Gregory RL. Bacterial interactions in dental biofilm. *Virulence*. 2011;2(5):435-44.
- Huck O. Prendre en charge les maladies parodontales peut contribuer à préserver la santé de nos patients. *Alpha Oméga News*. 2014;(166): 11-13.
- Hygis N. *Hygiène hospitalière*. Lyon. Presses Universitaires de Lyon; 1998. 667 p.
- INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité). Peroxyde d'hydrogène et solutions aqueuses - Fiche toxicologique [en ligne]. 2007. [consulté le 9 septembre 2015]. Disponible sur: <http://www.inrs.fr/publications/bdd/doc/fichetox.html?refINRS=FT%20123>
- InVS (Institut de Veille Sanitaire). Dossier thématique - Maladies infectieuses - Résistance aux anti-infectieux: points sur les connaissances [en ligne]. 2013 [consulté le 31 mars 2015]. Disponible sur: <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Resistance-aux-anti-infectieux/Points-sur-les-connaissances>
- InVS, ANSM (Institut de Veille Sanitaire, Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : nécessité d'une

mobilisation déterminée et durable. [en ligne]. 2014. [consulté le 5 mars 2015]. p. 10. Disponible sur: <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2014/Consommation-d-antibiotiques-et-resistance-aux-antibiotiques-en-France-necessite-d-une-mobilisation-determinee-et-durable>

- Ishikawa H, Aiba Y, Nakanishi M, Oh-hashii Y, Koga Y. Suppression of Periodontal Pathogenic Bacteria in the Saliva of Humans by the Administration of *Lactobacillus salivarius* TI 2711. *J Jpn Soc Periodontol.* 2003;45(1):105-12.
- Jame O, Orti V, Bousquet P, Calas I, Gibert P. Antiseptiques en parodontie. EMC - Odontologie. 2004;49-54 [23-445-E-11].
- Joachim F., Charon J. Quelle est la place de la microbiologie en parodontie clinique? *Le Fil Dentaire.* 2010;(58):16-21.
- Johnson JD, Chen R, Lenton PA, Zhang G, Hinrichs JE, Rudney JD. Persistence of extracrevicular bacterial reservoirs after treatment of aggressive periodontitis. *J Periodontol.* 2008;79(12):2305-12.
- Kaur G, Holtfreter B, Rathmann W, Rathmann WG, Schwahn C, Wallaschofski H, et al. Association between type 1 and type 2 diabetes with periodontal disease and tooth loss. *J Clin Periodontol.* 2009;36(9):765-74.
- Keestra J a. J, Grosjean I, Coucke W, Quirynen M, Teughels W. Non-surgical periodontal therapy with systemic antibiotics in patients with untreated aggressive periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontal Res.* 2014; 21;50(3):294-314.
- Kiran M, Arpak N, Unsal E, Erdoğan MF. The effect of improved periodontal health on metabolic control in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol.* 2005;32(3):266-72.
- Klingler C, Filloux A., Lazdunski A. Les biofilms, forteresses bactériennes. [en ligne] *La Recherche - L'actualité des sciences. Dossier spécial.* [consulté le 16 mars 2015]. 2005;(389):42.
- Kornman KS, Crane A, Wang H-Y, Giovine FS d., Newman MG, Pirk FW, et al. The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 1997;24(1):72-7.
- Kornman KS, Newman MG, Moore DJ, Singer RE. The influence of supragingival plaque control on clinical and microbial outcomes following the use of antibiotics for the treatment of periodontitis. *J Periodontol.* 1994;65(9):848-54.
- Kulik EM, Waltimo T, Weiger R, Schweizer I, Lenkeit K, Filipuzzi-Jenny E, et al. Development of resistance of mutans streptococci and *Porphyromonas gingivalis* to chlorhexidine digluconate and amine fluoride/stannous fluoride-containing mouthrinses, in vitro. *Clin Oral Investig.* 2014;1-7.
- Kumar S, Varela MF. Biochemistry of Bacterial Multidrug Efflux Pumps. *Int J Mol Sci.* 2012;13(4):4484-95.

- Lakhdar L., Abdallaoui L., Ennibi O. La polyvidone iodée: quel apport en parodontie? Rev Odontostomatol. 2009. 38:209-20.
- Lamont RJ, Chan A, Belton CM, Izutsu KT, Vasel D, Weinberg A. Porphyromonas gingivalis invasion of gingival epithelial cells. Infect Immun. 1995;63(10):3878-85.
- Lamont RJ, Jenkinson HF, Hajishengallis GN. Oral Microbiology and Immunology, Second Edition. Washington, DC: American Society of Microbiology ; 2013. 482 p.
- Land KM, Johnson PJ. Molecular basis of metronidazole resistance in pathogenic bacteria and protozoa. Drug Resist Updat. 1999;2(5):289-94.
- Lanker Klossner B, Widmer HR, Frey F. Nondevelopment of resistance by bacteria during hospital use of povidone-iodine. Dermatology. 1997;195 Suppl 2:10-3.
- De Lastours V, Fantin B. Résistance aux fluoroquinolones en 2013 : quel impact pour l'interniste ? Rev Médecine Interne. 2014;35(9):601-8.
- Launay-Vacher V. Bases pharmacocinétiques de la prescription médicale chez le patient insuffisant rénal. EMC - AKOS (traité de Médecine). 2003: 1-4 [article 5-0600].
- Laurent F. Biofilm bactérien [Cours de bactériologie en ligne]. Faculté de médecine Lyon est. 2011 [consulté le 3 octobre 2014]. Disponible sur: http://www.infectiologie.com/site/medias/enseignement/seminaires_desc/2011-mai/desc-mai2011-biofilm-laurent.pdf
- Laurent F. Mécanismes physiopathologiques de la persistance au cours des Infections Ostéo-Articulaires (IOA) [en ligne]. 2014 [consulté le 5 juin 2015]. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/site/medias/enseignement/DIU-IOA/2014-DIU-IOA-LAURENT1.pdf>
- Lavigne J-P. 2007. EFFETS DES ANTIBIOTIQUES ET MÉCANISMES DE RÉSISTANCE [Cours de bactériologie PCEM2 en ligne]. Faculté de médecine de Montpellier - Nîmes. [consulté le 31 mars 2015]. Disponible sur: http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_1/PCEM2/mod-base/MB7_Bio_Med/Ressources_locales/BACTERIO/B6-ATB_et_resistance2.pdf
- Lazar V. Quorum sensing in biofilms – How to destroy the bacterial citadels or their cohesion/power? Anaerobe. 2011;17(6):280-5.
- Lebeaux D, Ghigo J-M, Beloin C. Tolérance des biofilms aux antibiotiques : comprendre pour mieux traiter. J Anti-Infect. 2014;16(3):112-21.
- Le Belleguy P. Influences des parodontites sur les maladies cardiovasculaires [Thèse de Chirurgie-Dentaire en ligne]. [Nantes]: Université de Nantes; 2003. Disponible sur: <http://archive.bu.univ-nantes.fr/pollux/show.action?id=37a3f2da-6ca3-4963-ae37-c7b0578fca85>

- Leonhardt A, Bergström C, Krok L, Cardaropoli G. Healing following ultrasonic debridement and PVP-iodine in individuals with severe chronic periodontal disease: a randomized, controlled clinical study. *Acta Odontol Scand.* 2006;64(5):262-6.
- Lepargneur J-P, Rousseau V. Rôle protecteur de la flore de Doderleïn. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* [consulté le 14 juillet 2015]. 2002; 31(5): 485-94.
- Listgarten MA. The structure of dental plaque. *Periodontol 2000.* 1994;5(1):52-65.
- Listgarten MA, Heneghan JB. Observations on the periodontium and acquired pellicle of adult germfree dogs. *J Periodontol.* 1973;44(2):85-91.
- Löfmark S, Edlund C, Nord CE. Metronidazole Is Still the Drug of Choice for Treatment of Anaerobic Infections. *Clin Infect Dis.* 2010;50(Supplement 1):S16-23.
- Loos BG, Louwse PHG, Van Winkelhoff AJ, Burger W, Gilijamse M, Hart A a. M, et al. Use of barrier membranes and systemic antibiotics in the treatment of intraosseous defects. *J Clin Periodontol.* 2002;29(10):910-21.
- López NJ, Gamonal JA. Effects of metronidazole plus amoxicillin in progressive untreated adult periodontitis: results of a single 1-week course after 2 and 4 months. *J Periodontol.* 1998;69(11):1291-8.
- López NJ, Socransky SS, Da Silva I, Japlit MR, Haffajee AD. Effects of metronidazole plus amoxicillin as the only therapy on the microbiological and clinical parameters of untreated chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2006;33(9):648-60.
- Lu H-K, Chei C-J. Efficacy of subgingivally applied minocycline in the treatment of chronic periodontitis. *J Periodontal Res.* 2005;40(1):20-7.
- Mackowiak PA, Goggans M, Torres W, Dal Nogare A, Luby JP, Helderman H. Relationship between cytomegalovirus and colonization of the oropharynx by gram-negative bacilli following renal transplantation. *Epidemiol Infect.* 1991;107(2):411-20.
- Madinier IM, Fosse TB, Hitzig C, Charbit Y, Hannoun LR. Resistance profile survey of 50 periodontal strains of *Actinobacillus actinomycescomitans*. *J Periodontol.* 1999;70(8):888-92.
- Magnusson I, Low SB, McArthur WP, Marks RG, Walker CB, Maruniak J, et al. Treatment of subjects with refractory periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 1994;21(9):628-37.
- Marcinkiewicz J. Taurine bromamine (TauBr) - its role in immunity and new perspectives for clinical use. *J Biomed Sci.* 2010;17(Suppl 1):S3.
- Marcinkiewicz J, Strus M, Pasich E. Antibiotic resistance: a « dark side » of biofilm-associated chronic infections. *Pol Arch Med Wewn.* 2013;123(6):309-13.

- Mark LL, Haffajee AD, Socransky SS, Kent RL, Guerrero D, Kornman K, et al. Effect of the interleukin-1 genotype on monocyte IL-1 β expression in subjects with adult periodontitis. *J Periodontal Res.* 2000;35(3):172-7.
- Marsh PD, Moter A, Devine DA. Dental plaque biofilms: communities, conflict and control. *Periodontol* 2000. 2011;55(1):16-35.
- Martinez V, Caumes E. Métronidazole. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie.* 2008; 128(8-9): 903-909.
- Matsuoka M, Sasaki T. Inactivation of macrolides by producers and pathogens. *Curr Drug Targets Infect Disord.* 2004;4(3):217-40.
- Mättö J, Asikainen S, Väisänen M-L, Von Troil-Lindén B, Könönen E, Saarela M, et al. β -Lactamase Production in *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens*, and *Prevotella pallens* Genotypes and In Vitro Susceptibilities to Selected Antimicrobial Agents. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43(10):2383-8.
- Mattout C, Bourgeois D, Bouchard P. Type 2 diabetes and periodontal indicators: epidemiology in France 2002-2003. *J Periodontal Res.* 2006;41(4):253-8.
- Mayanagi G, Kimura M, Nakaya S, Hirata H, Sakamoto M, Benno Y, et al. Probiotic effects of orally administered *Lactobacillus salivarius* WB21-containing tablets on periodontopathic bacteria: a double-blinded, placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2009;36(6):506-13.
- McColl E, Patel K, Dahlen G, Tonetti M, Graziani F, Suvan J, et al. Supportive periodontal therapy using mechanical instrumentation or 2% minocycline gel: a 12 month randomized, controlled, single masked pilot study. *J Clin Periodontol.* 2006;33(2):141-50.
- McDonnell G, Russell AD. Antiseptics and Disinfectants: Activity, Action, and Resistance. *Clin Microbiol Rev.* 1999;12(1):147-79.
- Mérens A, Servonnet A. Mécanismes et épidémiologie de la résistance aux fluoroquinolones en 2010. [en ligne]. *Revue Francophone des Laboratoires.* [consulté le 22 septembre 2015]. 2010;40(422): 33-41.
- Meurman JH. Probiotics: do they have a role in oral medicine and dentistry? *Eur J Oral Sci.* 2005;113(3):188-96.
- Michel J.F, Standly Y., Poblete-Michel M-G. 2010. Le biofilm, données actuelles [Cours de parodontologie en ligne]. [consulté le 19 janvier 2015]. Disponible sur: <http://www.aplic-formation.fr/wp-content/uploads/Biofilm.09.10.pdf>
- Ministère de la Santé. Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016 [en ligne]. 2011. [consulté le 17 avril 2015]. Disponible sur: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_antibiotiques_2011-2016_DEFINITIF.pdf

- Ministère de la Santé. Base de données publique des médicaments [en ligne]. 2015 [consulté le 21 juillet 2015]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>
- Moesch C, Buxeraud J. Les antiseptiques, des médicaments à part entière. *Actual Pharm.* 2011;50(505):16-24
- Mombelli A. Du bon usage des antibiotiques en parodontologie. *Rev Mens Suisse Odonto-Stomatol.* 1998;108(10):976-81.
- Mombelli A. Periodontitis as an infectious disease: specific features and their implications. *Oral Dis.* 2003;9:6-10.
- Mombelli A, Samaranayake LP. Topical and systemic antibiotics in the management of periodontal diseases. *Int Dent J.* 2004;54(1):3-14.
- Moran JM. Home-use oral hygiene products: mouthrinses. *Periodontol 2000.* 2008;48(1):42-53.
- Morice V. 2003 Anatomie fonctionnelle des bactéries [Cours de Bactériologie DCEM1 en ligne]. Faculté de médecine Pierre et Marie Curie. [consulté le 6 septembre 2014]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/bacterio/bacterio/POLY.Chp.1.2.5.html>
- Moslemi N, Heidari M., Ayoub Bouraima S. Antimicrobial photodynamic therapy as an adjunctive modality in the treatment of chronic periodontitis. *J Lasers Med Sci.* 2012;3(4):141-6.
- Mustapha IZ, Debrey S, Oladubu M, Ugarte R. Markers of systemic bacterial exposure in periodontal disease and cardiovascular disease risk: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol.* 2007;78(12):2289-302.
- Muster D. Antiseptiques en chirurgie dentaire et stomatologie. *EMC - Médecine buccale.* 2008: 1-10 [Article 28-190-P10].
- Nakajima Y. Mechanisms of bacterial resistance to macrolide antibiotics. *J Infect Chemother.* 1999;5(2):61-74.
- Neulier C. Le point en 2010 sur l'utilisation des antiseptiques cutanés en pratique officinale [Thèse de doctorat en pharmacie en ligne]. Université de Nantes. 2010. 210p. Disponible sur: <http://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CC0QFjAA&url=http%3A%2F%2Farchive.bu.univ-nantes.fr%2Fpollux%2Ffichiers%2Fdownload%2F4b4b98dd-be4f-4901-a5e1-a529a4465f66&ei=gNsoVc71LYPyapufgLAK&usg=AFQjCNHIOBSnbFyJe0mAtzdFPQhwZS2r5w&bvm=bv.90491159,d.d2s>
- N'Guyen Y, Baumard S. Tétracyclines. Glycylcyclines. *EMC - Traité Médecine AKOS.* oct 2012;7(4):1-6.
- Ng VW, Bissada NF. Clinical evaluation of systemic doxycycline and ibuprofen administration as an adjunctive treatment for adult periodontitis. *J Periodontol.* 1998;69(7):772-6.

- Numazaki K., Asanuma H. Inhibitory effect of povidone-iodine for the antigen expression of human cytomegalovirus. *In Vivo*. 1998;13(3):239-41.
- Olsen I. Biofilm-specific antibiotic tolerance and resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;34(5):877-86.
- Olsen I, Tribble GD, Fiehn N-E, Wang B-Y. Bacterial sex in dental plaque. *J Oral Microbiol*. 2013;3;5
- OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Course contre la montre pour mettre au point de nouveaux antibiotiques [en ligne]. 2011 [consulté le 18 mars 2015]. Disponible sur: <http://www.who.int/bulletin/volumes/89/2/11-030211/fr/>
- Orti V, Jame O, Calas I, Gibert P. Antibiothérapie et maladies parodontales. *EMC - Odontologie*. 2004;1(1):62-70 [Article 23-445-E-10].
- Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol* 2000. 1997;14(1):9-11.
- Pagès J-M. Porines bactériennes et sensibilité aux antibiotiques. *Médecine Sci*. 2004;20(3):346-51.
- Pavia M, Nobile CGA, Angelillo IF. Meta-analysis of local tetracycline in treating chronic periodontitis. *J Periodontol*. 2003;74(6):916-32.
- Phelan J. *What Is Life? A Guide to Biology*. Second edition. W. H. Freeman and Company. New York ; 2011. 661 p.
- Philippon A. Résistance bactérienne : définitions, mécanismes, évolution. *EMC - Maladies Infectieuses*. 2008;5(3):1-13 [Article 8-006-N-10].
- Pichot A, Mimoz O, Couet W. Pharmacologie des antibiotiques en réanimation [en ligne]. 2013 [consulté le 1 février 2015]. Disponible sur: http://sofia.medicalistes.org/spip/IMG/pdf/Pharmacologie_des_antibiotiques_en_reanimation.pdf
- Pierrard L., Braux J., Chatte F., Jourdain M-L, Svoboda J-M. Etiopathogénie des maladies parodontales. *EMC - Médecine Buccale*. 2015;10(1):1-9 [Article 28-265-M-10] .
- Polansky R, Haas M, Heschl A, Wimmer G. Clinical effectiveness of photodynamic therapy in the treatment of periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2009;36(7):575-80.
- Poole K. Mechanisms of bacterial biocide and antibiotic resistance. *J Appl Microbiol*. 2002;92:55S - 64S.
- Queiroz-Junior CM, Madeira MFM, Coelho FM, Costa VV, Bessoni RLC, Sousa LF da C, et al. Experimental arthritis triggers periodontal disease in mice: involvement of TNF- α and the oral Microbiota. *J Immunol*;2011;187(7):3821-30.
- Rabaud C., Birge J. Le référentiel antibioville: une aide à la prescription antibiotique [en ligne]. 2015 [consulté le 6 juin 2015]. Disponible sur: http://www.antibiolor.org/?page_id=26

- Rabelo CC, Feres M, Gonçalves C, Figueiredo LC, Faveri M, Tu Y-K, et al. Systemic antibiotics in the treatment of aggressive periodontitis. A systematic review and a Bayesian Network meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2015;42(7):647-57.
- Radvar M, Pourtaghi N, Kinane DF. Comparison of 3 periodontal local antibiotic therapies in persistent periodontal pockets. *J Periodontol*. 1996;67(9):860-5.
- Raghavendra M, Koregol A, Bhola S. Photodynamic therapy: a targeted therapy in periodontics. *Aust Dent J*. 2009;54 Suppl 1:S102-9.
- Rahn R, Schneider S, Diehl O, Schäfer V, Shah PM. Preventing post-treatment bacteremia: comparing topical povidone-iodine and chlorhexidine. *J Am Dent Assoc* 1939. 1995;126(8):1145-9.
- Rammaert B, Alfandari S. Macrolides. *EMC - Maladies Infectieuses*. 2006;3(1):1-13 [Article 8-004-G-10] .
- Rams TE, Degener JE, van Winkelhoff AJ. Prevalence of β -lactamase-producing bacteria in human periodontitis. *J Periodontal Res*. 2013;48(4):493-9.
- Rams TE, Degener JE, van Winkelhoff AJ. Antibiotic resistance in human chronic periodontitis microbiota. *J Periodontol*. 2014;85(1):160-9.
- Reading NC, Sperandio V. Quorum sensing: the many languages of bacteria. *FEMS Microbiol Lett*. 2006;254(1):1-11.
- Reichmann P, König A, Linares J, Alcaide F, Tenover FC, Linda, et al. A Global Gene Pool for High-Level Cephalosporin Resistance in Commensal *Streptococcus* Species and *Streptococcus Pneumoniae*. *J Infect Dis*. 1997;176(4):1001-12.
- Reig M, Mir N, Baquero F. Penicillin resistance in *Veillonella*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997;41(5):1210.
- Rhissassi M., Benrachadi L., Benzarti N. Etiopathogénie des maladies parodontales. Quelle est la place des virus ? *Rev Odontostomatol* ; 2004;(33):275-83.
- Ribeiro-Ribas R n., De Carvalho M a. r., Vieira C a., Apolônio A c. m., Magalhães P p., Mendes E n., et al. Purification and partial characterization of a bacteriocin produced by an oral *Fusobacterium nucleatum* isolate. *J Appl Microbiol*. 2009;107(2):699-705.
- Roberts MC. Antibiotic toxicity, interactions and resistance development. *Periodontol* 2000. 2002;28(1):280-97.
- Rooney J, Wade WG, Sprague SV, Newcombe RG, Addy M. Adjunctive effects to non-surgical periodontal therapy of systemic metronidazole and amoxicillin alone and combined. A placebo controlled study. *J Clin Periodontol*. 2002;29(4):342-50.

- Rosling B, Hellström M-K, Ramberg P, Socransky SS, Lindhe J. The use of PVP-iodine as an adjunct to non-surgical treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2001;28(11):1023-31.
- Russell AD. Whither triclosan? *J Antimicrob Chemother*. 2004;53(5):693-5.
- Salvi GE, Lang NP. The effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (selective and non-selective) on the treatment of periodontal diseases. *Curr Pharm Des*. 2005;11(14):1757-69.
- Samuelson J. Why Metronidazole Is Active against both Bacteria and Parasites. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43(7):1533-41.
- Van de Sande-Bruinsma N, Grundmann H, Verloo D, Tiemersma E, Monen J, Goossens H, et al. Antimicrobial Drug Use and Resistance in Europe. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(11):1722-30.
- Sansonetti P. Vie bactérienne communautaire, on se compte et on s'adapte: le Quorum Sensing [cours de microbiologie et maladies infectieuses en ligne]. Collège de France. 2009 [consulté le 7 mai 2015]. Disponible sur: http://www.college-de-france.fr/media/philippe-sansonetti/UPL3750847292590728858_20091210.pdf
- Sansonetti P. Vie bactérienne communautaire, l'union fait la force: les biofilms [cours de microbiologie et maladies infectieuses en ligne]. Collège de France 2010 [consulté le 7 mai 2015]. Disponible sur: http://www.college-de-france.fr/media/philippe-sansonetti/UPL6963899673740426872_20100114.pdf
- Sanz I, Alonso B, Carasol M, Herrera D, Sanz M. Nonsurgical Treatment of Periodontitis. *J Evid Based Dent Pract*. 2012;12(3, Supplement):76-86.
- SCENIHR (Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks). Assessment of the Antibiotic Resistance Effects of Biocides [en ligne]. 2009 [consulté le 5 juillet 2015]. p. 1-87. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scenihhr/docs/scenihhr_o_021.pdf
- Schiffner U. Contrôle chimique de la plaque. *Rev Mens Suisse Odonto-Stomatol*. 2000;110(8):836-42.
- Schroeder HE. Formation and inhibition of dental calculus. *J Periodontol*. 1969;40(11):643-6.
- Sculean A, Blaes A, Arweiler N, Reich E, Donos N, Brex M. The effect of postsurgical antibiotics on the healing of intrabony defects following treatment with enamel matrix proteins. *J Periodontol*. 2001;72(2):190-5.
- Sedlacek MJ, Walker C. Antibiotic resistance in an in vitro subgingival biofilm model. *Oral Microbiol Immunol*. 2007;22(5):333-9.
- Shimauchi H, Mayanagi G, Nakaya S, Minamibuchi M, Ito Y, Yamaki K, et al. Improvement of periodontal condition by probiotics with *Lactobacillus salivarius* WB21: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Periodontol*. 2008;35(10):897-905.

- Singer E, Calvet L, Mory F, Muller C, Chomar M, Bézian M-C, et al. Surveillance de la résistance aux antibiotiques des anaérobies stricts à Gram négatif. *Med Mal Infect.* 2008;38(5):256-63.
- Soares GMS, Figueiredo LC, Faveri M, Cortelli SC, Duarte PM, Feres M. Mechanisms of action of systemic antibiotics used in periodontal treatment and mechanisms of bacterial resistance to these drugs. *J Appl Oral Sci Rev.* 2012;20(3):295-309.
- Socransky SS, Haffajee AD. Dental biofilms: difficult therapeutic targets. *Periodontol* 2000. 2002;28(1):12-55.
- Socransky S, Haffajee A, Cugini M, Smith C, Kent RL. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol.* 1998;25(2):134-44.
- Socransky SS, Smith C, Haffajee AD. Subgingival microbial profiles in refractory periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 2002;29(3):260-8.
- Sreenivasan P, Gaffar A. Antiplaque biocides and bacterial resistance: a review. *J Clin Periodontol.* 2002;29(11):965-74.
- Stewart PS, Costerton W. Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. *The Lancet.* 2001;358(9276):135-8.
- Suvan J, D'Aiuto F, Moles DR, Petrie A, Donos N. Association between overweight/obesity and periodontitis in adults. A systematic review. *Obes Rev.* 2011;12(5):e381-404.
- Sweeney LC, Dave J, Chambers PA, Heritage J. Antibiotic resistance in general dental practice—a cause for concern? *J Antimicrob Chemother.* 2004;53(4):567-76.
- Taille S. Antibiothérapies des maladies parodontales [Thèse de Chirurgie-Dentaire en ligne]. Université Henri Poincaré - Nancy 1. 2009. 140 p. Disponible sur: http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDPHA_TD_2009_TAILLE_STEPHANIE.pdf
- Takasaki AA, Aoki A, Mizutani K, Schwarz F, Sculean A, Wang C-Y, et al. Application of antimicrobial photodynamic therapy in periodontal and peri-implant diseases. *Periodontol* 2000. 2009;51(1):109-40.
- Teughels W, Durukan A, Ozcelik O, Pauwels M, Quirynen M, Haytac MC. Clinical and microbiological effects of *Lactobacillus reuteri* probiotics in the treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled study. *J Clin Periodontol.* 2013;40(11):1025-35.
- Theilade E, Wright WH, Jensen SB, Löe H. Experimental gingivitis in man. *J Periodontal Res.* 1966;1(1):1-13.
- Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, et al. Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med.* 2007;356(9):911-20.

- Tonetti MS, Van Dyke TE, working group 1 of the joint EFP/AAP workshop. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Clin Periodontol*. 2013;40:S24-9.
- Tsaousoglou P, Nietzsche S, Cachovan G, Sculean A, Eick S. Antibacterial activity of moxifloxacin on bacteria associated with periodontitis within a biofilm. *J Med Microbiol*. 2014;63(Pt_2):284-92.
- UMFV. Structure et physiologie de la bactérie : Anatomie - Structure [en ligne]. Collégiale des enseignants de bactériologie-virologie-hygiène; 2014. [consulté le 25 octobre 2014]. Disponible sur: http://umvf.univ-nantes.fr/microbiologie/enseignement/microbiologie_4/site/html/cours.pdf
- Vaillant L. Les antiseptiques, c'est pas automatique... *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. 2005;132(12): 949-952.
- VIDAL. Dictionnaire VIDAL. 85e édition. Issy-Les-Moulineaux/Paris: Edition du Vidal; 2009.
- Vitkov L, Krautgartner WD, Hannig M. Bacterial internalization in periodontitis. *Oral Microbiol Immunol*. 2005;20(5):317-21.
- Walker CB, Karpinia K, Baehni P. Chemotherapeutics: antibiotics and other antimicrobials. *Periodontol 2000*. 2004;36(1):146-65.
- Walker CB. The acquisition of antibiotic resistance in the periodontal microflora. *Periodontol 2000*. 1996;10(1):79-88.
- Walsh MM, Buchanan SA, Hoover CI, Newbrun E, Taggart EJ, Armitage GC, et al. Clinical and microbiologic effects of single-dose metronidazole or scaling and root planing in treatment of adult periodontitis. *J Clin Periodontol*. 1986;13(2):151-7.
- Warburton PJ, Palmer RM, Munson MA, Wade WG. Demonstration of in vivo transfer of doxycycline resistance mediated by a novel transposon. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60(5):973-80.
- Wegener HC. Antibiotic resistance—linking human and animal health. 2012 [consulté le 3 novembre 2015]; Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK114485/>
- Weinberg A, Belton CM, Park Y, Lamont RJ. Role of fimbriae in *Porphyromonas gingivalis* invasion of gingival epithelial cells. *Infect Immun*. 1997;65(1):313-6.
- Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, et al. Prevention of infective endocarditis: Guidelines from the American Heart Association A guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *J Am Dent Assoc*. 2008;139(suppl 1):3S - 24S.

- Winkel EG, Van Winkelhoff AJ, Timmerman MF, Vangsted T, Van der Velden U. Effects of metronidazole in patients with « refractory » periodontitis associated with *Bacteroides forsythus*. J Clin Periodontol. 1997;24(8):573-9.
- Van Winkelhoff AJ, Gonzales DH, Winkel EG, Dellelijn-Kippuw N, Vandembroucke-Grauls CMJE, Sanz M. Antimicrobial resistance in the subgingival microflora in patients with adult periodontitis. J Clin Periodontol. 2000;27(2):79-86.
- Van Winkelhoff A j., Winkel E g., Barendregt D, Dellelijn-Kippuw N, Stijne A, van der Velden U. β -lactamase producing bacteria in adult periodontitis. J Clin Periodontol. 1997;24(8):538-43.
- Wolf HF, Rateitschak EM, Rateitschak KH. Parodontologie. Paris. Editions Elsevier Masson. 2005. 532 p.
- Xie Y, Chen J, He J, Miao X, Xu M, Wu X, et al. Antimicrobial resistance and prevalence of resistance genes of obligate anaerobes isolated from periodontal abscesses. J Periodontol. 2014;85(2):327-34.
- Zanatta GM, Bittencourt S, Nociti FH, Sallum EA, Sallum AW, Casati MZ. Periodontal debridement with povidone-iodine in periodontal treatment: short-term clinical and biochemical observations. J Periodontol. 2006;77(3):498-505.
- Zunzarren R. Guide clinique d'odontologie. Elsevier Masson. Paris; 2011. 336 p.

Jury : Président : C. STRAZIELLE – Professeur des Universités
Juges : C. BISSON – Maître de Conférence des Universités
J. GUILLET-THIBAUT - Maître de Conférence des Universités
K. YAZUKAWA – Maître de Conférence des Universités
M. JANIAN – Docteur en Chirurgie Dentaire

Thèse pour obtenir le diplôme D'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire

Présentée par: Monsieur GATELIER Maxime, Jean, Claude

né(e) à: VERDUN (Meuse)

le 25 décembre 1989

et ayant pour titre : « Les antimicrobiens dans le traitement parodontal : intérêts et limites –
Prise en compte des mécanismes de résistance bactérienne ».

Le Président du jury



C. STRAZIELLE

Le Doyen,
de la Faculté d'Odontologie



FACULTÉ D'ODONTOLOGIE
UNIVERSITÉ DE LORRAINE
LA DOYENNE
J.M. MARTRETTE
8076

Autorise à soutenir et imprimer la thèse

NANCY, le

Le Président de l'Université de Lorraine



UNIVERSITÉ DE LORRAINE
Le Président
P. MUTZENHARDT
8076

GATELIER Maxime – Les antimicrobiens dans le traitement parodontal: intérêts et limites - prise en compte des mécanismes de résistance bactérienne. Nancy 2015 : 180 pages. 40 figures. 23 tableaux.

Th : Chir.-Dent. : Nancy : 2015

Mots clés :

- Antibiotiques
- Antiseptiques
- Parodontite
- Résistance bactérienne
- Biofilm dentaire

GATELIER Maxime – Les antimicrobiens dans le traitement parodontal: intérêts et limites - prise en compte des mécanismes de résistance bactérienne.

Th : Chir.-Dent. : Nancy : 2015

RESUME:

Les maladies parodontales représentent une des causes majeures de pertes dentaires chez les patients. Il est établi que l'inflammation et la destruction des tissus parodontaux, caractéristiques de ces maladies, ont pour origine une infection polymicrobienne, le tout sous dépendance de facteurs de risques divers.

Quelques généralités sur les parodontopathies seront tout d'abord rappelées en insistant tout particulièrement sur le facteur étiologique bactérien (description de la flore parodontopathogène et notion de biofilm). L'arsenal thérapeutique à disposition du praticien pour combattre ces maladies sera ensuite décrit (rôle du traitement parodontal mécanique et des prescriptions d'antimicrobiens).

La seconde partie s'attardera sur les antibiotiques et les antiseptiques à travers une description des molécules prescrites en odontologie et leurs mécanismes d'action sur les bactéries, le tout afin de mieux cerner leur apport à la thérapeutique parodontale.

La dernière partie traitera des intérêts et des limites des antimicrobiens. Ces substances présentent notamment des effets secondaires et peuvent présenter une action limitée du fait du développement de résistances bactériennes. Ces phénomènes de résistances seront détaillés avant d'envisager quelles sont les alternatives actuelles ou à venir à disposition du praticien pour mieux traiter la maladie parodontale.

Membres du Jury :

- Pr. C.STRAZIELLE, Présidente
- Dr. C.BISSON, Juge
- Dr. J.GUILLET-THIBAUT, Juge
- Dr. K.YASUKAWA, Juge
- Dr. M.JANIAN, Juge

Adresse de l'auteur :

GATELIER Maxime
10 Rue Saint Brice
55840 THIERVILLE SUR MEUSE