



HAL
open science

Place de l'odontologie dans la lutte contre l'antibiorésistance

Marion Petrulacci-Stephanopoli

► **To cite this version:**

Marion Petrulacci-Stephanopoli. Place de l'odontologie dans la lutte contre l'antibiorésistance . Chirurgie. 2017. dumas-01622699

HAL Id: dumas-01622699

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01622699v1>

Submitted on 24 Oct 2017

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.

Place de l'odontologie dans la lutte contre l'antibiorésistance

THESE

Présentée et publiquement soutenue devant la

Faculté d'Odontologie de Marseille
(Doyen : Monsieur le Professeur Jacques DEJOU)

Aix Marseille Université
(Président : Monsieur le Professeur Yvon BERLAND)

Le 29 septembre 2017

par

PETRULACCI-STEPHANOPOLI Marion

née le 08 août 1992
à BEZIERS

Pour obtenir le Diplôme d'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire

EXAMINATEURS DE LA THESE :

| | | |
|------------|----------------------------|-------------------|
| Président | : Monsieur le Professeur | B. FOTI |
| Assesseurs | : Monsieur le Docteur | C. PIGNOLY |
| | Monsieur le Docteur | P. ROCHE-POGGI |
| | <u>Monsieur le Docteur</u> | <u>P. LAURENT</u> |

FACULTÉ D'ODONTOLOGIE

UNIVERSITÉ D'AIX-MARSEILLE

| | | |
|--|--|---|
| DOYENS HONORAIRES | Professeur Professeur Professeur | A. SALVADORI R. SANGIUOLO [†] H. ZATTARA |
| DOYEN | Professeur | J. DEJOU |
| VICE – DOYEN CHARGÉ DES ENSEIGNEMENTS DIRECTEUR DU DÉPARTEMENT DE FORMATION INITIALE | Professeur | J.D. ORTHLIEB |
| VICE – DOYEN CHARGÉ DE LA RECHERCHE DIRECTEUR DU DÉPARTEMENT DE LA RECHERCHE | Professeur | C. TARDIEU |
| DIRECTEUR DU DÉPARTEMENT DE FORMATION CONTINUE | Professeur | V. MONNET-CORTI |
| CHARGÉS DE MISSION | Professeur Docteur Docteur | A. RASKIN P. SANTONI F. BUKIET |
| RESPONSABLE DES SERVICES ADMINISTRATIFS | Madame | C. BONNARD |
| PROFESSEURS ÉMÉRITES | Professeur Professeur Professeur | J. J. BONFIL F. LOUISE O. HUE |

DOCTEURS HONORIS CAUSA DE L'UNIVERSITE D'AIX-MARSEILLE

| | | |
|--|------------------------|------|
| PRÉSIDENT DE LA SECTION DE LA MÉDECINE DENTAIRE UNIVERSITÉ DE GENÈVE – SUISSE | J.N. NALLY | 1972 |
| DOYEN DE LA FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE UNIVERSITÉ DE PITTSBURGH – PENNSYLVANIE - USA | E. FOREST [†] | 1973 |
| DOYEN DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE UNIVERSITE DE GENÈVE – SUISSE | L.J. BAUME | 1977 |
| DOYEN HONORAIRE DE LA FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE UNIVERSITÉ DE BOSTON - MASSACHUSSETTS – USA | H.GOLDMAN [†] | 1984 |
| UNIVERSITÉ DE GÖTEBORG – SUÈDE | P.I. BRÅNEMARK | 1997 |

| |
|---|
| 56 ^{ème} SECTION : DEVELOPPEMENT CROISSANCE ET PREVENTION |
|---|

56.1 ODONTOLOGIE PÉDIATRIQUE

| | | | |
|-----------------------|--------------|-----------|-------------|
| Professeur | C. TARDIEU * | Assistant | I. BLANCHET |
| Maître de Conférences | D. BANDON | Assistant | C. KHOURY |
| Maître de Conférences | A. CHAFAIE | Assistant | V. MAGNAN |
| | | Assistant | N. RENO |

56.2 ORTHOPÉDIE DENTO-FACIALE

| | | | |
|-----------------------|------------------|-----------|----------------------|
| Maître de Conférences | J. BOHAR | Assistant | M. BARBERO |
| Maître de Conférences | E. ERARD | Assistant | L. LEVY-DAHAN |
| Maître de Conférences | J. GAUBERT | Assistant | S. MARION des ROBERT |
| Maître de Conférences | M. LE GALL* | Assistant | C. MITLER |
| Maître de Conférences | C. PHILIP-ALLIEZ | Assistant | A. PATRIS-CHARRUET |
| | | Assistant | J. SCHRAMM |

56.3 PRÉVENTION - ÉPIDÉMIOLOGIE - ÉCONOMIE DE LA SANTÉ - ODONTOLOGIE LÉGALE

| | | | |
|-----------------------|------------|-----------|-------------|
| Professeur | B. FOTI * | Assistant | J. SCIBILIA |
| Maître de Conférences | D. TARDIVO | | |

*Responsable de la sous-section

57^{ème} SECTION :
SCIENCES BIOLOGIQUES, MÉDECINE ET CHIRURGIE BUCCALE

57.1 PARODONTOLOGIE

| | | | |
|------------|-------------------|-----------|------------|
| Professeur | V. MONNET-CORTI * | Assistant | A. BOYER |
| | | Assistant | V. MOLL |
| | | Assistant | A. MOREAU |
| | | Assistant | M. PIGNOLY |

57.2 CHIRURGIE BUCCALE – PATHOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE - ANESTHÉSIOLOGIE – RÉANIMATION

| | | | |
|-----------------------|-------------------|-----------|--------------|
| Maître de Conférences | D. BELLONI | Assistant | J. GARCONNET |
| Maître de Conférences | J. H. CATHERINE * | Assistant | E. MASSEREAU |
| Maître de Conférences | P. ROCHE-POGGI | Assistant | E. QUINQUE |

57.3 SCIENCES BIOLOGIQUES BIOCHIMIE, IMMUNOLOGIE, HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE, GÉNÉTIQUE, ANATOMO-PATHOLOGIE, BACTÉRIOLOGIE, PHARMACOLOGIE

| | | | |
|-----------------------|------------|-----------|---------------|
| Maître de Conférences | P. LAURENT | Assistant | C. LE FOURNIS |
|-----------------------|------------|-----------|---------------|

65^{ÈME} SECTION : BIOLOGIE CELLULAIRE

| | |
|------------|---|
| Professeur | I. ABOUT* (Responsable de la sous-section 57.3) |
|------------|---|

*Responsable de la sous-section

58^{ème} SECTION :
 SCIENCES PHYSIQUES ET PHYSIOLOGIQUES, ENDODONTIQUES ET PROTHETIQUES

58.1 ODONTOLOGIE CONSERVATRICE, ENDODONTIE

| | | | |
|-------------------------------|---------------|-----------|---------------|
| Professeur | H. TASSERY | Assistant | B. BALLESTER |
| Maître de Conférences | G. ABOUDHARAM | Assistant | H. DE BELENET |
| Maître de Conférences | F. BUKIET | Assistant | A. FONTES |
| Maître de Conférences | C. PIGNOLY | Assistant | M. GLIKPO |
| Maître de Conférences | L. POMMEL * | Assistant | S. MANSOUR |
| Maître de Conférences | E. TERRER | Assistant | L. ROLLET |
| Maître de Conférences associé | M. GUIVARC'H | | |

58.2 PROTHÈSE PROTHÈSE CONJOINTE, PROTHÈSE ADJOINTE PARTIELLE, PROTHÈSE TOTALE, PROTHÈSE MAXILLO-FACIALE

| | | | |
|-----------------------|--------------|-----------|------------|
| Professeur | M. RUQUET | | |
| Maître de Conférences | G. LABORDE | Assistant | M. DODDS |
| Maître de Conférences | M. LAURENT | Assistant | A. FERDANI |
| Maître de Conférences | B.E. PRECKEL | Assistant | C. MENSE |
| Maître de Conférences | P. SANTONI * | Assistant | C. NIBOYET |
| Maître de Conférences | G. STEPHAN | Assistant | A. REPETTO |
| Maître de Conférences | P. TAVITIAN | Assistant | A. SETTE |
| Maître de Conférences | A. TOSELLO | | |

58.3 SCIENCES ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES OCCLUSODONTOLOGIE, BIOMATÉRIAUX, BIOPHYSIQUE, RADIOLOGIE

| | | | |
|-----------------------|------------------|-----------|-----------|
| Professeur | J. DEJOU | Assistant | T. GIRAUD |
| Professeur | J. D. ORTHLIEB * | Assistant | M. JEANY |
| Professeur | A. RASKIN | | |
| Maître de Conférences | A. GIRAUDEAU | | |
| Maître de Conférences | B. JACQUOT | | |
| Maître de Conférences | J. P. RÉ | | |

*Responsable de la sous-section

Remerciements

Monsieur le Professeur B. FOTI,

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites de présider cette thèse. Votre engouement immédiat pour ce sujet fut très touchant pour moi. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect.

Monsieur le Docteur P. LAURENT,

Vous faites partie intégrante des souvenirs que je garde de ma première année d'enseignement clinique, je retiens votre disponibilité auprès des étudiants et votre engouement à transmettre vos connaissances.

Je vous remercie d'avoir embrassé spontanément et avec passion mon idée, et de m'avoir apporté tout votre soutien. Votre confiance m'a permis d'avancer sereinement et avec plaisir dans ce travail, je vous en suis vivement reconnaissante.

Monsieur le Docteur P. ROCHE-POGGI,

Au cours de ces études vous avez toujours répondu à chacune de mes sollicitations par la même bienveillance et le même enthousiasme. Votre sens de la pédagogie m'a toujours assuré de trouver auprès de vous clarté, passion, et savoir. C'est un immense plaisir que de vous savoir membre de mon jury.

Monsieur le Docteur C. PIGNOLY

Je vous remercie tout particulièrement de l'aide inopinée et précieuse que vous m'avez apportée en cette fin d'année. Votre simplicité et votre sympathie vous caractérisent, ce fût un réel plaisir d'échanger avec vous. C'est avec une grande joie que je vous sais membre de mon jury.

A ma famille, qui m'a toujours apporté tout son soutien au cours de mes études.

A mes amis, nos moments de joie et d'affection resteront gravés dans ma mémoire.

A Jean, pour son soutien et son implication dans l'élaboration de cette thèse.

Table des matières

| | |
|--|-----------|
| INTRODUCTION | 1 |
| I. MECANISMES D'ACTION DES ANTIBIOTIQUES | 3 |
| I.1 RAPPELS D'ANATOMIE ET DE PHYSIOLOGIE BACTERIENNE | 3 |
| I.2 MODE D'ACTION DES ANTIBIOTIQUES | 5 |
| I.2.1 Les antibiotiques inhibant la synthèse des protéines | 5 |
| I.2.2 Les antibiotiques inhibant la synthèse de la paroi bactérienne | 6 |
| I.2.3 Les antibiotiques inhibant le fonctionnement de l'ADN..... | 6 |
| I.2.4 Les antibiotiques entraînant la destruction de la membrane cytoplasmique..... | 6 |
| II. ANTIBIOTHERAPIE EN ODONTOLOGIE | 7 |
| II.1 NOTION DE PATIENT A RISQUE D'INFECTION | 7 |
| II.1.1 Population générale..... | 7 |
| II.1.2 Patients immunodéprimés..... | 7 |
| II.1.3 Patients à haut risque d'endocardite infectieuse..... | 8 |
| II.2 ANTIBIOTHERAPIE PROPHYLACTIQUE | 9 |
| II.3 ANTIBIOTHERAPIE CURATIVE..... | 9 |
| II.4 UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES EN ODONTOLOGIE | 11 |
| III. MECANISMES DE RESISTANCE DES BACTERIES AUX ANTIBIOTIQUES | 13 |
| III.1 LA RESISTANCE INNEE | 13 |
| III.2 LA RESISTANCE ACQUISE | 14 |
| III.2.1 Les mécanismes biochimiques de la résistance acquise..... | 14 |
| III.2.2 Les mécanismes génétiques de la résistance acquise | 16 |
| III.2.3 Emergence et propagation des souches bactériennes antibiorésistantes..... | 18 |
| IV. ANTIBIORESISTANCE ET CHIRURGIE DENTAIRE : REGLES DU BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES EN ODONTOSTOMATOLOGIE | 23 |
| IV.1 L'USAGE DES ANTIBIOTIQUES EN ODONTOLOGIE DE NOS JOURS | 23 |
| IV.1.1 Antibiotiques et odontologie : de nombreux mésusages..... | 23 |
| IV.1.2 Prévention des infections : le rôle du chirurgien-dentiste..... | 24 |
| IV.1.3 Odontologie et prescription antibiotique | 24 |
| IV.2 ANTIBIOTIQUES ET ENDODONTIE | 26 |
| IV.3 ANTIBIOTIQUES ET CHIRURGIE ORALE | 27 |
| IV.4 ANTIBIOTIQUES ET PARODONTOLOGIE | 29 |
| V. MOYENS DE LUTTE CONTRE L'ANTIBIORESISTANCE | 30 |

Table des matières

| | |
|--|-----------|
| INTRODUCTION | 1 |
| I. MECANISMES D'ACTION DES ANTIBIOTIQUES | 3 |
| I.1 RAPPELS D'ANATOMIE ET DE PHYSIOLOGIE BACTERIENNE | 3 |
| I.2 MODE D'ACTION DES ANTIBIOTIQUES | 5 |
| I.2.1 Les antibiotiques inhibant la synthèse des protéines | 5 |
| I.2.2 Les antibiotiques inhibant la synthèse de la paroi bactérienne | 6 |
| I.2.3 Les antibiotiques inhibant le fonctionnement de l'ADN..... | 6 |
| I.2.4 Les antibiotiques entraînant la destruction de la membrane cytoplasmique..... | 6 |
| II. ANTIBIOTHERAPIE EN ODONTOLOGIE | 7 |
| II.1 NOTION DE PATIENT A RISQUE D'INFECTION | 7 |
| II.1.1 Population générale..... | 7 |
| II.1.2 Patients immunodéprimés..... | 7 |
| II.1.3 Patients à haut risque d'endocardite infectieuse..... | 8 |
| II.2 ANTIBIOTHERAPIE PROPHYLACTIQUE | 9 |
| II.3 ANTIBIOTHERAPIE CURATIVE..... | 9 |
| II.4 UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES EN ODONTOLOGIE | 11 |
| III. MECANISMES DE RESISTANCE DES BACTERIES AUX ANTIBIOTIQUES | 13 |
| III.1 LA RESISTANCE INNEE | 13 |
| III.2 LA RESISTANCE ACQUISE | 14 |
| III.2.1 Les mécanismes biochimiques de la résistance acquise..... | 14 |
| III.2.2 Les mécanismes génétiques de la résistance acquise | 16 |
| III.2.3 Emergence et propagation des souches bactériennes antibiorésistantes..... | 18 |
| IV. ANTIBIORESISTANCE ET CHIRURGIE DENTAIRE : REGLES DU BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES EN ODONTOSTOMATOLOGIE | 23 |
| IV.1 L'USAGE DES ANTIBIOTIQUES EN ODONTOLOGIE DE NOS JOURS | 23 |
| IV.1.1 Antibiotiques et odontologie : de nombreux mésusages..... | 23 |
| IV.1.2 Prévention des infections : le rôle du chirurgien-dentiste..... | 24 |
| IV.1.3 Odontologie et prescription antibiotique | 24 |
| IV.2 ANTIBIOTIQUES ET ENDODONTIE | 26 |
| IV.3 ANTIBIOTIQUES ET CHIRURGIE ORALE | 27 |
| IV.4 ANTIBIOTIQUES ET PARODONTOLOGIE | 29 |
| V. MOYENS DE LUTTE CONTRE L'ANTIBIORESISTANCE | 30 |

| | | |
|-------|--|-----------|
| V.1 | UTILISATION RAISONNEE DES ANTIBIOTIQUES EN MEDECINE HUMAINE | 30 |
| V.2 | AGRO-ALIMENTAIRE ET MEDECINE VETERINAIRE : 50% DE LA CONSOMMATION MONDIALE D'ANTIBIOTIQUES..... | 32 |
| V.2.1 | <i>Utilisation des antibiotiques chez les animaux.....</i> | 32 |
| V.2.2 | <i>En quoi l'utilisation massive d'antibiotique chez l'animal est-elle dangereuse pour l'Homme ?.....</i> | 34 |
| V.2.3 | <i>Présentation du plan Ecoantibio</i> | 35 |
| V.3 | RELANCER LA RECHERCHE INDUSTRIELLE PHARMACEUTIQUE | 37 |
| V.4 | AGIR SUR LA POLLUTION RESULTANT DE LA PRODUCTION INDUSTRIELLE DES ANTIBIOTIQUES | 40 |
| V.4.1 | <i>La pollution industrielle responsable de l'émergence de souches bactériennes antibiorésistantes....</i> | 40 |
| V.4.2 | <i>Un danger sans frontières : l'exemple du gène NDMI.....</i> | 41 |
| V.4.3 | <i>Actions pour lutter contre la pollution industrielle pharmaceutique.....</i> | 43 |
| V.5 | MENER DES ACTIONS DANS LES PAYS EN VOIE DE DEVELOPPEMENT | 44 |
| V.5.1 | <i>Développer les laboratoires de biologie médicale et les tests biologiques rapides.....</i> | 45 |
| V.5.2 | <i>Limiter la propagation des maladies infectieuses par des mesures simples.....</i> | 45 |
| V.5.3 | <i>Etablir des règles de bonne pratique d'utilisation des antibiotiques.....</i> | 45 |
| V.5.4 | <i>Lutter contre la circulation des antibiotiques contrefaits.....</i> | 46 |
| V.5.5 | <i>Lutter contre le libre accès aux antibiotiques.....</i> | 46 |
| V.5.6 | <i>Mettre en place une surveillance sanitaire.....</i> | 46 |
| V.6 | LA PHAGOTHERAPIE..... | 47 |
| V.6.1 | <i>Découverte de la phagothérapie.....</i> | 47 |
| V.6.2 | <i>Mode d'action des bactériophages thérapeutiques</i> | 48 |
| V.6.3 | <i>La phagothérapie chez l'Homme.....</i> | 50 |
| V.7 | POLYMERES ETOILES CREES PAR NANO-INGENIERIE..... | 51 |
| V.7.1 | <i>Mode d'action des polymères nano-étoilés.....</i> | 51 |
| V.7.2 | <i>Tests in vitro</i> | 52 |
| V.7.3 | <i>Tests in vivo</i> | 52 |
| | CONCLUSION | 53 |

Introduction

L'écrasante majorité des bactéries présentes dans le corps humain sont indispensables à son bon fonctionnement. Cependant certains germes bactériens furent de véritables fléaux responsables de dizaines de millions de morts à travers l'histoire de l'humanité, tels que ceux à l'origine de la peste, du choléra, du typhus, ou encore de la tuberculose.

En effet, avant la découverte de la pénicilline en 1928 par Alexander Fleming et son intégration quelques années plus tard dans l'arsenal thérapeutique de l'époque, les maladies infectieuses représentaient la première cause de mortalité chez l'Homme.

La découverte des antibiotiques constitue un véritable tournant dans l'histoire de la médecine. Ils permirent un allongement considérable de la durée et de la qualité de vie, en permettant notamment des procédures chirurgicales complexes telles que la pose de prothèses ou bien la réalisation de greffes.

Toutefois en 1940 Abraham et Chain découvrent une enzyme produite par *E. coli* qui inhibe la pénicilline : ils la nomment *pénicillinase*.

En 1945, Fleming met doré et déjà en garde la population contre une surconsommation de la pénicilline pouvant conduire à l'apparition et à la propagation de bactéries résistantes.

Après une utilisation abusive et inappropriée des antibiotiques, associée aux mécanismes de défense naturels des bactéries, de nombreuses souches résistantes aux antibiotiques sont apparues.

Les premiers propos alarmistes datent de 1998, suite à cette alerte des réunions internationales furent organisées et des organisations de surveillance des résistances antimicrobiennes furent créées.

L'antibiorésistance est actuellement responsable de 13 000 morts chaque année en France (1). Nous sommes au temps où une utilisation des antibiotiques doit impérativement devenir plus raisonnable et plus réfléchie. Pour cela, la connaissance de leur mode d'action, de leurs indications, ainsi que des modes de résistance des bactéries aux antibiotiques est un préalable au bon usage de ces molécules, et par conséquent limiter l'apparition de nouvelles souches bactériennes antibiorésistantes.

En novembre 2015, l'Organisation Mondiale de la Santé a averti que si rien n'était fait pour éviter le mauvais usage des antibiotiques et trouver de nouvelles molécules, le monde allait se diriger vers "une ère post-antibiotique, dans lequel les infections courantes pourront recommencer à tuer".

I. Mécanismes d'action des antibiotiques

I.1 Rappels d'anatomie et de physiologie bactérienne

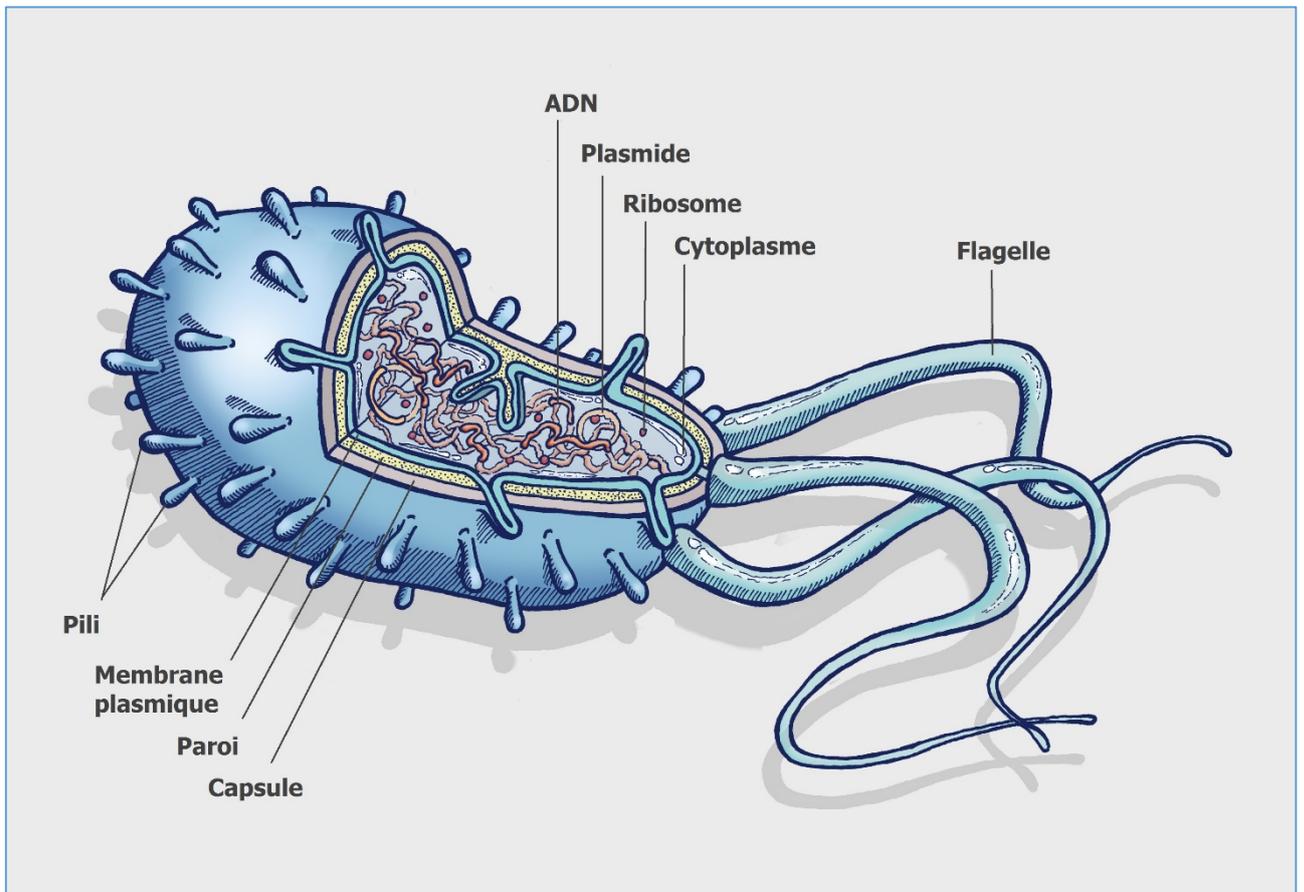


Figure 1 - Représentation schématique d'une cellule procaryote.

Les bactéries sont des cellules procaryotes. Elles partagent toutes une structure **commune** :

- Leur information génétique est contenue dans un chromosome circulaire unique (sauf exception).
- Elles possèdent un cytoplasme contenant des ribosomes et des acides ribonucléiques permettant la synthèse des protéines, ainsi que des substances de réserve .
- Elles sont entourées d'une membrane cytoplasmique. Celle-ci est entourée d'une paroi, il s'agit d'une structure rigide donnant la forme de bactérie et lui permettant de résister à la pression osmotique.

Cette organisation commune à toutes les bactéries peut être complétée par des structures *additionnelles*. En effet certaines bactéries peuvent posséder :

- Une capsule : il s'agit d'une membrane externe entourant la paroi de la bactérie pouvant la protéger de la phagocytose ou servir de stockage de réserves énergétiques,
- des plasmides : ce sont des petites molécules d'ADN facultatives portant des informations particulières tels que des gènes de virulence ou des gènes de résistance aux antibiotiques,
- des flagelles permettant la mobilité des bactéries,
- ou encore des poils *ou pili* facilitant une attache aux cellules pour les coloniser.

La nature de la paroi bactérienne définit deux types de bactéries : les bactéries Gram + et les bactéries Gram -.

Les bactéries à Gram positif ont une paroi épaisse constituée à 90% de peptidoglycane.

Les bactéries à Gram négatif ont une paroi plus complexe riche en lipides composée de deux couches : une fine couche de peptidoglycane ainsi qu'une membrane externe.

Les antibiotiques utilisés seront donc différents suivant la nature de la bactérie ciblée.

Les mécanismes de fonctionnement fondamentaux des bactéries ne diffèrent pas de ceux d'une autre cellule, mais la **nature** de ses composants et de ses enzymes est différente, ce qui permet aux antibiotiques d'attaquer spécifiquement les bactéries tout en préservant l'intégrité des cellules de notre organisme (2–4).

I.2 Mode d'action des antibiotiques

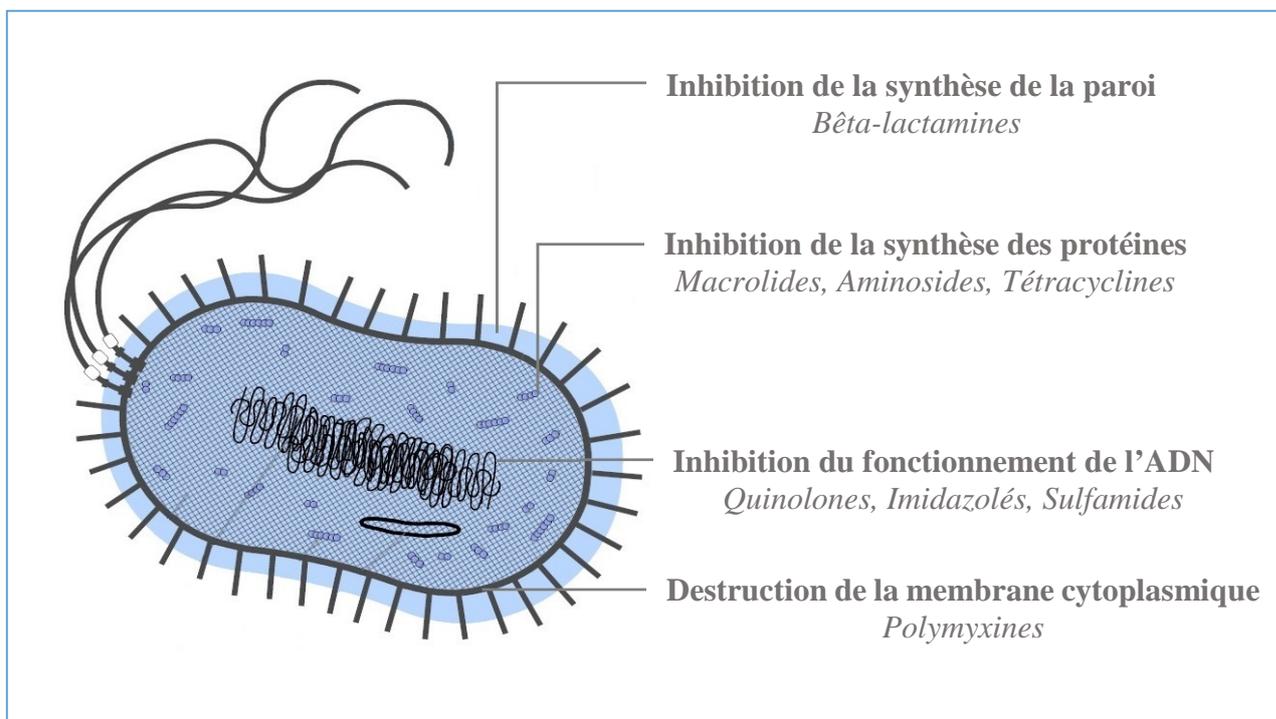


Figure 2 - Les différents modes d'action des antibiotiques (5).

I.2.1 Les antibiotiques inhibant la synthèse des protéines

Il s'agit notamment des macrolides, des aminosides, des tétracyclines, et des rifamycines.

La synthèse des protéines s'effectue dans le cytoplasme au niveau du ribosome bactérien. Ces antibiotiques doivent donc traverser le peptidoglycane et les diverses membranes pour arriver dans le cytoplasme et atteindre leur cible : le **ribosome** (6).

C'est ainsi qu'ils exercent leur activité bactéricide ou bactériostatique.

1.2.2 Les antibiotiques inhibant la synthèse de la paroi bactérienne

Il s'agit de trois classes d'antibiotiques : les β -lactamines, les glycopeptides, et la fosfomycine(6). Le mode de fonctionnement de ces antibiotiques tourne autour d'un polymère spécial : le **peptidoglycane**.

Le monde bactérien se distingue entre autres du monde animal et végétal par la présence d'une paroi d'un type particulier. Son constituant principal, le peptidoglycane, est en effet spécifique du monde bactérien. C'est un polymère formé de longues chaînes polyosidiques reliées entre elles par des ponts peptidiques. Cet ensemble va former un maillage qui entoure la bactérie et lui confère sa forme et sa rigidité. Il est étroitement lié aux processus de croissance et de division cellulaire.

Les antibiotiques inhibant la synthèse de la paroi bactérienne vont donc agir au niveau des enzymes responsables de la synthèse du peptidoglycane afin de bloquer leur fonctionnement et ainsi empêcher la formation de ce polymère, entraînant la mort de la bactérie.

1.2.3 Les antibiotiques inhibant le fonctionnement de l'ADN

Il s'agit notamment des quinolones, des nitro-imidazolés, et des sulfamides.

Ces antibiotiques agissent à plusieurs niveaux. Ils peuvent bloquer la réplication de l'ADN pour exercer leur activité bactéricide, mais aussi libérer des radicaux libres toxiques capables d'oxyder et donc détruire l'ADN bactérien, ou bien entrer en compétition avec les substrats carbonés utilisés par la bactérie pour synthétiser ses acides nucléiques.

1.2.4 Les antibiotiques entraînant la destruction de la membrane cytoplasmique

Il s'agit des polymyxines, qui sont capables de détruire la membrane cytoplasmique des bactéries après avoir désorganisé la membrane externe des bactéries à Gram négatif.

Ces molécules ne présentent plus aujourd'hui de grand intérêt sur le plan clinique.

II. Antibiothérapie en odontologie

II.1 Notion de patient à risque d'infection

La prescription antibiotique doit être décidée en fonction du risque présumé du patient de développer une infection. Des groupes à risque ont été déterminés en fonction du patient, des actes bucco-dentaires concernés et du risque de survenue de bactériémie (7).

On distingue trois types de patients :

- la population générale,
- les patients immunodéprimés,
- les patients à haut risque d'endocardite infectieuse.

II.1.1 Population générale

Ce groupe comprend tous les patients qui ne présentent aucun des facteurs de risque décrits dans les deux catégories suivantes, en tenant compte du fait qu'aucun patient n'est totalement exempt du risque de développer une infection.

Dorénavant, chez les patients présentant une cardiopathie à risque modéré (autres valvulopathies, autres cardiopathies congénitales, prolapsus de la valve mitrale...), l'antibiothérapie prophylactique n'est plus indiquée lorsqu'un geste bucco-dentaire est réalisé, il en va de même chez les patients porteurs d'une prothèse articulaire orthopédique.

II.1.2 Patients immunodéprimés

Dans ce groupe, le risque infectieux est considéré comme lié à tout facteur responsable d'une **immunodépression**, qu'elle soit congénitale ou acquise.

Il peut s'agir par exemple de patients atteints du SIDA, ou de diabète non équilibré.

II.1.3 Patients à haut risque d'endocardite infectieuse

Ce groupe réunit uniquement les patients présentant une cardiopathie définie comme étant à **haut risque** d'endocardite infectieuse. Ce risque d'infection exclu donc les patients présentant une cardiopathie définie comme étant à risque faible ou modéré d'endocardite infectieuse (par exemple l'insuffisance mitrale).

Cardiopathies à haut risque d'endocardite infectieuse

- Prothèse valvulaire (mécanique ou bioprothèse) ou matériel étranger pour une chirurgie valvulaire conservatrice (anneau prothétique...).
- Antécédent d'endocardite infectieuse.
- Cardiopathie congénitale cyanogène :
 - non opérée ou dérivation chirurgicale pulmonaire-systémique,
 - opérée, mais présentant un shunt résiduel,
 - opérée avec mise en place d'un matériel prothétique par voie chirurgicale ou transcutanée, sans fuite résiduelle, seulement dans les 6 mois suivant la mise en place,
 - opérée avec mise en place d'un matériel prothétique par voie chirurgicale ou transcutanée avec shunt résiduel.

Figure 3 – Les différents types d'endocardite infectieuse à haut risque (7).

II.2 Antibiothérapie prophylactique

L'antibiothérapie prophylactique (antibioprophylaxie) consiste en l'administration d'un antibiotique dans l'objectif de **prévenir** le développement d'une infection locale, générale ou à distance.

Elle s'utilise donc en l'absence de tout foyer infectieux.

Elle consiste en l'administration par voie systémique d'une **dose unique** d'antibiotique dans l'heure qui précède l'acte invasif, poursuivie ou non par une antibiothérapie prophylactique de couverture.

| 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 1 - Schémas d'administration préconisés pour l'antibiothérapie prophylactique (7).

II.3 Antibiothérapie curative

L'antibiothérapie curative consiste en l'administration d'antibiotique(s) par voie systémique dans l'objectif de **traiter** une infection.

Le recours à une antibiothérapie curative se fera toujours en complément du 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, en présence d'une infection accompagnée de fièvre, trismus, adénopathie ou œdème persistant ou progressif, l'antibiothérapie curative sera toujours indiquée en complément du traitement local adéquat (avulsion dentaire, traitement endodontique, surfaçage...).

| 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 2 - Schémas d'administration préconisés chez l'adulte (posologies quotidiennes établies pour un adulte à la fonction rénale normale) (7).

Durée des traitements : 7 jours, sauf *, † et ‡. * : 3 jours, † : en une prise, le midi ou le soir, pendant le repas, au plus tard une heure avant le coucher ; en dessous de 60 kg, 200 g le premier jour puis 100 mg les jours suivants. Durée du traitement : 14 jours, ‡ : jusqu'à amendement des signes infectieux locaux.

| Renvoi vers tableaux 8 à 11 | Traitement de première intention | Traitement de deuxième intention |
|--|--|---|
| I cas général | <ul style="list-style-type: none"> amoxicilline : 50 à 100 mg/kg/jour en deux prises azithromycine (hors AMM) : 20 mg/kg/jour en une prise – 3 jours* clarithromycine (hors AMM) : 15 mg/kg/jour en deux prises spiramycine : 300 000 UI/kg/jour en trois prises clindamycine[†] : 25 mg/kg/jour en trois ou quatre prises | <ul style="list-style-type: none"> amoxicilline-acide clavulanique (rapport 8/1) : 80 mg/kg/jour en trois prises (dose exprimée en amoxicilline) amoxicilline : 50 à 100 mg/kg/jour en deux prises et métronidazole : 30 mg/kg/jour en deux ou trois prises métronidazole : 30 mg/kg/jour en deux ou trois prises et azithromycine (hors AMM) : 20 mg/kg/jour en une prise* ou clarithromycine (hors AMM) : 15 mg/kg/jour en deux prises ou spiramycine : 300 000 UI/kg/jour en trois prises |
| II maladies parodontales nécrosantes | <ul style="list-style-type: none"> métronidazole : 30 mg/kg/jour en deux ou trois prises | |
| III parodontite agressive localisée | <ul style="list-style-type: none"> doxycycline : 4 mg/kg/jour en une prise[†] | |
| IV parodontite agressive localisée ou généralisée | <ul style="list-style-type: none"> amoxicilline : 50 à 100 mg/kg/jour en deux ou trois prises et métronidazole : 30 mg/kg/jour en deux ou trois prises en cas d'allergie aux pénicillines : métronidazole : 30 mg/kg/jour en deux prises ou trois | |
| V sinusite maxillaire aiguë d'origine dentaire | <ul style="list-style-type: none"> amoxicilline-acide clavulanique (rapport 8/1) : 80 mg/kg/jour en trois prises (dose exprimée en amoxicilline) | <ul style="list-style-type: none"> pristinamycine[†] : 50 mg/kg/jour en deux prises |

Tableau 3 - Schémas d'administration préconisés chez l'enfant (posologies quotidiennes établies pour un enfant à la fonction rénale normale, sans dépasser la dose adulte) (7).

Durée des traitements : 7 jours, sauf * et ‡. * : 3 jours. † : recommandés chez l'enfant à partir de 6 ans (prise de gélule ou comprimé contre-indiquée chez l'enfant de moins de 6 ans, par risque de fausse route). La clindamycine peut être utilisée par voie intraveineuse chez l'enfant à partir de 3 ans. ‡ : en une prise, le midi ou le soir, pendant le repas, au plus tard une heure avant le coucher ; en dessous de 60 kg, 200 g le premier jour puis 100 mg les jours suivants. Durée du traitement : 14 jours. L'emploi de ce médicament doit être évité chez l'enfant de moins de huit ans en raison du risque de coloration permanente des dents et d'hyoplasie de l'émail dentaire.

II.4 Utilisation des antibiotiques en odontologie

| Mode d'action | Famille d'antibiotiques | Exemples de molécules |
|--|---|---|
| Inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne | Bétalactamines | Amoxicilline Amoxicilline/Acide clavulanique |
| | Fosfomycine Glycopeptides | Fosfocine Vancomycine |
| Inhibition de la synthèse protéique bactérienne | Tétracyclines Macrolides | Doxycycline Azithromycine, Clarithromycine Spiramycine Clindamycine Pristinamycine |
| | Lincosamides Streptogramines | Streptomycine Tiamphénicol Acide fusidique Linézolide |
| | Aminosides Phénicolés Acide fusidique Oxazolidinones | |
| Inhibition des acides nucléiques | Produits nitrés | Métronidazole |
| | Quinolones Fluoroquinolones Rifamycines | Ciprofloxacine Fluméquine Rifamycine |
| | | |
| Inhibition de la synthèse des folates | Sulfamides Triméthoprime | Sulfadiazine Triméthoprime |
| Augmentation de la perméabilité de la membrane bactérienne | Polymixines Gramicidines et Tyrocidine | Colistine Bacitracine et Tyrothricine |

Figure 4 - Classification des antibiotiques utilisés en odontologie (rouge) selon leur mode d'action (8).

Les principales familles d'antibiotiques utilisées en odontostomatologie sont les :

- Bêta-lactamines

Les pénicillines sont les bêta-lactamines les plus utilisées en odontologie.

L'**amoxicilline** qui en fait partie est l'antibiotique recommandé en première intention dans la plupart des cas généraux en odontologie (7).

L'**acide clavulanique** appartient également à cette famille.

- Macrolides

Les plus utilisés sont l'**érythromycine**, la **spiramycine**, la **josamycine**, et l'**azitromycine**.

Ils sont utilisés dans les cas généraux également.

- Nitro-imidazolés

Le plus utilisé est le **métronidazole**, très actif sur les germes anaérobies, il est prescrit essentiellement pour les parodontopathies.

Il est fréquemment associé à l'amoxicilline pour les parodontites agressives ou en deuxième intention après échec d'un traitement antibiotique par bêta-lactamines ou macrolides seuls.

- Lincosamides

Dont fait partie la **clindamycine** que l'on prescrit en cas d'allergie aux bêta-lactamines.

- Cyclines ou Tétracyclines

Dont la **tétracycline**, la **doxycycline**, la **minocycline**, et la **terramycine**.

Elles sont davantage prescrites en parodontologie. Elles entraînent des dyschromies dentaires et une photosensibilité, et sont ainsi contre-indiquées chez l'enfant de moins de 8 ans et la femme enceinte.

III. Mécanismes de résistance des bactéries aux antibiotiques

III.1 La résistance innée

Du fait de leur nature et de leur constitution, certaines espèces bactériennes sont naturellement résistantes à des classes d'antibiotiques.

C'est une caractéristique propre à une espèce bactérienne, qui est partagée par toutes les souches normales de cette espèce.

On définit ainsi le phénotype *sensible* ou *sauvage*.

Il est très important de connaître la résistance naturelle des différentes espèces bactériennes afin de ne pas prescrire d'antibiotiques qui se révéleront inefficaces sur celles que l'on cherche à éliminer.

Les espèces bactériennes *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, ou encore *Bacteroides fragilis* sont ainsi naturellement résistantes à l'amoxicilline. Une prescription de cet antibiotique en cas d'infection en présence de ces bactéries sera alors inefficace et inutile(9).

III.2 La résistance acquise

La résistance acquise est une caractéristique de certaines souches bactériennes au sein de l'espèce considérée. Elle définit les phénotypes dits *résistants* (10).

III.2.1 Les mécanismes biochimiques de la résistance acquise

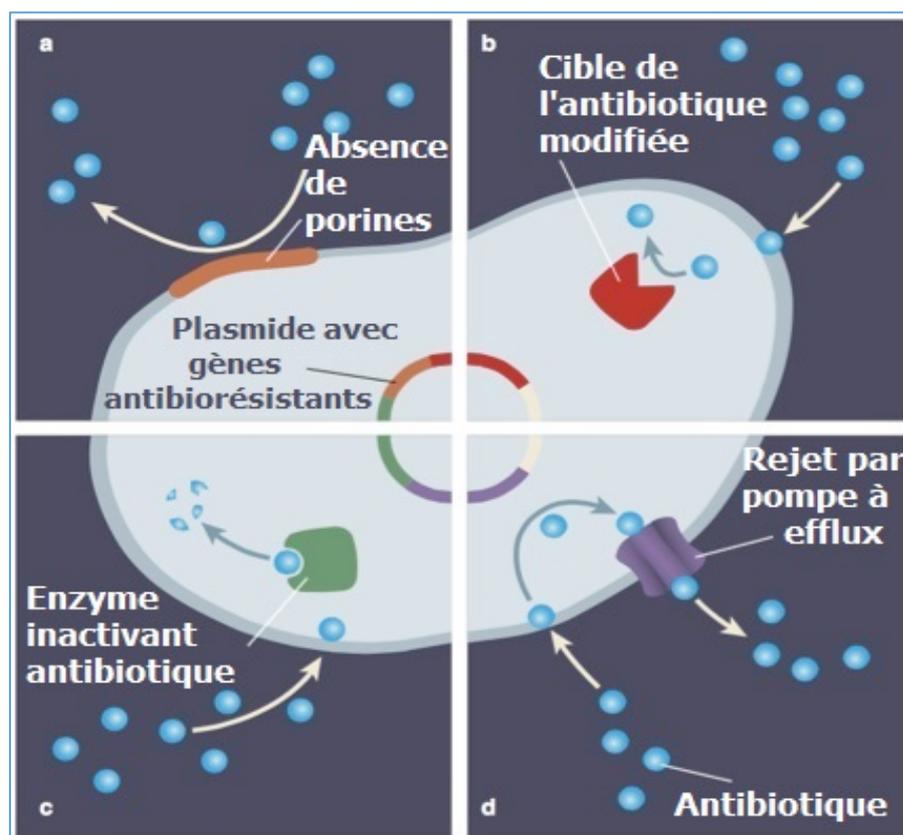


Figure 5 – Mécanismes de résistance bactérienne aux antibiotiques (11).

a et d : l'antibiotique n'arrive pas à atteindre sa cible, b : l'antibiotique ne peut pas interagir avec sa cible, c : l'antibiotique est inactivé par les enzymes de la bactérie.

III.2.1.1 L'antibiotique est inactivé par les enzymes de la bactérie

La bactérie synthétise une enzyme qui inactive l'antibiotique.

Le premier exemple de cette résistance fut découvert très tôt, dès 1940, avec la pénicillinase produite par *E. coli* inhibant la pénicilline.

III.2.1.2 L'antibiotique ne peut pas interagir avec sa cible

La modification de la cible entraîne l'impossibilité d'interaction entre l'antibiotique et la bactérie.

Il peut s'agir :

- d'une nouvelle cible acquise par la bactérie
- de la modification de la cible par une enzyme qui vient y greffer un radical
- de la modification de la cible par un important remaniement
- de la protection de la cible par une protéine codée par un gène venu de l'extérieur
- d'une augmentation telle du nombre de cibles que l'antibiotique ne peut les saturer
- de la disparition de la cible suite à un arrêt de sa synthèse par la bactérie

III.2.1.3 L'antibiotique n'arrive pas à atteindre sa cible

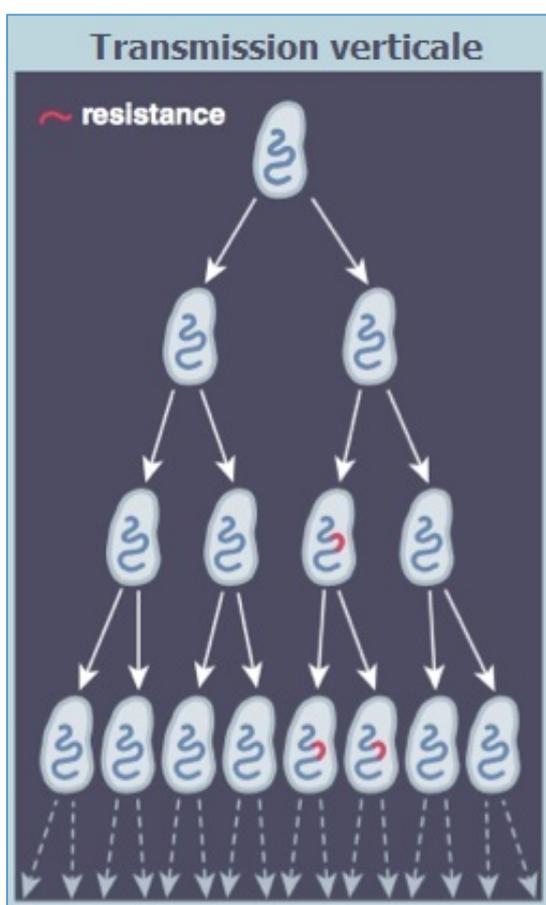
L'antibiotique peut être dans l'impossibilité d'atteindre sa cible à l'intérieur de la bactérie soit par :

- rejet par un système d'efflux : des pompes situées dans la membrane cytoplasmique rejettent l'antibiotique sitôt arrivé dans la bactérie
- impossibilité de pénétration du fait de l'absence de porines

III.2.2 Les mécanismes génétiques de la résistance acquise

La résistance aux antibiotiques peut être acquise de deux façons différentes : par transmission *verticale* et par transmission *horizontale*.

III.2.2.1 La résistance par mutation



Lorsqu'une cellule atteint une certaine taille, la division commence pour donner naissance à deux cellules filles. Le ruban d'ADN se réplique, des bases nucléiques viennent reconstituer le deuxième ruban d'ADN, chacun d'eux se répartit dans chacune des quatre cellules filles, et ainsi de suite. Cette division peut concerner l'ADN du plasmide et/ou du chromosome. Ces mécanismes se produisent à une vitesse extrêmement rapide : des erreurs peuvent survenir, ce sont des mutations (4). Ces erreurs peuvent aussi être provoquées sur des cellules au repos par des agressions extérieures, telles que des agents chimiques ou des radiations. Des systèmes de réparation de l'ADN sont chargés de corriger ces mutations aléatoires, cependant quelques-unes peuvent y échapper et persister. Cette transmission est donc **verticale** (12).

Figure 6 - Transmission verticale d'un gène bactérien de résistance antibiotique (11).

III.2.2.2 La résistance par acquisition de gènes

Des gènes d'origine chromosomique ou plasmidique, en l'occurrence des gènes de résistance aux antibiotiques, peuvent se transmettre d'une bactérie à l'autre.

Cette transmission **horizontale** peut survenir par le biais de trois mécanismes :

- La transformation

Après la lyse d'une bactérie ses gènes peuvent se retrouver à nu et être absorbés par une autre bactérie qui les intégrera à son génome, pouvant ainsi acquérir ses caractéristiques d'antibiorésistance.

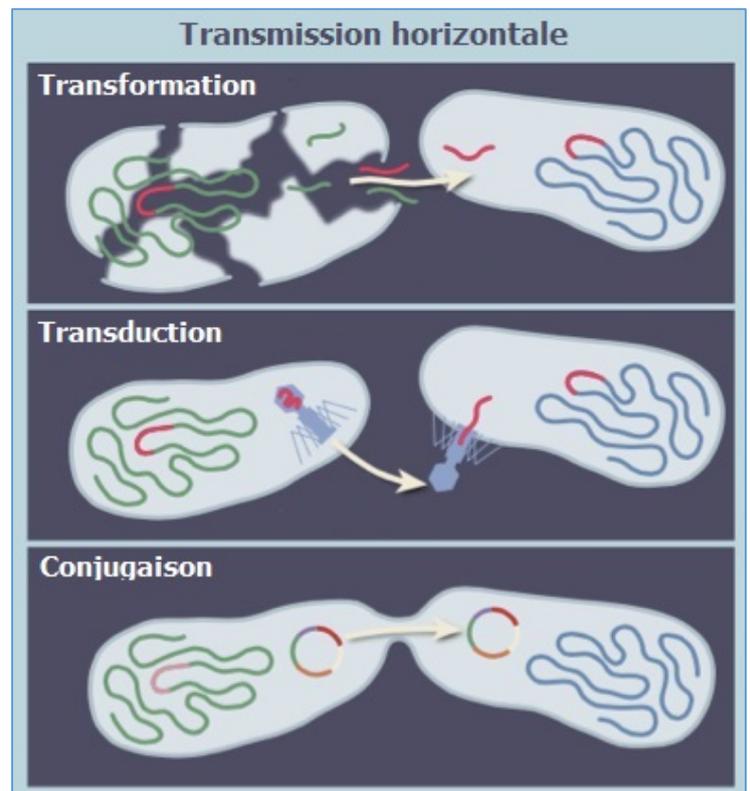
- La transduction

Il s'agit du transfert des gènes d'antibiorésistance via un vecteur d'ADN : les bactériophages, autrement appelés virus de bactéries. Le phage va transporter le gène d'une bactérie donneuse à une bactérie receveuse.

- La conjugaison

Ce phénomène désigne le transfert de gènes entre deux bactéries via des pili. Le vecteur est le plasmide, un brin d'ADN est transféré par les ponts cytoplasmiques dans la cellule receveuse qui va synthétiser le brin complémentaire. La cellule donneuse conserve sa résistance aux antibiotiques en synthétisant un nouveau brin complémentaire.

Figure 7 - Transmission horizontale de gènes bactériens antibiorésistants par transformation, transduction, ou conjugaison (11).



III.2.3 Emergence et propagation des souches bactériennes antibiorésistantes

III.2.3.1 Emergence des souches bactériennes antibiorésistantes

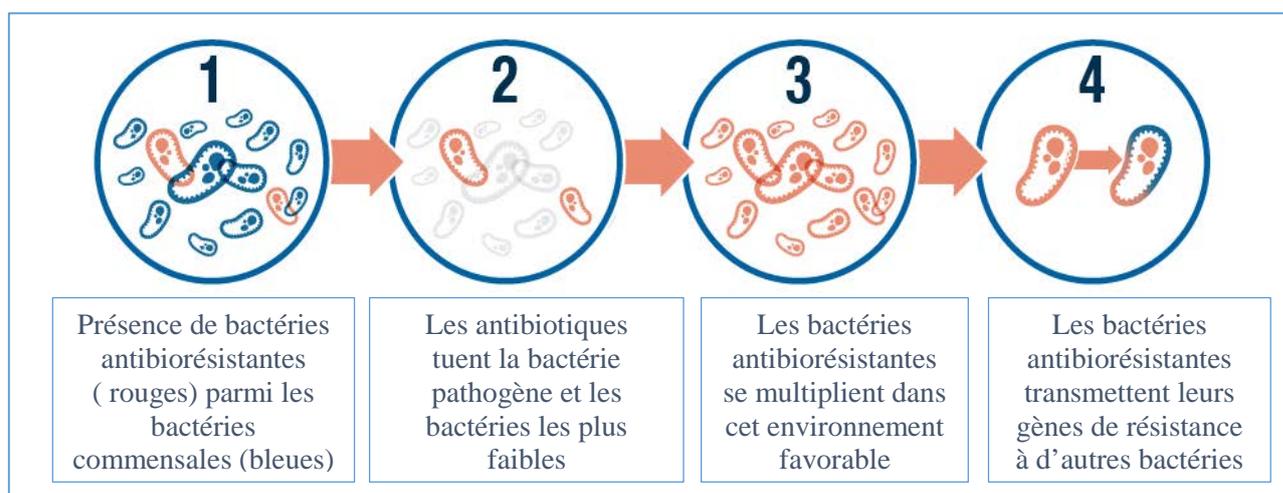


Figure 8 - Sélection et multiplication des souches bactériennes résistantes par pression environnementale lors d'un traitement antibiotique chez l'Homme (13).

III.2.3.1.1 Sélection des souches résistantes par pression environnementale lors d'un traitement antibiotique chez l'Homme

De nombreuses bactéries sont présentes dans le corps humain et participent à son bon fonctionnement et à sa défense contre les organismes pathogènes. Cette flore commensale peut voir émerger des souches bactériennes ayant acquis des caractères d'antibiorésistance, soit par mutation (transmission verticale), soit par acquisition (transmission horizontale). La souche bactérienne résistante est donc entourée d'une immense population de bactéries, et n'aurait pas pu survivre dans un environnement normal. Cependant, lors d'un traitement antibiotique, un environnement qui leur est **favorable** apparaît : de nombreuses bactéries commensales vont subir les effets bactéricides de l'antibiotique dirigé contre la bactérie pathogène et être éliminées. Les souches bactériennes ayant acquis des caractères de résistance aux antibiotiques vont pouvoir survivre, et donner naissance à des bactéries filles antibiorésistantes qui vont se reproduire elles aussi en bénéficiant de ce nouvel environnement qui leur est favorable.

Ainsi les mutants antibiorésistants préexistent à tout traitement, mais l'antibiothérapie les fait émerger par **pression de sélection de l'environnement**.

III.2.3.1.2 Sélection des souches résistantes par pression environnementale lors d'un traitement antibiotique chez l'animal

L'apparition de souches bactériennes antibiorésistantes peut survenir ailleurs que chez l'Homme : le même mécanisme intervient chez l'animal. Malgré l'interdiction de l'usage d'antibiotiques à des fins de croissance en Europe en 2006, l'utilisation à des fins thérapeutiques reste considérable. En effet, **50%** de la production d'antibiotiques dans le monde est destinée aux animaux (14). S'expliquant par une nécessité de traiter les populations entières lorsqu'un individu est affecté, cette utilisation massive entraîne l'émergence de souches bactériennes antibiorésistantes transmissibles à l'Homme par contact direct ou par consommation de la viande issue des animaux porteurs.

III.2.3.1.3 Emergence de souches bactériennes antibiorésistantes aux abords des usines de production pharmaceutique

De nombreux laboratoires pharmaceutiques font appel à des sous-traitants dont les usines de production se situent en Chine et en Inde, et ne sont pas sujettes à des normes de protection environnementale (15,16). Ces usines pour la plupart ne traitent pas leurs déchets et rejettent en masse des principes actifs d'antibiotiques, qui finissent dans les eaux usées et se mélangent aux effluents des activités agricoles et humaines, formant un environnement propice à la multiplication des bactéries résistantes. Ces bactéries résistantes peuvent ensuite partager leurs caractéristiques génétiques avec d'autres souches bactériennes, qui peuvent s'avérer être des bactéries pathogènes.

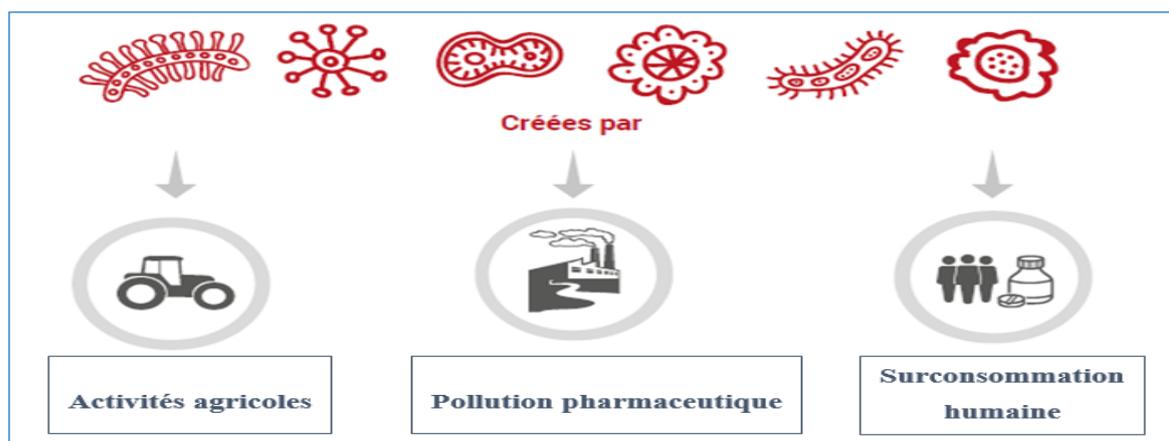


Figure 9 - Les différentes causes d'apparition de bactéries antibiorésistantes (15).

III.2.3.2 Transmission des souches antibiorésistantes

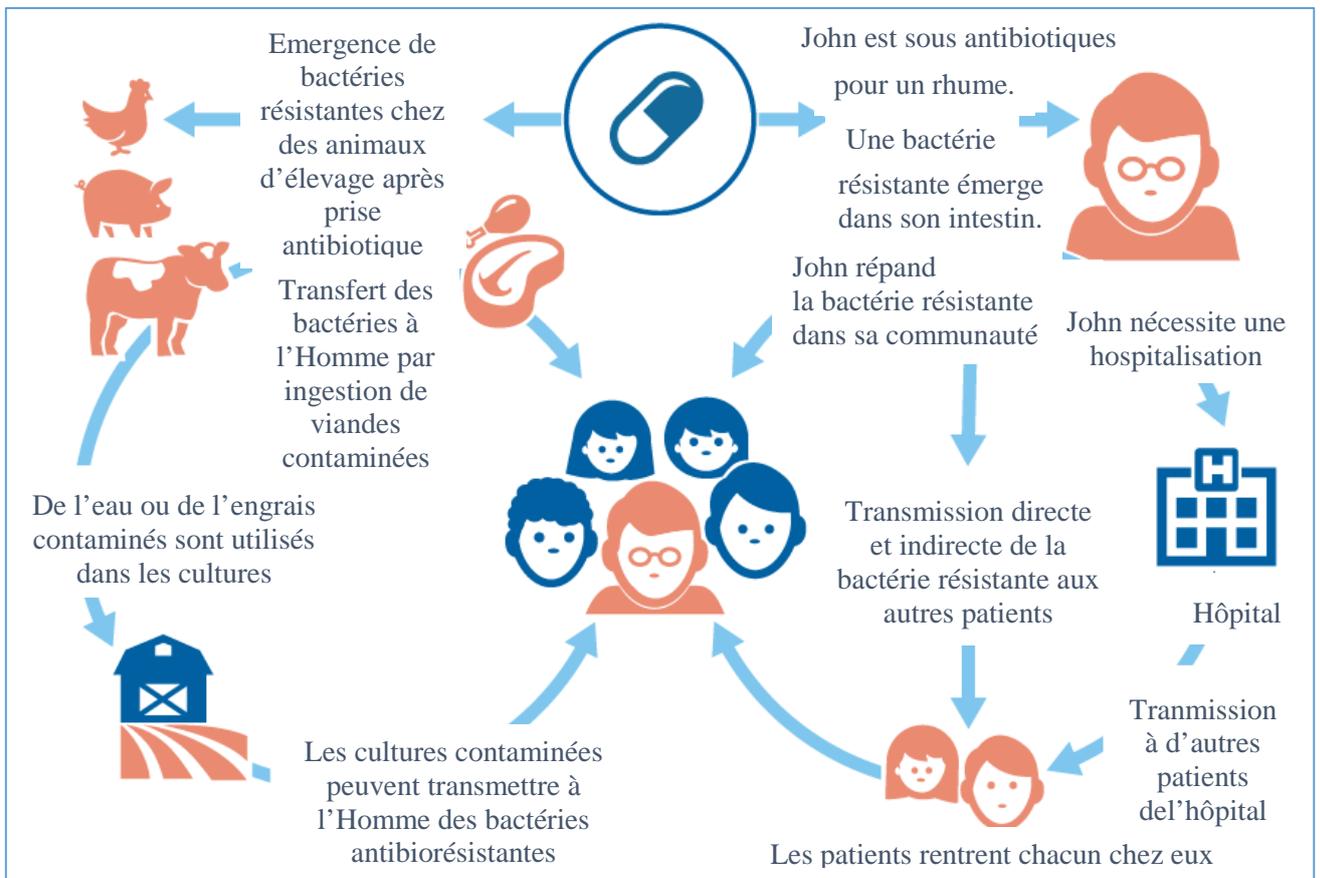


Figure 10 - Les différents vecteurs de propagation des bactéries antibiorésistantes (13).

Prenons un exemple afin de synthétiser les différents mode de transmissions des souches bactériennes antibiorésistantes.

Après émergence suite à un traitement antibiotique, la bactérie antibiorésistante portée par un patient peut être transmise par celui-ci à son entourage de manière directe via des contacts corporels par exemple. En cas d'hospitalisation du patient, les risques de contamination des personnes sont multipliés par le risque de transmission indirecte via le personnel soignant. En effet, un manque d'hygiène des mains ou du matériel médical peut conduire à une dissémination des bactéries.

Lorsqu'une bactérie antibiorésistante se développe chez l'animal, l'Homme peut être contaminé par consommation des produits carnés issus de la bête, mais aussi de manière environnementale, via la consommation de produits de culture exploitées avec de l'eau ou de l'engrais contaminés.

III.2.3.3 Des conséquences dramatiques pour l'avenir

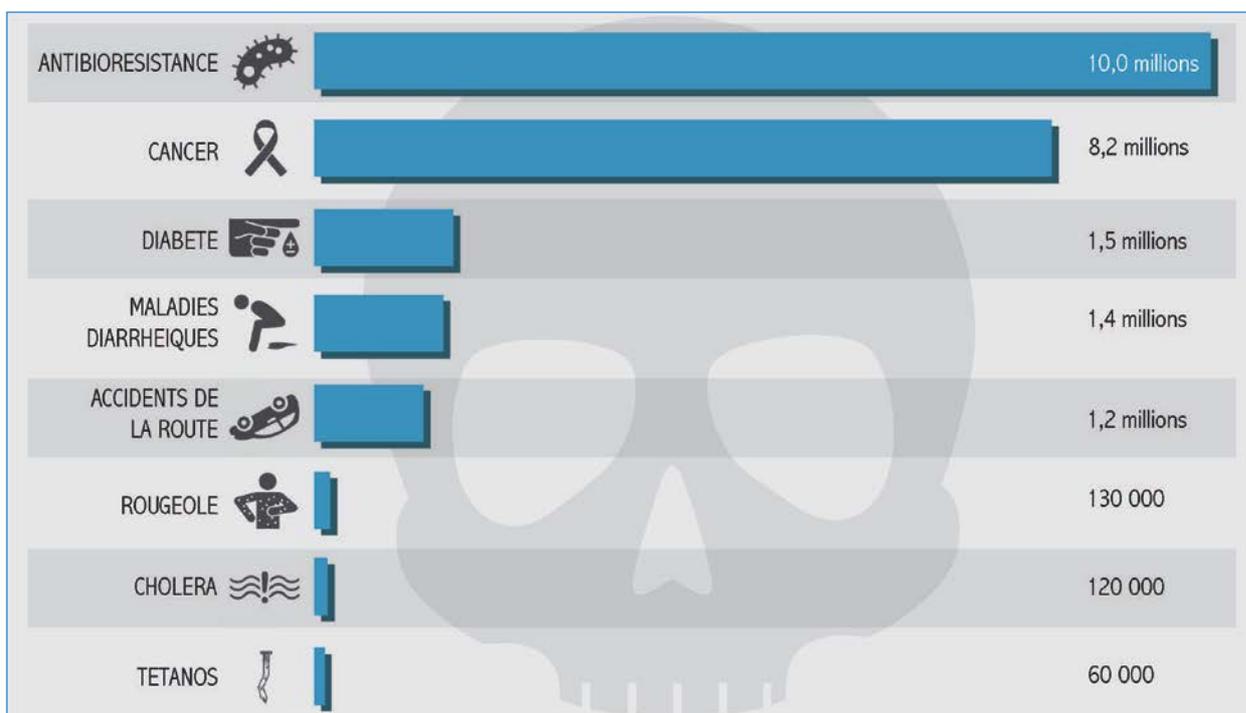


Figure 11- Prévisions du nombre de décès imputables à l'antibiorésistance et différentes causes de mortalité en 2050 (17).

En 2014, le premier ministre britannique David Cameron commandait une revue indépendante sur la résistance antimicrobienne à l'éminent économiste Jim O'Neill. L'objectif était d'évaluer, selon une perspective économique, les menaces croissantes engendrées par l'antibiorésistance et d'émettre des recommandations et solutions. Selon ce rapport, ce sont déjà **700 000** personnes qui meurent chaque année des suites d'infections générées par des agents microbiens résistants à tous les antibiotiques actuels, et **10 millions de vies par an** sont menacées à travers le monde d'ici 2050 (18). L'antibiorésistance représente également un véritable problème économique, puisqu'on estime à 100 mille milliards le manque à gagner de PIB équivalent d'ici 2050 (19).

III.2.3.4 Le concept d'approche « One Health »

Les bactéries résistantes aux antibiotiques peuvent voyager loin et dans les endroits les plus reculés. Elles peuvent se transmettre par les produits carnés, se propager par l'épandage de fumier contaminé ou par l'eau utilisée pour les cultures, voyager avec les masses d'air, ou croître dans les organismes de personnes contaminées.

L'antibiorésistance a dépassé le stade de rareté et de présence quasi exclusive dans les hôpitaux. Le monde entier est concerné.

Le concept d'approche « **One Health** » vise à considérer ces problématiques dans leur ensemble(15).

L'approche « One Health » considère aujourd'hui que la santé humaine, la santé animale et la santé des écosystèmes sont interconnectées et forment un tout. Ces trois santés sont impactées par la perte d'efficacité des antibiotiques vis-à-vis de bactéries pathogènes. L'antibiorésistance est un phénomène naturel amplifié par l'administration abusive ou inopportune, tant en médecine humaine que vétérinaire, d'antibiotiques, et potentiellement aussi par la circulation de bactéries antibiotiques via l'environnement. C'est pourquoi la lutte contre l'antibiorésistance est un défi à relever sous une approche « One health, une seule santé ».



Figure 12 - L'approche "One Health" (15).

IV. Antibiorésistance et chirurgie dentaire : règles du bon usage des antibiotiques en odontostomatologie

IV.1 L'usage des antibiotiques en odontologie de nos jours

IV.1.1 Antibiotiques et odontologie : de nombreux mésusages

De multiples études rapportent de nombreux mésusages et recours inutiles aux antibiotiques de la part des chirurgiens-dentistes (20,21).

En réalisant une prescription antibiotiques non indiquée, les praticiens mettent en danger l'efficacité et la pérennité de ces molécules nous permettant d'effectuer de nombreux actes qui ne pourraient pas l'être en l'absence de couverture antibiotique.

Dans ce contexte actuel de menace d'une ère post-antibiotiques il est urgent pour chaque praticien de **s'informer** quant aux risques découlant d'une prescription antibiotique inutile et de respecter les dernières recommandations de l'ANSM.



The infographic features a white tooth icon on a blue background with five white stars above it. To the right, a list of five key actions is presented, each preceded by a red checkmark icon.

- ✓ Appliquez-vous toujours les protocoles de lutte contre les infections et de prévention?
- ✓ Ne prescrivez-vous des antibiotiques que lorsqu'ils sont nécessaires, conformément aux directives en vigueur?
- ✓ Quand vous prescrivez des antibiotiques, parlez-vous aux patients de la façon correcte de prendre les antibiotiques, des résistances et des dangers d'un usage abusif?
- ✓ Demandez-vous à votre patient s'il prend actuellement ou a déjà pris des antibiotiques?
- ✓ Parlez-vous aux patients de la prévention des infections (par exemple de l'hygiène buccale)?

Figure 13 - Chaque chirurgien-dentiste doit prendre conscience de l'action individuelle que chacun doit mener dans cette lutte contre l'antibiorésistance (22).

IV.1.2 Prévention des infections : le rôle du chirurgien-dentiste

Le chirurgien-dentiste possède un rôle important dans la **prévention** des maladies infectieuses.

Il doit s'assurer de la stérilisation de ses instruments et de l'asepsie de son matériel.

Le lavage des mains avant tout acte doit être systématique et soigné, le changement de gants et de masque ainsi qu'un nettoyage adéquat du fauteuil entre chaque patient doivent être faits pour limiter les risques d'infections croisées.

L'hygiène orale revêt un caractère fondamental dans la prévention des infections en médecine bucco-dentaire. Les patients doivent recevoir une information adaptée en ce sens.

En effet, la bactériémie résultant de mauvaises habitudes quotidiennes ou d'un manque d'hygiène buccale des patients sont plus dangereuses que des soins dentaires isolés effectués dans des conditions rigoureuses d'asepsie (20).

IV.1.3 Odontologie et prescription antibiotique

En chirurgie dentaire, en l'absence de signes d'altération de l'état général du patient, le recours à la prescription antibiotique est **rare**, et concerne le plus souvent une population cible.

L'action non médicamenteuse est à privilégier lorsqu'elle est possible, tel que le drainage d'un abcès par incision ou par un parage canalaire par exemple.

Quant aux prescriptions antibiotiques à visée prophylactiques, elle doivent être justifiées et rentrer dans le cadres des dernières recommandations de l'ANSM.

IV.1.3.1 Avoir recours aux molécules adaptées

Les prescriptions doivent respecter les molécules de **première intention**.

Il s'agit de l'amoxicilline, de l'azithromycine, de la clarithromycine, de la spiramycine, de la clindamycine et du métronidazole en fonction de la pathologie identifiée (7).

Les associations de plusieurs antibiotiques ne sont à utiliser qu'en cas d'échec du traitement antibiotique de première intention afin de protéger l'efficacité des antibiotiques dits de « dernier recours ». En effet, l'association de deux molécules est réservée à l'antibiothérapie de seconde intention, en l'absence d'évolution favorable après 48-72 h de traitement.

De plus, l'association amoxicilline-acide clavulanique (Augmentin®) a été reconnue comme étant particulièrement génératrice de résistances par l'Institut de Veille Sanitaire et l'Agence Nationale de sécurité du Médicament et des produits de Santé (23,24) : en cas de nécessité d'un traitement de deuxième intention il est recommandé de lui préférer une autre association.

Pour rappel, son usage en première intention dans notre pratique se limite uniquement au traitement de la sinusite maxillaire aiguë d'origine dentaire.

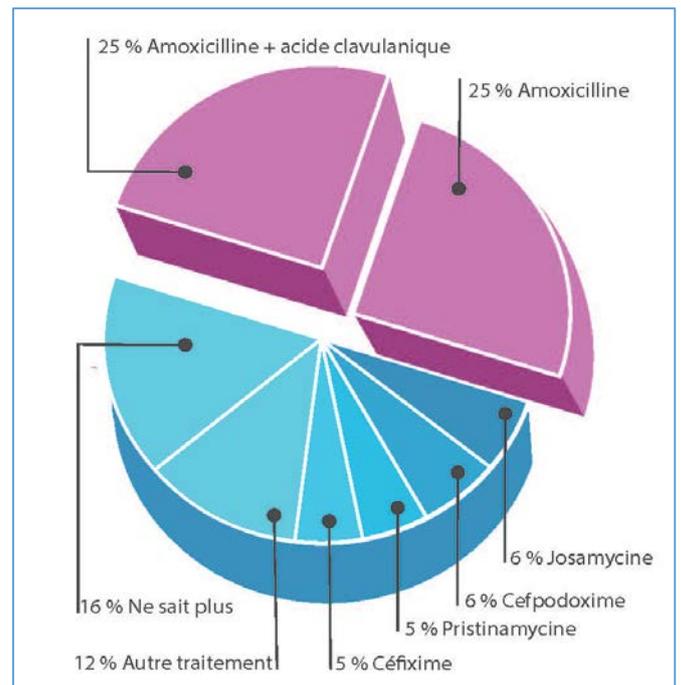
IV.1.3.2 Prévenir le patient de l'éventuelle survenue d'effets indésirables et de la conduite à tenir

Les antibiotiques sont des médicaments provoquant régulièrement des effets indésirables, notamment chez les personnes les plus fragiles. Les bêta-lactamines sont à l'origine de **50%** des effets indésirables rapportés aux centres de pharmacovigilance (23).

Plus de la moitié de ces effets indésirables concernent des diarrhées et maux de ventre, mais aussi des mycoses buccales et vaginales.

Figure 14 – Les bêta-lactamines sont à l'origine de 50% des effets indésirables liés à un traitement antibiotique (25).

Selon une étude IPSOS réalisée en 2015 portant sur les effets indésirables suivant une prise antibiotique, **27%** des patients interrogés ayant eu un traitement antibiotique lors des 6 derniers mois ont eu des effets indésirables. Parmi eux, **57%** ont déclaré avoir contacté un professionnel de santé pour savoir la conduite à adopter, et **18%** des patients déclarent avoir modifié ou arrêté leur traitement antibiotique suite à la survenue d'effets indésirables (25).



Cette forte proportion d'effets indésirables produits par les antibiotiques que nous prescrivons doit nous alerter sur notre devoir d'informer les patients de la possible survenue d'effets indésirables, et de l'absolue nécessité de poursuivre le traitement antibiotique jusqu'à son terme.

IV.2 Antibiotiques et endodontie

Il a été démontré une sur-utilisation des antibiotiques en endodontie (26–28).

Il est primordial d’informer et de changer les habitudes des praticiens dans ce domaine.

La plupart des infections endodontiques sont résolubles par **traitement local** : drainage par incision ou parage canalaire, traitement endodontique, ou extraction.

Les traitements antibiotiques adjuvants ne sont que très rarement indiqués en endodontie, et une prescription antibiotique éventuelle ne peut en aucun cas remplacer l’acte local nécessaire.

En cas de pulpite irréversible la pulpe n’est pas contaminée et la prescription de pénicilline doit être proscrite, elle n’a pas d’effet antalgique et constitue alors une prise d’antibiotiques inutile favorisant l’apparition de résistances (29).

Il en va de même pour les douleurs post-opératoires après un soin endodontique : la prise d’amoxicilline avant ou après le soin est injustifiée et inutile, elle ne diminue pas la fréquence des épisodes douloureux post-opératoires en endodontie (30).

Bien que fréquemment utilisés dans le faux espoir de diminuer les douleurs post-opératoires en endodontie ou les symptômes d’une pulpite irréversible, les antibiotiques ne doivent pas être prescrits en ce sens lorsque leur inefficacité dans ces situations a été scientifiquement prouvée.

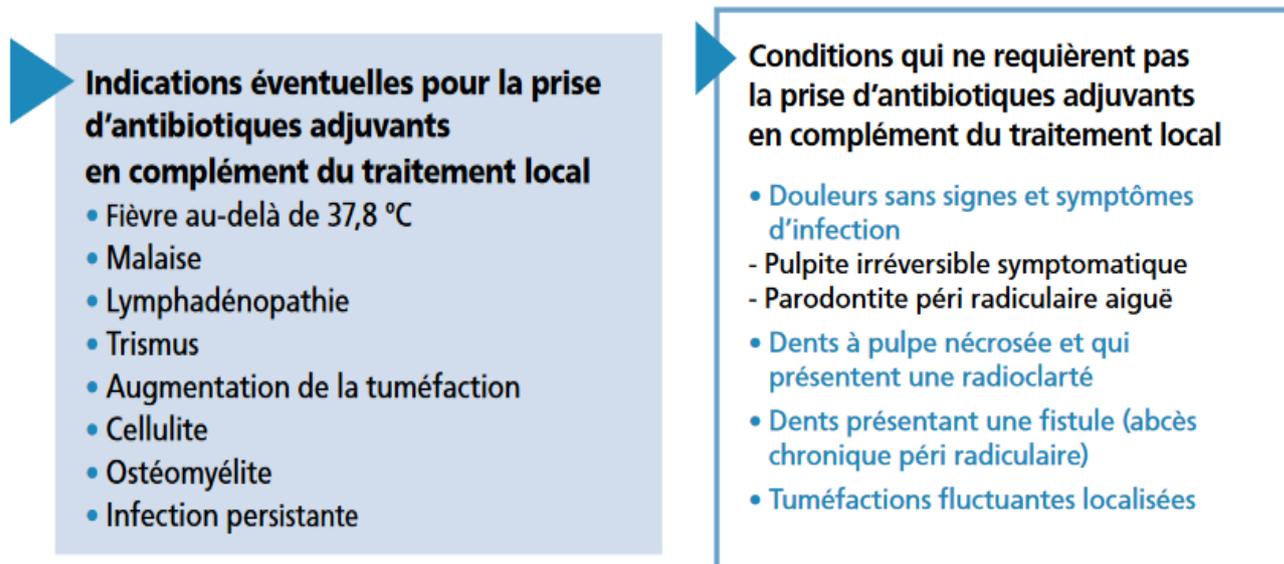


Figure 15 - Indications justifiées et injustifiées de la prise d’antibiotiques adjuvants en endodontie (31).

IV.3 Antibiotiques et chirurgie orale

Le recours aux antibiotiques en chirurgie orale est beaucoup plus courant qu'il ne le devrait, en particulier concernant l'antibioprophylaxie (20,32).

Il est important que les chirurgiens-dentistes et stomatologues prennent connaissance des dernières recommandations de l'ANSM, et considèrent différemment l'utilisation d'antibiotiques à visée prophylactique chez la population générale en l'absence d'indication (20).

Le seul fait d'effectuer un dégagement osseux (avulsion avec alvéolectomie, élongation coronaire), une avulsion avec séparation de racine, ou bien la pose ou le dégagement d'un implant intra-osseux ne justifie pas la mise en place d'une antibioprophylaxie ni d'une antibiothérapie de couverture (7).

Ces recommandations ont été établies sur la base des résultats de nombreuses études scientifiques.

Pour exemple, dans le cadre de la pose d'implants en chirurgie orale chez la population générale, les différences en terme d'infections post-opératoires et succès d'ostéointégration de l'implant ne sont pas significatives entre un groupe étant sous couverture antibiotique avant le soin et un groupe ayant reçu un placebo (33–35).

Or de nombreux praticiens ont recours à une prescription systématique d'antibioprophylaxie lors de ces interventions. Chacune de ces prescriptions injustifiées constitue un danger de sélection de souches bactériennes antibiorésistantes, et mettent en danger notre arsenal thérapeutique.

Il convient pour chaque praticien de prendre conscience de l'action **individuelle** que chacun doit mener dans cette lutte, et de mettre un terme à ces prescriptions de complaisance.

De plus, si l'antibioprophylaxie est actuellement recommandée avant l'avulsion d'une dent de sagesse mandibulaire incluse, de récentes études montrent que les infections post-opératoires ne sont pas plus fréquentes chez les groupes ayant reçu une dose antibiotique avant le soin, ayant reçu un placebo, ou n'ayant rien reçu (36–38).

| Actes bucco-dentaires invasifs en chirurgie orale et implantaire | Population générale |
|---|----------------------------|
| Avulsion dentaire | |
| Dent sur arcade, alvéolectomie, séparation de racines | - |
| Amputation radiculaire | - |
| Dent de sagesse mandibulaire incluse | R |
| Dent incluse (hors dent de sagesse mandibulaire), dent en désinclusion, germectomie | R |
| Chirurgie préorthodontique des dents incluses ou enclavées | R |
| Autotransplantation | R |
| Chirurgie des tissus mous | |
| Exérèse des tumeurs et pseudo-tumeurs bénignes de la muqueuse buccale | - |
| Freinectomie | - |
| Biopsie des glandes salivaires accessoires | - |
| Chirurgie préimplantaire | |
| Élévation du plancher sinusien avec ou sans matériau de comblement | R |
| Grefte osseuse en onlay | R |
| Membrane de régénération osseuse ou matériau de comblement | R |
| Chirurgie implantaire | |
| Pose de l'implant | - |
| Dégagement de l'implant | - |
| Chirurgie des péri-implantites | |
| Lambeau d'accès, comblement, greffe osseuse, membrane | - |

Tableau 4 - Recommandations concernant l'antibioprophylaxie chez la population générale en chirurgie orale, d'après le rapport de l'ANSM de 2011.

- : prescription non recommandée.

R : prescription recommandée.

IV.4 Antibiotiques et parodontologie

En cas de parodontopathie, un contrôle de plaque efficace ainsi que la suppression des facteurs de risques tels que le tabac, l'alcool, ou encore la stabilisation d'un diabète non équilibré permettent un assainissement de la cavité buccale. Un antiseptique peut aussi être utilisé afin de diminuer la charge bactérienne buccale (39).

Le recours à des antibiotiques adjuvants en parodontologie chez la population générale est **rare**. Un enseignement des mesures d'hygiène bucco-dentaires à respecter, la réalisation d'une thérapeutique mécanique par détartrage/surfaçage afin de désorganiser le biofilm bactérien, puis un suivi régulier en phase de maintenance permettent la plupart du temps d'obtenir un succès clinique (40).

Ainsi en présence d'une parodontite *modérée* la prescription d'antibiotiques n'est pas recommandée, le rapport bénéfice/risque n'étant pas favorable face au risque d'émergence de souches antibiorésistantes (41).

Cependant, en cas de parodontite *réfractaire* au traitement, de parodontite *agressive* ou bien de parodontopathie *ulcéro-nécrotique* avec altération de l'état général, la prescription d'antibiotiques en complément du traitement mécanique peut être indiquée (40). En cas de parodontite agressive ou de parodontite réfractaire il peut être judicieux d'adresser le patient à un confrère spécialisé qui sera plus à même de juger des antibiotiques appropriés.

En effet, de nombreuses études ont rapporté que les espèces bactériennes pathogènes responsables de parodontites telles que *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, ou encore *Prevotella intermedia*, sont aléatoirement résistantes aux différents antibiotiques utilisés communément en parodontologie (metronidazole, amoxicilline, association amoxicilline/acide clavulanique, clindamycine, doxycycline) (42,43). L'utilisation arbitraire d'antibiotiques sur des souches bactériennes résistantes favorise la prolifération de ces bactéries. Plus les antibiotiques sont utilisés plus on observe une résistance des souches bactériennes pathogènes responsables de la maladie parodontale et du microbiome oral (44,45).

Il est donc conseillé d'effectuer une **analyse bactériologique** (test ADN-PCR) au préalable pour identifier d'éventuelles souches bactériennes résistantes et recourir à des antibiotiques agissant sur des souches sensibles (46,47).

V. Moyens de lutte contre l'antibiorésistance

V.1 Utilisation raisonnée des antibiotiques en médecine humaine

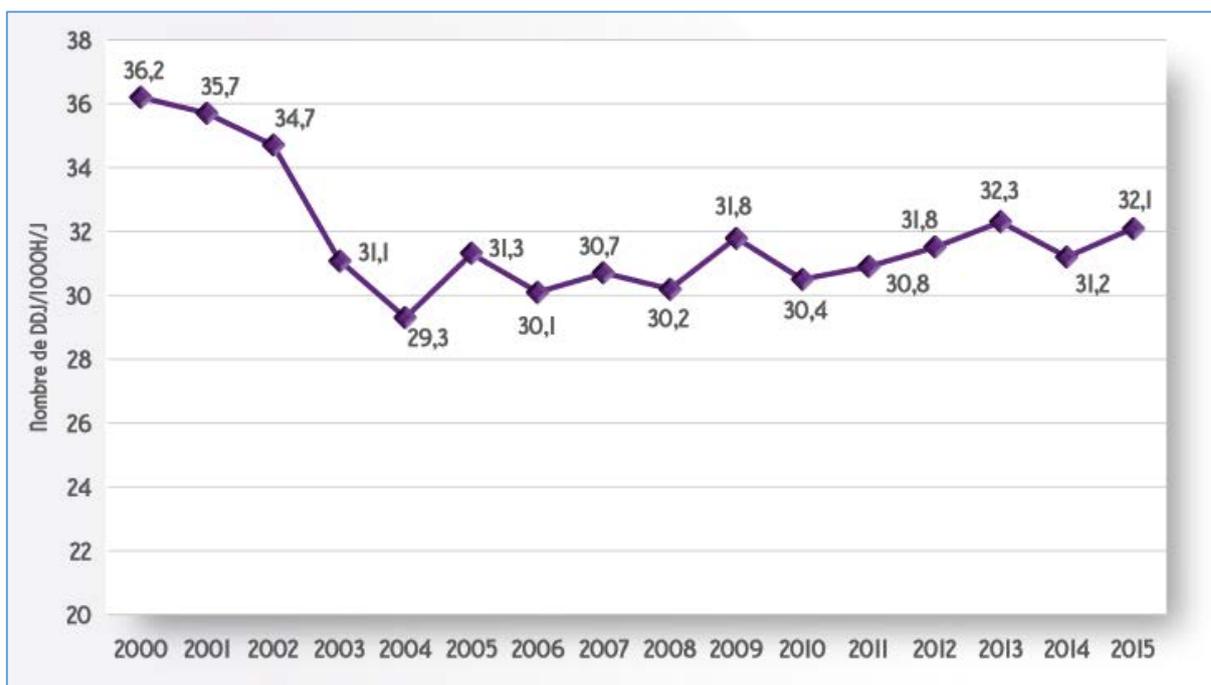


Figure 16 - Graphique illustrant l'évolution de la consommation d'antibiotiques en France.

DDJ/1000H/J : Doses Définies Journalières pour 1000 Habitants et par jour (48).

Débutée en 2001, la campagne de santé publique « Les antibiotiques c'est pas automatique » a eu un impact très favorable sur la consommation d'antibiotiques en France, puisque celle-ci a diminué de **11,4%** entre 2000 et 2015 (48).

Les campagnes de santé publique sont donc utiles auprès de la population en révélant aux patients que l'utilisation de ces médicaments doit être justifiée afin de ne pas perdre leur efficacité.

Cette prise de conscience facilite la **compréhension** du médecin ou du chirurgien dentiste lors de la non-prescription d'antibiotiques.

Les praticiens sont en première ligne face à ce danger de résistance bactérienne.

Il ont tout d'abord un rôle de **prévention** des infections, en appliquant et conseillant des règles d'hygiène élémentaires quant à la transmission microbienne via des gestes simples, comme se laver les mains régulièrement ou tousser en se couvrant la bouche.

Ils doivent ensuite **s'informer** des recommandations quant aux risques des prescriptions antibiotiques inutiles provoquant l'émergence de souches bactériennes résistantes aux antibiotiques, et avoir recours à des outils tels que l'antibiogramme lorsque le traitement antibiotique probabiliste échoue, ou bien le Test de Diagnostic Direct lors du diagnostic d'une angine leur permettant de confirmer en 10 minutes l'origine bactérienne à Streptocoque A pour effectuer une prescription justifiée.

Il leur incombe enfin de savoir rester ferme face à l'insistance de certains patients exigeant une prescription d'antibiotiques pensant que cela va faire disparaître plus rapidement leurs symptômes.

Ce travail d'**éducation** des patients demandeurs d'antibiotiques demande une forte implication mais est essentiel dans la prise de conscience individuelle et collective de la menace qui pèse sur ces médicaments.

Enfin lorsqu'un traitement antibiotique est nécessaire et prescrit, il faut expliquer au patient l'importance de respecter leur bonne utilisation. Il faut respecter les heures de prise, la posologie, ainsi que la durée du traitement, en leur expliquant qu'écourter un traitement antibiotique favorise l'apparition de souches bactériennes résistantes.



- 1 Prévenir les infections en appliquant les mesures adéquates d'hygiène des mains et en veillant à la propreté des instruments et du cadre dans lequel les soins sont dispensés
- 2 Vérifier que les **vaccinations** des patients sont à jour
- 3 Si un patient semble requérir une antibiothérapie, effectuer si possible un **test de confirmation** et identifier l'antibiotique adapté
- 4 Ne prescrire et délivrer des antibiotiques que lorsqu'ils sont **réellement nécessaires**
- 5 Prescrire et délivrer le **bon antibiotique, à la dose convenable, pour une durée appropriée**

Figure 17 - Mesures concernant les médecins pour lutter contre l'antibiorésistance (22).

V.2 Agro-alimentaire et médecine vétérinaire : 50% de la consommation mondiale d'antibiotiques

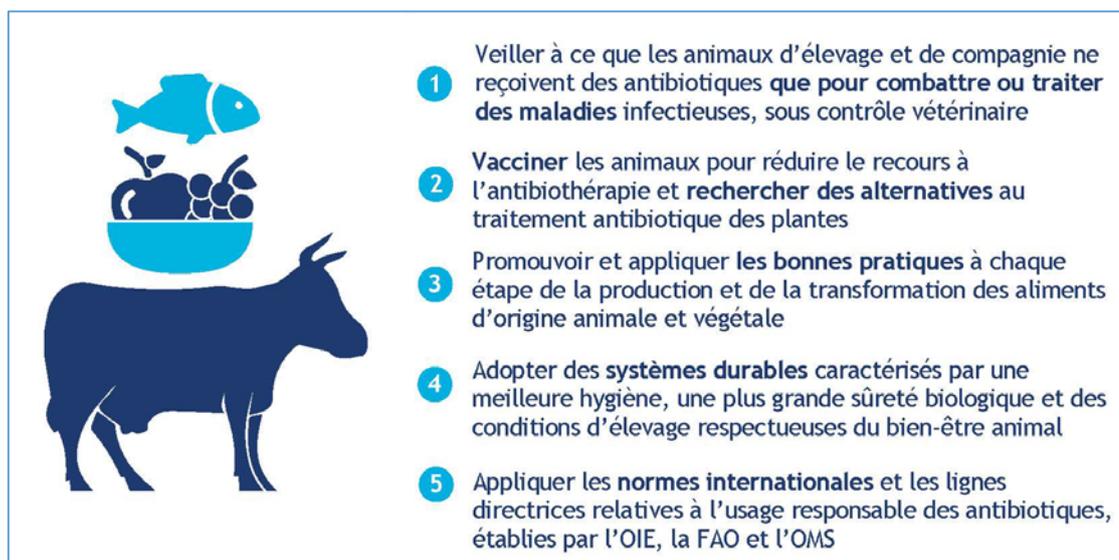


Figure 18 - Mesures concernant le secteur agro-alimentaire pour lutter contre l'antibiorésistance (22).

V.2.1 Utilisation des antibiotiques chez les animaux

V.2.1.1 Usage non thérapeutique chez les animaux d'élevage

Un antibiotique utilisé comme additif alimentaire, c'est-à-dire administré à faible dose dans l'alimentation animale, peut avoir un effet préventif sur certaines infections bactériennes mais aussi modifier la composition de la microflore intestinale entraînant alors une meilleure assimilation des aliments par les animaux et une stimulation de leur croissance (14).

Depuis 2006, l'Union Européenne a formellement **interdit** l'utilisation d'additifs antibiotiques dans les élevages pour stimuler la croissance des animaux (49).

Ce n'est toujours pas le cas en Amérique notamment, où leur administration est massive et le recours à des antibiotiques de dernière génération est courant.

V.2.1.2 Usage thérapeutique préventif chez les animaux d'élevage

Lorsque les mesures sanitaires se sont montrées insuffisantes et lorsqu'il existe un risque d'infection élevé, les antibiotiques sont utilisés de manière préventive pour éviter l'atteinte des animaux.

C'est pourquoi il est primordial qu'une prise de conscience et qu'un effort soit fourni de la part des éleveurs pour changer leurs habitudes et garantir un environnement plus **sain** (propreté des bâtiments, aération, alimentation équilibrée, ...) à leur animaux afin de réduire leur consommation d'antibiotiques (50).

V.2.1.3 Usage thérapeutique curatif chez les animaux d'élevage

Lorsqu'un animal est atteint il se doit d'être soigné : seuls des animaux sains peuvent fournir des denrées alimentaires sans risque pour la santé du consommateur et par ailleurs l'éthique impose de prendre en charge un animal malade.

Etant élevés en groupe lorsqu'un animal est malade les animaux du fait de leur proximité ne sont pas traités individuellement mais sur la **population** entière pour éviter toute propagation de la maladie.

L'administration d'antibiotiques se fait sous contrôle vétérinaire et sur prescription.

V.2.1.4 Usage thérapeutique chez les animaux domestiques

Chez les animaux domestiques des mesures préventives doivent aussi être appliquées, telles que le nettoyage des animaux lorsqu'ils sont sales, la désinfection de leurs plaies, le nettoyage de leur oreilles, de leur bouche, et de s'assurer de la propreté des lieux de repos de l'animal.

En cas de traitement antibiotique prescrit par un vétérinaire, il faut respecter les doses prescrites, s'assurer de la prise correcte de l'animal et ne pas interrompre le traitement avant son terme (51).

V.2.2 En quoi l'utilisation massive d'antibiotique chez l'animal est-elle dangereuse pour l'Homme ?

D'après l'OMS, au moins **50 %** des antibiotiques produits dans le monde sont destinés aux animaux.

"Cette pratique favorise l'émergence de bactéries résistantes aux antibiotiques qui peuvent se propager parmi les humains par la consommation de nourriture contaminée, par des contacts directs avec les animaux ou par la dissémination de ces pathogènes dans l'environnement", rappelle le docteur Awa Aidara-Kane, coordinatrice du groupe de surveillance de résistance antimicrobienne à l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

Aux Etats-Unis, où le recours à une utilisation massive des antibiotiques de **derniers recours** a lieu dans les élevages, une étude a comparé les échantillons obtenus à la suite de prélèvements nasaux dans deux groupes de travailleurs dans des élevages : des employés travaillant dans les exploitations industrielles de grande ampleur gardant les animaux confinés traités aux antibiotiques, et des travailleurs travaillant dans des exploitations où le bétail était laissé à l'air libre et sans exposition aux antibiotiques.

Si les résultats ont mis en évidence la même proportion de Staphylocoques dorés dans ces deux groupes, la présence de souches de Staphylocoques dorés **multirésistantes** n'a été relevée que dans le premier groupe (52).

Ces souches bactériennes étant particulièrement virulentes pour l'Homme, il est nécessaire que la Food and Drug Administration (FDA) prenne les mesures nécessaires pour agir contre ce problème de santé publique.

V.2.3 Présentation du plan Ecoantibio

V.2.3.1 Les objectifs du plan Ecoantibio

Le plan Ecoantibio 2012-2016 est un plan national de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire qui a été piloté par le ministère de l'Agriculture, de l'Agroalimentaire et de la Forêt (53).

Il concernait toutes les filières animales, y compris les animaux de compagnie, et a mobilisé de nombreux acteurs : les éleveurs des différentes filières, les vétérinaires et les pharmaciens, les scientifiques et les évaluateurs du risque (Anses), l'industrie pharmaceutique, les pouvoirs publics, et tout public propriétaire d'animaux.

Il comportait deux objectifs :

1. Une réduction de **25%** de l'usage des antibiotiques en médecine vétérinaire en 5 ans.
2. Un effort particulier de réduction des **antibiotiques d'importance critique** en médecine vétérinaire, notamment les fluoroquinolones et les céphalosporines de 3e et 4e génération.



Figure 19 - Le plan Ecoantibio s'articule autour de 5 axes stratégiques (54).

V.2.3.2 Les résultats du plan Ecoantibio

Avant même la fin du plan Ecoantibio les résultats furent extrêmement positifs.

En effet, entre 2012 et 2015 l'exposition des animaux aux antibiotiques, toutes espèces animales et toutes familles d'antibiotiques confondues, a diminué de **20,1%** par rapport à 2011 (55).

Une baisse de l'exposition a été observée pour toutes les espèces animales par rapport à l'année 2011 (bovins - 9,5%, porcs - 24,1%, volailles - 22,1%, lapins - 17,8%, chats et chiens - 9,5%).

De plus, une baisse de l'exposition aux antibiotiques critiques, les céphalosporines de dernières générations et les fluoroquinolones, de plus de **20%** a été notée sur les deux dernières années.

Les résultats pour l'année 2016, dernière année du plan Ecoantibio, seront connus au second semestre 2017.

V.2.3.3 Le plan Ecoantibio²

Le plan Ecoantibio² s'inscrit dans la dynamique du premier plan Ecoantibio.

L'objectif est toujours de réduire les risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire en maintenant dans la durée la tendance à la baisse de l'exposition des animaux aux antibiotiques pour la période 2017-2021 (56).

Il vise à évaluer les impacts du premier plan, en valoriser les résultats, et **poursuivre** la dynamique en consolidant les acquis et en poursuivant les actions précédemment engagées.



Figure 20 - Le plan Ecoantibio² s'articule autour de 4 axes stratégiques.

V.3 Relancer la recherche industrielle pharmaceutique

« Pendant de nombreuses années, la découverte et la commercialisation de nouveaux antibiotiques ont permis de répondre aux impasses thérapeutiques générées par le développement des mécanismes de résistance », pointait en 2012, le Centre d'analyse stratégique (CAS) dans une note sur la question du développement alarmant de l'antibiorésistance.

« Aujourd'hui cependant, les nouveaux antibiotiques mis sur le marché sont rares, du fait notamment de la baisse d'investissement des leaders pharmaceutiques dans ce domaine ».

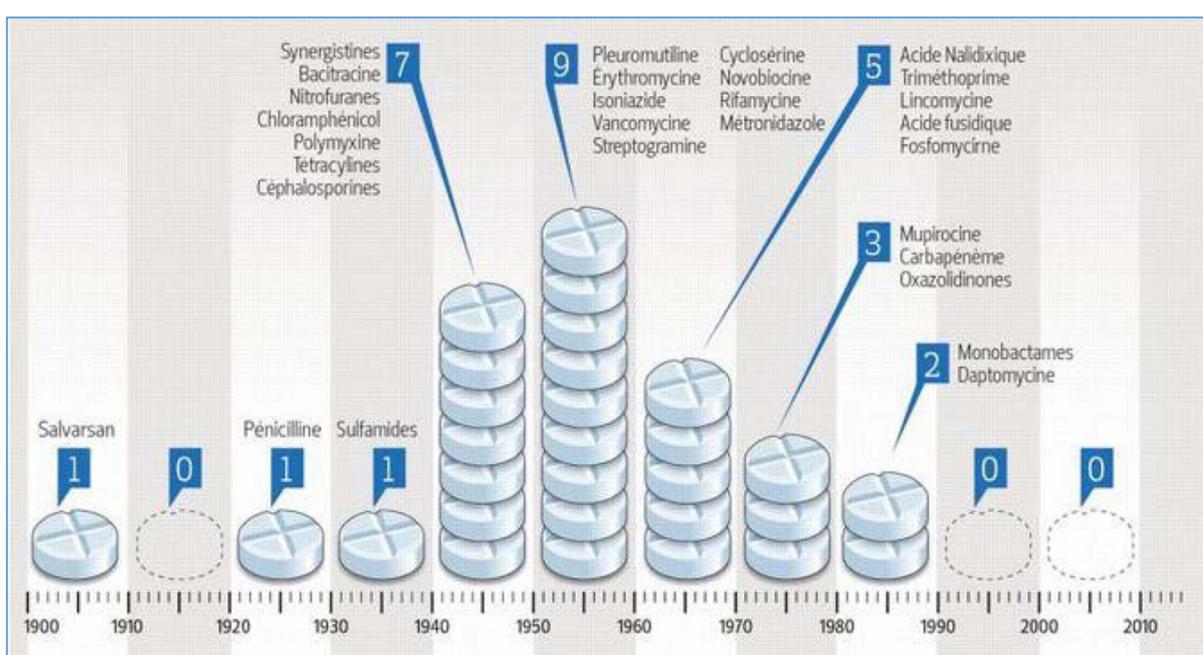


Figure 21 - Répartition par décennies des découvertes de classes d'antibiotiques (57).

La dernière classe d'antibiotiques découverte date de **1987** (58). Actuellement, les rares nouveaux antibiotiques développés sont des dérivés d'antibiotiques existants. Or si une bactérie devient résistante à un antibiotique, il y a de grandes chances pour qu'elle soit résistante à tous les antibiotiques appartenant à la même classe (59). C'est la raison pour laquelle cet énorme retard est préoccupant.

L'absence de découverte de nouvelles classes d'antibiotiques ces dernières décennies s'explique par un **désengagement** des leaders pharmaceutiques dans ce domaine.

En effet, si la demande est essentielle, elle représente un marché moins profitable aux laboratoires pharmaceutiques que ceux représentés par d'autres molécules.

Pour une industrie habituée aux forts rendements les antibiotiques ne représentent pas une source de profit intéressante du fait de leur utilisation ponctuelle. Leur prise s'effectue en général sur 7 jours, ce qui représente une très courte période comparé à des traitements pour des pathologies chroniques telles que le diabète, la maladie d'Alzheimer ou de Parkinson.

De plus les recommandations tendent à une limitation de la durée de prise des traitements antibiotiques pour limiter le phénomène d'antibiorésistance.

Enfin, les classes d'antibiotiques qu'il est nécessaire de trouver afin de parer à des impasses thérapeutiques seraient par définition utilisées en dernier recours et seraient donc beaucoup moins prescrites et moins rentables, diminuant la taille du marché pour les industriels.

Outre l'aspect financier, la complexité des essais cliniques afin d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché représente aussi un frein à la recherche de nouvelles molécules.

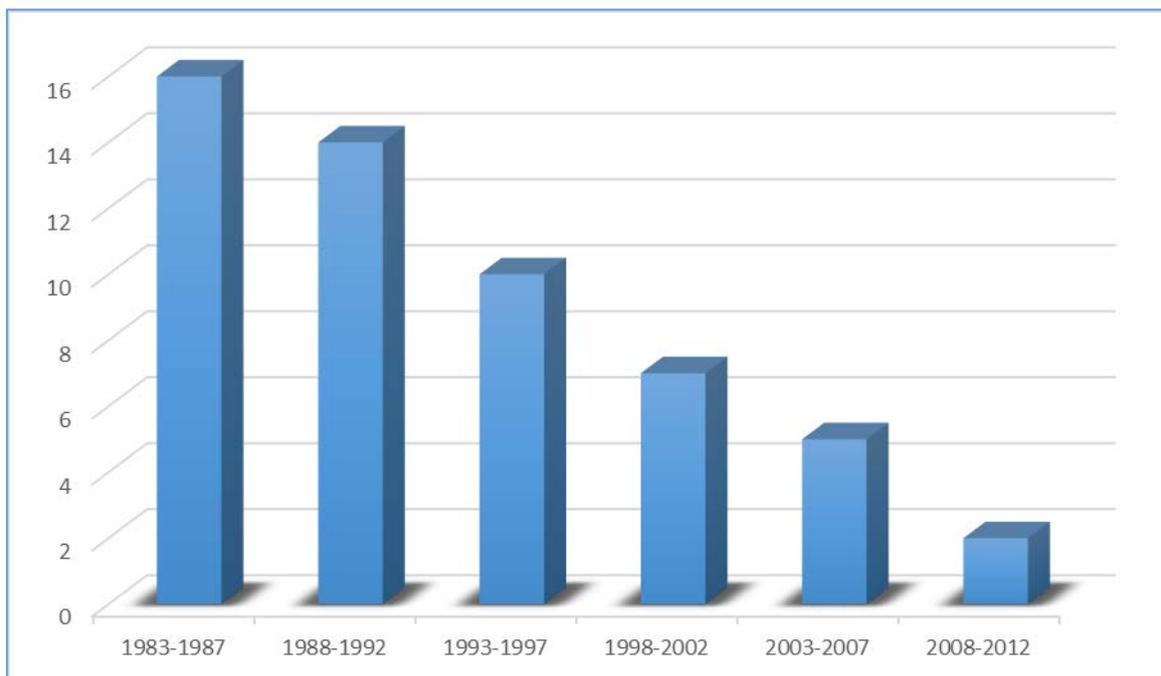


Figure 22 - Nombre de nouveaux antibiotiques approuvés par la Food and Drug Administration (FDA, agence du médicament américaine) par périodes de cinq ans, d'après les chiffres fournis par l'Infectious Diseases Society of America.

Cependant une découverte faite il y a quelques années est porteuse de grands espoirs : le Teixobactin serait un antibiotique appartenant à une nouvelle classe, soit la première découverte depuis plus de 20 ans. Isolé à partir de composés produits par des bactéries présentes dans le sol, cet antibiotique est aujourd'hui soumis à des phases cliniques et pourrait être disponible pour l'Homme à l'horizon 2020 (60,61).

En mai 2012, la Commission européenne lançait le programme « **New Drugs 4 Bad Bugs** » en partenariat avec les industriels de la pharmacie visant à revitaliser la recherche de nouveaux antibiotiques, et à accélérer le développement de médicaments contre les bactéries résistantes prioritaires (62,63).

Les projets soutenus dans le cadre de cette initiative représentent à ce jour une enveloppe de près de 400 millions d'euros.

Ainsi différentes **mesures** ont été prises pour pallier à cette défaillance de marché, des partenariats publics/privés pour le développement de nouveaux antibiotiques ont été créés, les procédures réglementaires ont été accélérées, et plusieurs idées sont actuellement débattues, notamment :

- la mise en place d'une adaptation des conditions de l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché pour les antibiotiques,
- l'application d'une exclusivité commerciale pour les nouvelles molécules répondant à un véritable besoin de santé publique en allongeant la durée du brevet aujourd'hui fixé à 20 ans afin d'assurer un meilleur retour sur investissement.

Le 27 février 2017 l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a, pour la première fois, publié une liste « d'agents pathogènes prioritaires » présentant des résistances aux antibiotiques.

Elle énumère les **12 familles** de bactéries les plus menaçantes pour la santé humaine.

Avec cette liste, l'Organisation des Nations unies souhaite donner un coup d'accélérateur pour d'orienter et promouvoir la recherche-développement de nouveaux antibiotiques, dans le cadre des efforts pour lutter contre la résistance croissante aux antimicrobiens dans le monde (64).

V.4 Agir sur la pollution résultant de la production industrielle des antibiotiques

V.4.1 La pollution industrielle est responsable de l'émergence de souches bactériennes antibiorésistantes

Le recours des laboratoires pharmaceutiques à des sous-traitants chinois et indiens non sujets à des normes de protection environnementale est responsable de l'émergence de souches antibiorésistantes. En effet, ces usines qui rejettent dans l'environnement leurs déchets composés de principes actifs conduisent à un important développement de souches bactériennes antibiorésistantes autour de ces lieux de production (16). Ces gènes antibiorésistants peuvent être acquis par des bactéries pathogènes pouvant infecter l'Homme.

A Hyderabad, haut lieu de la production pharmaceutique en Inde, les zones industrielles proches de la ville telles que Patancheru ont fait l'objet de nombreuses études pointant leur forte pollution environnementale pharmaceutique.

Le lac Kazipally notamment, montre l'incubation de 81 gènes de résistance contre « la plupart des principales classes d'antibiotiques ».

Ce taux est **7 000 fois** plus important que dans un lac suédois, où les chercheurs ont effectué des prélèvements à titre comparatif, et où seuls 8 gènes de résistance ont été identifiés (15).

V.4.2 Un danger sans frontières : l'exemple du gène NDM1

Si l'impact de cette pollution environnementale aux abords des usines en Chine ou en Inde peut nous sembler lointain, il n'en est rien. La propagation des gènes d'antibiorésistance ne connaît pas de frontières.

Découvert en 2008 chez un patient suédois ayant effectué un séjour hospitalier en Inde, le gène de résistance NDM-1 (New Dehli metallo-beta-lactamase 1) code pour la synthèse d'une enzyme rendant inactifs les antibiotiques faisant partie des bêta-lactamines, et notamment des antibiotiques faisant partie des antibiotiques de **dernier recours**, les carbapénèmes, réservés aux bactéries multi-résistantes (65–67).

Il est porté par un plasmide pouvant se transmettre entre bactéries chez des espèces de bactéries à Gram négatif, telles que *Salmonella*, *Klebsiella pneumonia*, ou encore *E. coli*.

Ces bactéries sont responsables de pathologies particulièrement sévères telles que la fièvre typhoïde, la salmonellose, ou des pneumonies.

Or, après acquisition du gène NDM-1, ces bactéries résistantes aux antibiotiques de dernier recours donnent souvent lieu à des infections responsables **d'impasse thérapeutique**, provoquant alors de nombreux décès.

NDM-1 s'est propagé à partir de son réservoir initialement situé en Inde et au Pakistan à des pays tels que la Suède, l'Angleterre, les Etats-Unis, l'Australie, le Japon, le Kenya, ou encore l'Afrique du Sud.

Ce gène est maintenant recensé dans plus de **70 pays** dans le monde, montrant la rapidité de transmission de la résistance bactérienne aux antibiotiques (16,68).

Cet exemple illustre le problème majeur que sont ces foyers de résistance bactérienne aux antibiotiques des pays producteurs d'antibiotiques pour la population mondiale.

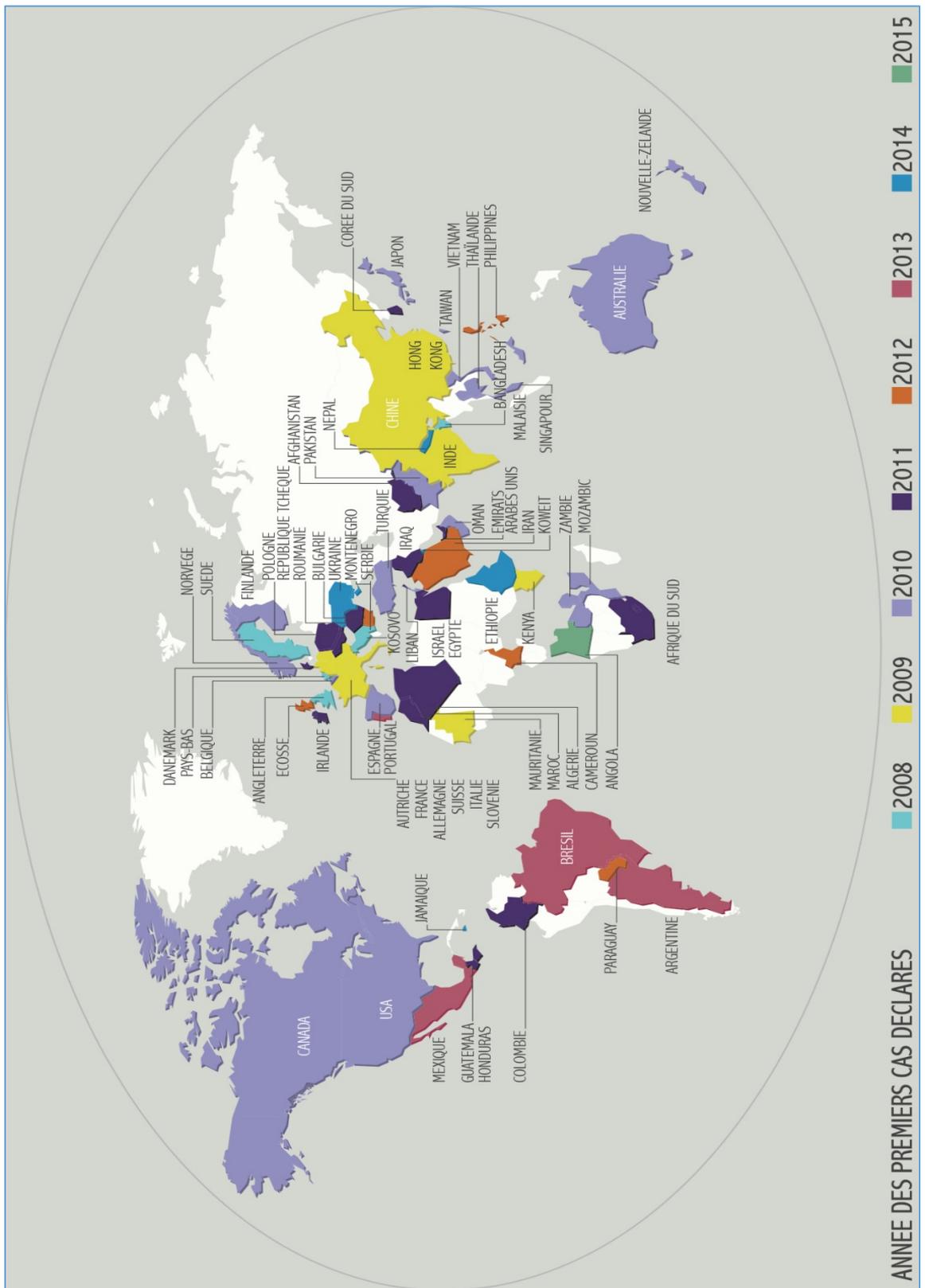


Figure 23 - Carte représentant la propagation du gène de résistance NDM-1 d'après le signalement de cas cliniques rapportés dans la littérature scientifique.

V.4.3 Actions pour lutter contre la pollution industrielle pharmaceutique

Plusieurs mesures doivent être adoptées afin d'endiguer la pollution environnementale aux abords des usines de production d'antibiotiques et limiter l'apparition de souches bactériennes antibiorésistantes :

- Etablir une « liste noire » des entreprises pharmaceutiques s'approvisionnant auprès des usines ne traitant pas leurs déchets,
- Sensibiliser les acteurs de santé publique pour cesser d'acheter et de prescrire des antibiotiques issus de ces usines polluantes,
- Inclure un critère environnemental dans les «bonnes pratiques de laboratoire» (BPL) nécessaires à l'entrée de tout médicament sur les marchés américain et européen,
- Clarifier la chaîne d'approvisionnement des entreprises pharmaceutiques souvent opaque pour pouvoir établir clairement l'origine des médicaments.

V.5 Mener des actions dans les pays en voie de développement

Malgré une veille sanitaire beaucoup moins développée que dans les pays nordiques, les données épidémiologiques disponibles concernant la progression de l'antibiorésistance en Afrique et en Asie sont très inquiétantes.

Les facteurs favorisant la résistance dans les pays en voie de développement sont liés « aux ressources humaines, à l'hygiène, au diagnostic inapproprié avec pour conséquence une sur-utilisation des antibiotiques, aux mauvaises pratiques en matière de prescription d'ordonnance, à la vente non réglementée de médicaments et à l'absence de programme de lutte contre les infections. » (69).

Il est urgent de mettre en place dans ces pays une **surveillance** bactériologique sanitaire, et une **réglementation** stricte concernant la délivrance d'antibiotiques.

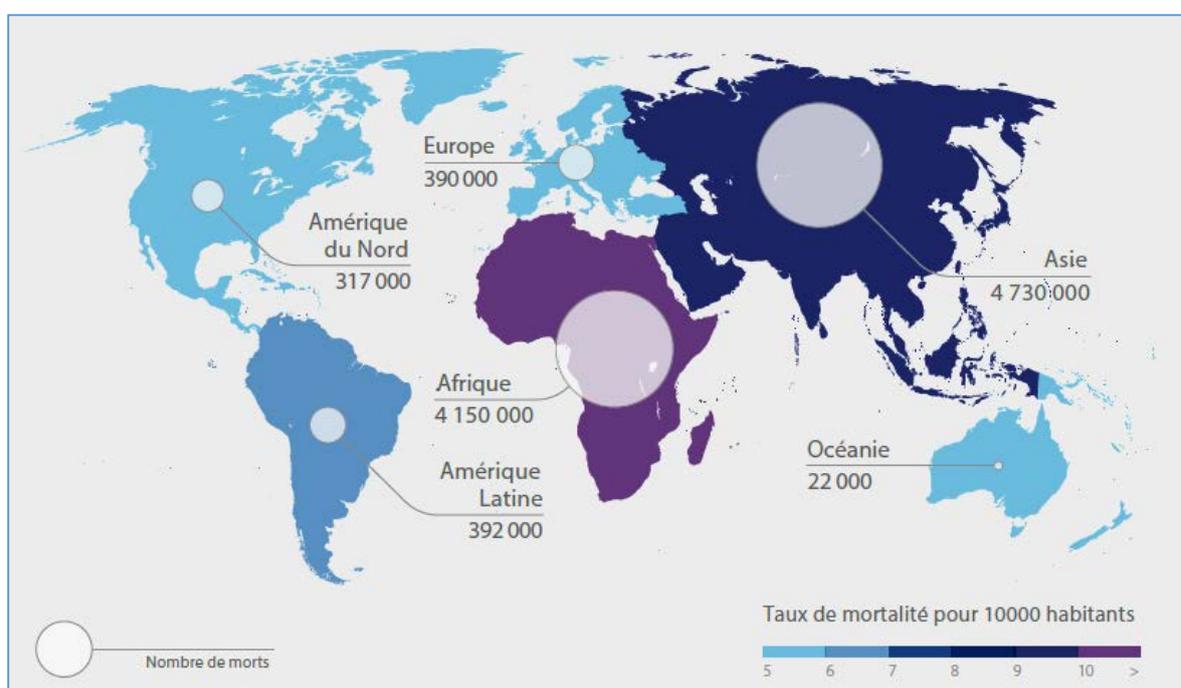


Figure 24 - Prévisions concernant le nombre de décès liés à l'antibiorésistance à l'horizon 2050 : les pays de l'Hémisphère Sud durement touchés (18).

V.5.1 Développer les laboratoires de biologie médicale et les tests biologiques rapides

La rareté des laboratoires de biologie médicale ainsi que des tests biologiques rapides empêchent les soignants de pouvoir discriminer les bactéries responsables et leur éventuelle antibiorésistance.

Il en résulte souvent une prescription d'antibiotiques à large spectre, ainsi que le recours à plusieurs antibiotiques lorsqu'il n'y a pas d'amélioration de l'état de santé du patient.

Ces pratiques augmentent fortement l'apparition de souches bactériennes antibiorésistantes, il est donc primordial de mettre à la disposition des soignants des tests biologiques rapides (69).

V.5.2 Limiter la propagation des maladies infectieuses par des mesures simples

De nombreuses infections pourraient être évitées par un lavage fréquent des mains, se couvrir la bouche lors de toux et d'éternuements, et participer aux campagnes de vaccination.

Il est nécessaire de faire des campagnes auprès de la population pour promouvoir les mesures **d'hygiène élémentaires** permettant ainsi d'éviter la propagation des maladies infectieuses et le recours à des traitements antibiotiques.

V.5.3 Etablir des règles de bonne pratique d'utilisation des antibiotiques

De nombreux pays n'ont pas de politique nationale en matière d'utilisation des antibiotiques, ce qui conduit à une utilisation irrationnelle et inutile de ces produits.

Cette situation conduit à adopter des pratiques inappropriées en matière de prescription d'ordonnance, de choix d'antibiotiques et des erreurs relatives au dosage et à la durée du traitement (70).

Ces mésusages favorisent l'antibiorésistance, il est nécessaire d'établir des **règles de bonnes pratiques** d'utilisation des antibiotiques.

V.5.4 Lutter contre la circulation des antibiotiques contrefaits

Les dernières estimations établies conjointement par l'OMS, l'OCDE et le Pharmaceutical Security Institute révèlent que dans certaines zones de l'Amérique latine, de l'Asie du Sud-est et de l'Afrique sub-saharienne plus de **30%** des médicaments sont des **contrefaçons** (71).

Les produits médicaux de qualité inférieure, faux, faussement étiquetés, falsifiés, contrefaits peuvent nuire aux patients et ne pas traiter les maladies auxquelles ils sont destinés.

Les antibiotiques sont particulièrement problématiques s'ils sont sous-dosés. En effet, si le principe actif n'est pas présent en dose suffisante, non seulement il ne parviendra pas à éradiquer les bactéries pathogènes responsables de l'infection, mais il favorisera aussi l'apparition d'antibiorésistance en ne parvenant pas à les supprimer et en éliminant les bactéries commensales.

Un système mondial de surveillance a été mis en place en 2013 par l'Organisation Mondiale de la Santé pour lutter contre les produits médicaux illégaux.

V.5.5 Lutter contre le libre accès aux antibiotiques

Dans les pays en voie de développement il est facile de se procurer des antibiotiques **sans ordonnance** auprès des pharmacies non agréées, ou bien de marchands ambulants.

La population n'est pas au courant des risques d'un mésusage ou d'une sur-utilisation des antibiotiques, c'est pourquoi il est urgent de lutter contre cette pratique en mettant en place une réglementation stricte, comme par exemple l'obligation par les pharmacies de conserver les ordonnances de médicaments en vue d'éventuels contrôles.

V.5.6 Mettre en place une surveillance sanitaire

Le recueil d'informations sur les résistances bactériennes aux antibiotiques est faible du fait du manque de laboratoires de biologie médicale dans les pays en voie de développement. Pourtant la collecte de ces informations est primordiale afin d'analyser la situation et prévoir des **plans d'action** pour contrer l'antibiorésistance.

V.6 La phagothérapie

V.6.1 Découverte de la phagothérapie

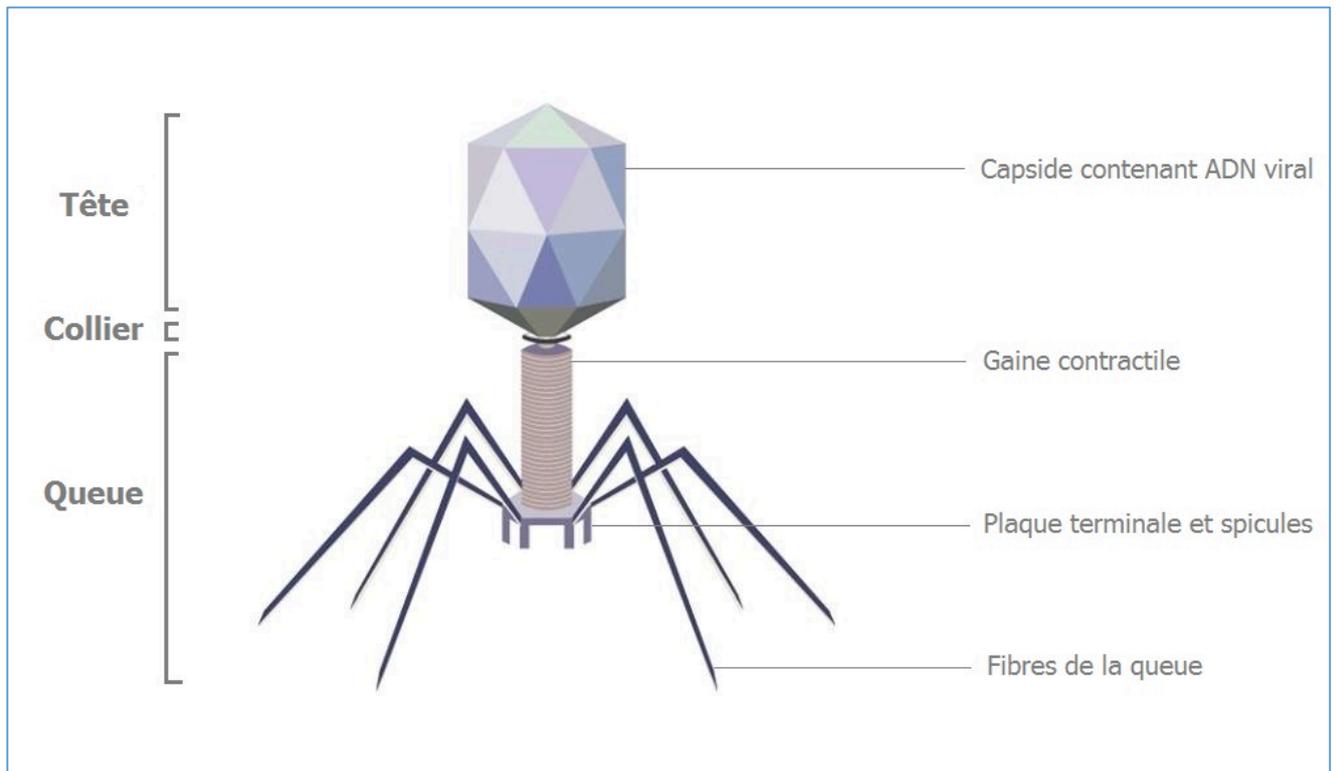


Figure 25- Structure d'un bactériophage (72).

La découverte des bactériophages se fit durant la première guerre mondiale. La paternité de la phagothérapie est disputée entre le bactériologiste Frederick Twort et le microbiologiste Félix d'Hérelle. Elle consiste en l'utilisation de bactériophages, autrement appelés « virus mangeurs de bactéries » (73).

Non pathogènes pour l'homme et naturellement présents dans la nature ainsi que dans le corps humain, les bactériophages sont des **virus** capables de reconnaître spécifiquement des bactéries et de les éliminer. Leur action bactéricide résulte de leur introduction dans la bactérie pour s'y multiplier avant de s'en extraire (74).

Dans les années 1940 la phagothérapie fut rapidement laissée de côté au profit de l'utilisation des antibiotiques, beaucoup plus efficaces. Cependant le bloc de l'union soviétique, du fait d'une accessibilité moindre aux antibiotiques, continua néanmoins ses recherches dans ce domaine.

C'est pourquoi certains pays comme l'Ukraine, la Géorgie, ou encore la Pologne, sont plus avancés que les pays de l'Europe de l'ouest dans ce domaine à ce jour.

Depuis une quinzaine d'années du fait de l'augmentation de la résistance aux antibiotiques on note un regain d'intérêt pour la phagothérapie afin de prévenir et d'éradiquer les infections bactériennes (75).

V.6.2 Mode d'action des bactériophages thérapeutiques

Selon leur cycle biologique, on distingue 2 types de bactériophages : les phages *lytiques* et les phages *tempérés*.

- *Les phages tempérés* sont dotés de la propriété d'intégrer leur génome au chromosome bactérien.

Ce phénomène est appelé transduction. Les phages peuvent ainsi conférer de nouvelles propriétés à la bactérie, bénéfiques ou non (comme des gènes de virulence par exemple).

Ils sont utilisés par les laboratoires de biologie moléculaire mais n'ont pas d'usage thérapeutique.

- *Les phages lytiques*, comme leur nom l'indique, détruisent la bactérie.

Ils sont composés d'une tête, d'un collier et d'une queue.

Leur tête est formée par une capsidie contenant l'ADN viral, et leur queue comporte un système d'arrimage à la bactérie, ainsi qu'un système d'injection du matériel génétique.

Ces bactériophages sont spécifiques de leur hôte qu'ils reconnaissent grâce à des récepteurs.

Lorsqu'ils sont fixés à la paroi de la bactérie, ils propulsent via le manchon contractile de leur queue leur matériel génétique à l'intérieur de la cellule. La machinerie bactérienne va ensuite être détournée afin de répliquer l'ADN viral et se multiplier. Une fois les nouveaux virus synthétisés au terme du cycle lytique, il y a éclatement de la bactérie et libération des dizaines de nouveaux virus identiques au bactériophage original prêts à s'attaquer à d'autres bactéries de la même espèce (73). Ces phages lytiques sont utilisés à des fins **thérapeutiques** pour lutter contre les infections bactériennes.

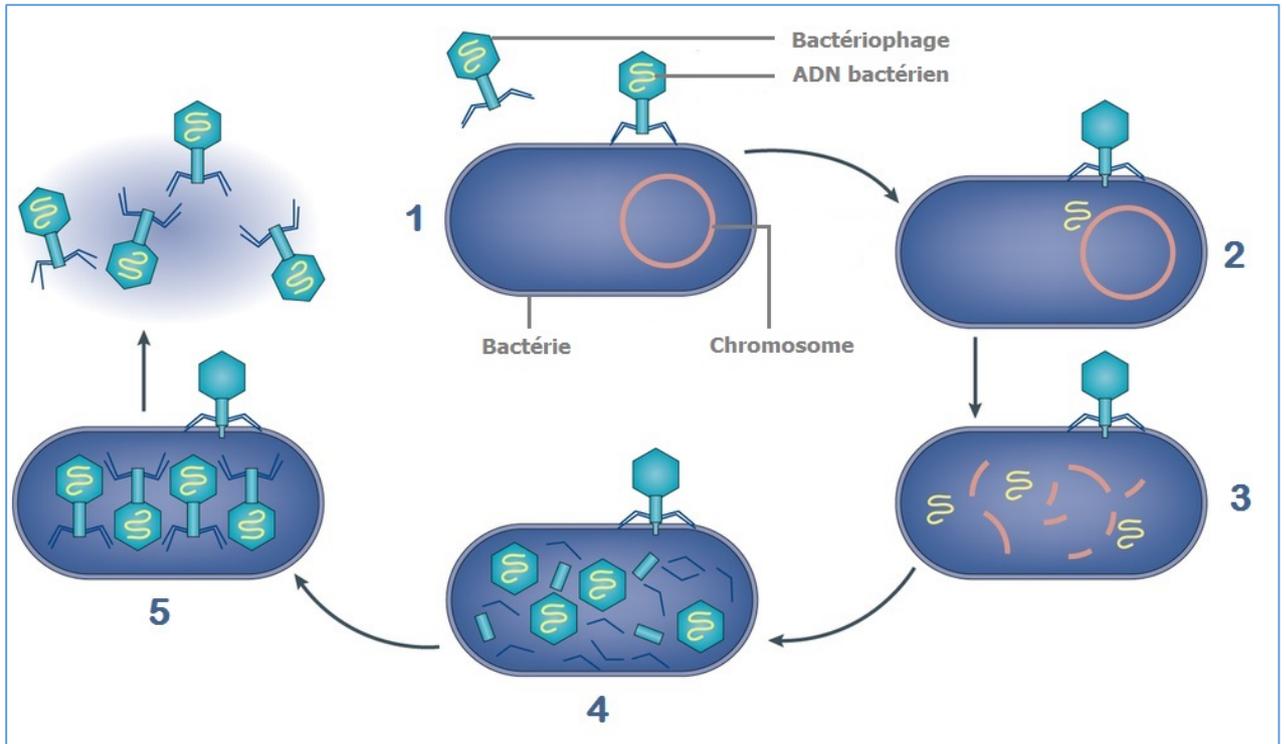


Figure 26 - Le cycle lytique du bactériophage (76).

1. Arrimage : fixation du phage sur la bactérie,
2. Perforation de la paroi bactérienne et injection de l'ADN du phage dans le cytoplasme bactérien,
3. Synthèse des futurs phages,
4. Maturation et assemblage,
5. Éclatement de la bactérie et libération des phages dans le milieu.

V.6.3 La phagothérapie chez l'Homme

La très grande **spécificité** des bactériophages qui ne peuvent reconnaître qu'une seule souche de bactérie particulière a pour avantage de ne pas risquer une infection des bactéries non pathogènes de l'organisme, ou encore des cellules du corps humain.

Mais cette particularité implique donc que l'on connaisse la bactérie responsable de l'infection avant de les utiliser pour un traitement. Il est donc nécessaire de faire un prélèvement chez le malade, suivi d'analyses de manière à identifier les bactéries à combattre. Ensuite il faut pouvoir disposer d'un ou plusieurs phages appropriés capables de lyser la ou les bactéries à l'origine de l'infection.

La phagothérapie est ainsi considérée comme sûre et rapide une fois que les germes pathogènes ont été identifiés.

Des expériences pré-cliniques menées sur des souris atteintes de pneumonie grave infectées par des bactéries hautement virulentes ont été extrêmement concluantes puisque **100%** des souris traitées par inhalation de bactériophages ont survécu, tout comme celles traitées par antibiotique (77).

Une demande de programme hospitalier de recherche clinique pour lancer une étude de phase I-II chez l'Homme afin de vérifier l'innocuité de cette approche et évaluer son potentiel thérapeutique a été faite.

Des obstacles s'érigent pourtant sur la voie du développement de la phagothérapie.

En effet, s'agissant de traitements considérés comme médicamenteux, les procédures d'autorisation de mise sur le marché (AMM) impliquent des essais cliniques longs et coûteux que redoutent les grands groupes pharmaceutiques. De plus les produits de phagothérapie spécifiques à chaque souche de bactérie sont ainsi peu adaptés au développement industriel, et par ailleurs difficilement brevetables.

D'un point de vue réglementaire, différentes options sont à l'étude par la Federal Drug Administration aux Etats-Unis ou par l'Agence européenne du Médicament au sein de l'UE pour permettre l'application d'une réglementation spécifique et adaptée aux traitements de phagothérapie.

Un protocole multicentrique européen nommé PHAGOBURN a été mis en place et vise à évaluer l'utilisation de la phagothérapie pour traiter les infections cutanées bactériennes (*E. coli* et *P. aeruginosa*) chez les patients brûlés (78).

Cette évaluation se déroule actuellement au cours d'un essai clinique de phase I-II .

En outre, les résultats obtenus au sein de Phagoburn contribueront à fournir une base pour une optimisation des directives réglementaires actuelles en phagothérapie.

V.7 Polymères étoilés créés par nano-ingénierie

V.7.1 Mode d'action des polymères nano-étoilés

Des chercheurs du département de génie chimique et biomoléculaire de l'université de Melbourne en Australie rapportent avoir développé des polymères étoilés (encore appelés SNAPPs : Structurally Nanoengineered Antimicrobial Peptide Polymers), capables de lutter efficacement contre des bactéries Gram-négatives présentant une multi-résistance aux antibiotiques (79,80).

Ces agents anti-microbiens créés à partir de **nano-ingénierie** pénètrent la membrane externe des bactéries Gram-négatives, désorganisent les flux d'ions qui la parcourent, déstabilisent et fragmentent la paroi et tuent la bactérie en rompant sa membrane externe et sa membrane cytoplasmique (81).

Ces SNAPPs agissent donc sur plusieurs cibles. La nature de ce mécanisme antimicrobien rend les bactéries moins susceptibles de développer une résistance contre ces agents.

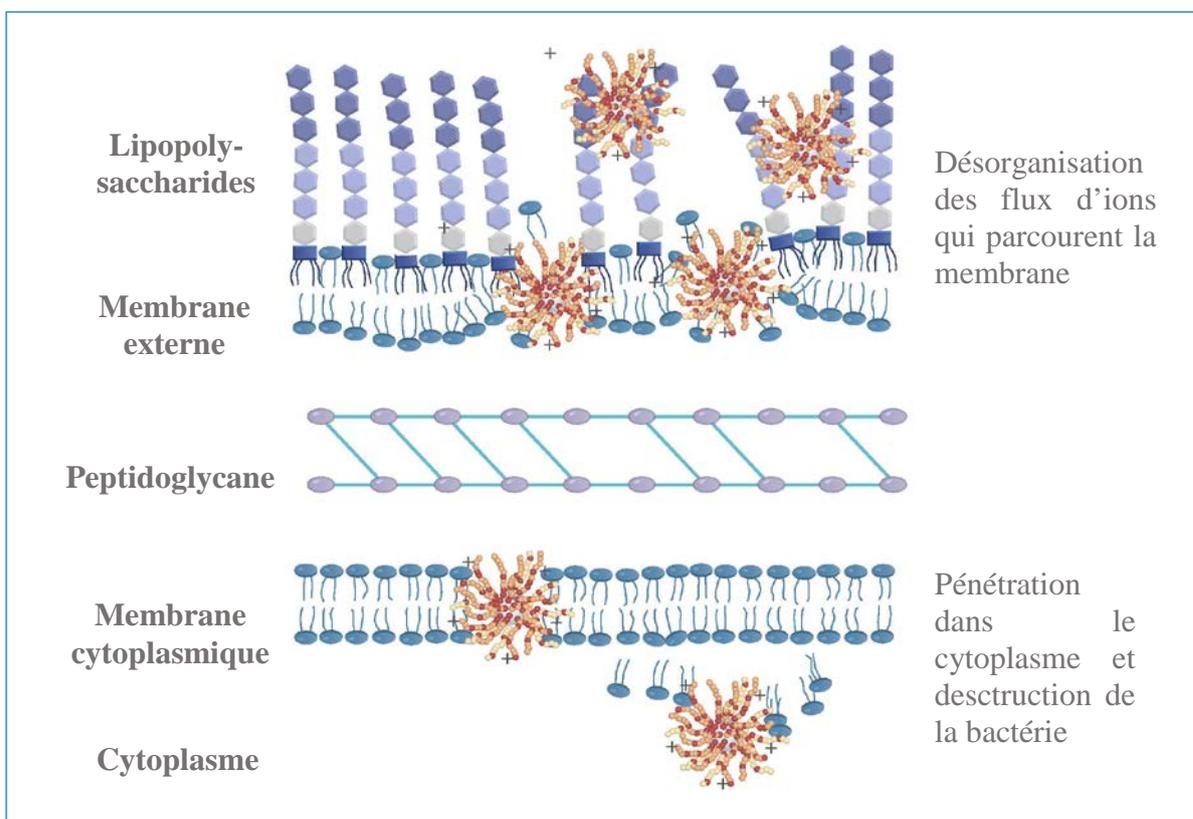


Figure 27 - Mécanisme d'action des SNAPPs (82).

V.7.2 Tests *in vitro*

En tant que comparateur, l'équipe a synthétisé un analogue linéaire de ces polymères.(83)

Par rapport aux SNAPPs l'analogue linéaire était peu actif contre les bactéries *E. coli* et *S. aureus*.

Il semblerait donc que l'architecture en étoile potentialise l'activité antimicrobienne des peptides qui composent le polymère. Sans doute parce que cette structure étoilée permet une plus forte concentration locale en peptides actifs qui peuvent ainsi plus efficacement exercer leur action antibactérienne.

Afin de s'enquérir d'une éventuelle apparition de résistance des germes bactériens à ces SNAPPs, les scientifiques les ont mis en présence de bactéries à Gram négatif multi-résistantes génétiquement capables d'acquérir des mutations leur conférant la capacité de contrecarrer rapidement l'action d'agents anti-infectieux.

Après 600 générations (ce qui représente une durée de 24 jours), aucune des souches testées n'avait développé de résistance aux polymères étoilés. Les chercheurs supposent que ce résultat provient du mécanisme antibactérien multimodal des SNAPPs.

V.7.3 Tests *in vivo*

L'efficacité des SNAPPs a été évaluée *in vivo* dans un modèle de péritonite de souris.

Ces polymères étoilés se sont montrés particulièrement efficaces contre cette infection abdominale à un germe multi-résistant : **100 % de survie** versus 50% pour l'antibiotique Imipenem (83).

Cette étude est la première à montrer l'efficacité *in vivo* chez l'animal de l'activité d'un polymère synthétique antimicrobien vis-à-vis d'un bacille à Gram négatif multi-résistant.

La démonstration réussie de l'efficacité antimicrobienne *in vitro* et *in vivo* des SNAPPs ainsi que leur biocompatibilité suscite de grands espoirs.

Ils pourraient en effet devenir une **nouvelle classe d'agents antimicrobiens** susceptibles de répondre à la pénurie de médicaments candidats pour lutter contre les agents pathogènes à Gram-négatif résistants aux antibiotiques classiques.

Conclusion

Les antibiotiques font partie des rares catégories de médicaments qui affectent non pas un seul individu, mais une population entière par le biais de leurs effets collectifs sur l'écologie microbienne.

En exerçant un impact sur les flores bactériennes endogènes, chaque prescription antibiotique peut favoriser la croissance de bactéries qui leur sont résistantes et mettre en danger leur efficacité.

Ainsi, la responsabilité du chirurgien-dentiste ne se limite pas à ses seuls patients : elle s'étend à toute une population.

Le souci du confort des patients, parfois même leurs exigences, et la crainte d'accidents infectieux secondaires, peuvent nous entraîner vers des prescriptions abusives. Pourtant, face à notre préoccupation de soulager les patients, un geste local est généralement suffisant dans notre pratique.

Le rôle du chirurgien-dentiste, qui se sent souvent en dehors de ces préoccupations médicales, est donc beaucoup plus significatif qu'il ne le pense.

Chaque praticien joue un rôle dans cette lutte contre l'antibiorésistance.

La protection de ces médicaments est primordiale pour la santé humaine, et un effort commun de l'ensemble des professions médicales est nécessaire pour aller en ce sens.

Ainsi l'antibiorésistance est un problème majeur de santé publique, alimentaire, et économique. Un rapport publié en mai 2016 a établi que, sans l'adoption de mesures pour endiguer le problème, le nombre de décès attribuables à l'antibiorésistance pourrait atteindre 10 millions de personnes par an d'ici 2050 (18).

Bibliographie

1. Rapport Institut de Veille Sanitaire Juin 2015 [Internet]. [cité 30 juin 2017]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2015/Morbidite-et-mortalite-des-infections-a-bacteries-multi-resistantes-aux-antibiotiques-en-France-en-2012>
2. Leclerc H, Gaillard J-L, Simonet M. Microbiologie générale: la bactérie et le monde bactérien. Paris: Doin; 1995.
3. Michel-Briand Y. Aspects de la résistance bactérienne aux antibiotiques. Paris: L'Harmattan; 2012.
4. Michel-Briand Y. Une histoire de la résistance aux antibiotiques: à propos de six bactéries. Paris: Harmattan; 2009.
5. Bactérie illustration [Internet]. [cité 6 juin 2017]. Disponible sur: <http://thegreatestgarden.com/2014/11/all-about-bacterial-cells-diagram.html>
6. Gaudy C. Antibiotiques: pharmacologie et thérapeutique. Paris: Elsevier; 2005.
7. Lesclous P. Prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire-Recommandations Afssaps 2011. Médecine Buccale Chir Buccale. 2011;17(4):334–346.
8. Lesclous P, Descroix V. Antibiotiques, le bon usage - Information Dentaire. 21 sept 2016;(31):20-2.
9. VIDAL - Amoxicilline [Internet]. [cité 6 juin 2017]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/310/amoxicilline/>
10. Walsh C. Molecular mechanisms that confer antibacterial drug resistance. Nature. 17 août 2000;406(6797):775-81.
11. Mécanismes de résistance bactérienne aux antibiotiques source schémas [Internet]. Antimicrobial Resistance. 2015 [cité 14 juin 2017]. Disponible sur: <https://antimicrobialresistance101.wordpress.com/2015/04/05/the-spread-of-amr-and-the-mechanisms-involved/>
12. Sukumar S, Roberts AP, Martin FE, Adler CJ. Metagenomic Insights into Transferable Antibiotic Resistance in Oral Bacteria. J Dent Res. août 2016;95(9):969-76.
13. Mode de sélection des souches bactériennes antibiorésistantes et transmission source schémas [Internet]. [cité 7 juin 2017]. Disponible sur: http://www.me-med.com/html5/?_id=11489&did=2466&g=11051
14. CHARDON H, BRUGERE H. Usages des antibiotiques en élevage et filières viandes. [cité 23 mai 2017]; Disponible sur: <http://www.civ-viande.org/wp-content/uploads/2014/04/CIV-cahier-d%C3%A9f-internet-BD.pdf>

15. La face cachée de l'antibiorésistance : la pollution pharmaceutique industrielle.pdf [Internet]. [cité 7 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.leciss.org/sites/default/files/LA-FACE-CACHEE-DE-L-ANTIBIORESISTANCE.pdf>
16. Pollution industrielle pharmaceutique rapport final Sumofus [Internet]. [cité 9 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.leciss.org/espace-presse/communiqu%C3%A9s-de-presse/antibioresistance-campagne-internationale-industrie-pharma>
17. Illustration Jean Pujol, d'après les informations contenues dans le rapport « Antimicrobial Resistance : Tackling a crisis for the health and wealth of nations ».
18. AMR Review Paper - Tackling a crisis for the health and wealth of nations_1.pdf [Internet]. [cité 3 juin 2017]. Disponible sur: https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf
19. Tackling Drug-Resistant Infections Globally : Final report and recommendations [Internet]. [cité 7 juill 2017]. Disponible sur: https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf
20. Termine N, Panzarella V, Ciavarella D, Lo Muzio L, D'Angelo M, Sardella A, et al. Antibiotic prophylaxis in dentistry and oral surgery: use and misuse. *Int Dent J.* oct 2009;59(5):263-70.
21. Konde S, Jairam LS, Peethambar P, Noojady SR, Kumar NC. Antibiotic overusage and resistance: A cross-sectional survey among pediatric dentists. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* juin 2016;34(2):145-51.
22. OMS | Résistance aux antibiotiques - infographies [Internet]. WHO. [cité 2 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/campaigns/world-antibiotic-awareness-week/infographics/fr/>
23. Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : nécessité d'une mobilisation déterminée et durable - Bilan-surveillance_antibio_invs-anism-2-2.pdf [Internet]. [cité 15 juin 2017]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2016/Consommation-d-antibiotiques-et-resistance-aux-antibiotiques-en-France-necessite-d-une-mobilisation-determinee-et-durable>
24. Association Amoxicilline-acide clavulanique et résistance [Internet]. [cité 15 juin 2017]. Disponible sur: http://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/plaquettes_atb_mg_2017-7.pdf
25. Effets indésirables enquête Ipsos 2015 [Internet]. [cité 22 mai 2017]. Disponible sur: http://microbiote.lequotidiendumedecin.fr/Biocodex_info_antibio_V22%20signee.pdf
26. Yingling NM, Byrne BE, Hartwell GR. Antibiotic use by members of the American Association of Endodontists in the year 2000: report of a national survey. *J Endod.* mai 2002;28(5):396-404.
27. Segura-Egea JJ, Gould K, Şen BH, Jonasson P, Cotti E, Mazzoni A, et al. Antibiotics in Endodontics: a review. *Int Endod J.* 22 déc 2016;

28. Segura-Egea JJ, Martín-González J, Jiménez-Sánchez MDC, Crespo-Gallardo I, Saúco-Márquez JJ, Velasco-Ortega E. Worldwide pattern of antibiotic prescription in endodontic infections. *Int Dent J.* 17 avr 2017;
29. Nagle D, Reader A, Beck M, Weaver J. Effect of systemic penicillin on pain in untreated irreversible pulpitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* nov 2000;90(5):636-40.
30. Walton RE, Chiappinelli J. Prophylactic penicillin: effect on posttreatment symptoms following root canal treatment of asymptomatic periapical pathosis. *J Endod.* sept 1993;19(9):466-70.
31. Bourguignon C. Us et abus des antibiotiques en endodontie (2/3) - *Information Dentaire.* 4 janv 2015;(13).
32. Fee L. The path of least resistance in oral surgery. *J Ir Dent Assoc.* mai 2016;62(2):114-20.
33. Esposito M, Cannizzaro G, Bozzoli P, Checchi L, Ferri V, Landriani S, et al. Effectiveness of prophylactic antibiotics at placement of dental implants: a pragmatic multicentre placebo-controlled randomised clinical trial. *Eur J Oral Implantol.* 2010;3(2):135-43.
34. Anitua E, Aguirre JJ, Gorosabel A, Barrio P, Errazquin JM, Román P, et al. A multicentre placebo-controlled randomised clinical trial of antibiotic prophylaxis for placement of single dental implants. *Eur J Oral Implantol.* 2009;2(4):283-92.
35. Abu-Ta'a M, Quirynen M, Teughels W, van Steenberghe D. Asepsis during periodontal surgery involving oral implants and the usefulness of peri-operative antibiotics: a prospective, randomized, controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.* janv 2008;35(1):58-63.
36. Isiordia-Espinoza MA, Aragon-Martinez OH, Martínez-Morales JF, Zapata-Morales JR. Risk of wound infection and safety profile of amoxicillin in healthy patients which required third molar surgery: a systematic review and meta-analysis. *Br J Oral Maxillofac Surg.* nov 2015;53(9):796-804.
37. Siddiqi A, Morkel JA, Zafar S. Antibiotic prophylaxis in third molar surgery: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial using split-mouth technique. *Int J Oral Maxillofac Surg.* févr 2010;39(2):107-14.
38. Sekhar CH, Narayanan V, Baig MF. Role of antimicrobials in third molar surgery: prospective, double blind, randomized, placebo-controlled clinical study. *Br J Oral Maxillofac Surg.* avr 2001;39(2):134-7.
39. SEDARAT C. Thérapeutique médicamenteuse en parodontologie - *Le Fil Dentaire.* mars 2011;61(61):18, 19, 20.
40. Preshaw PM. Antibiotics in the treatment of periodontitis. *Dent Update.* oct 2004;31(8):448-50, 453-4, 456.

41. Jepsen K, Jepsen S. Antibiotics/antimicrobials: systemic and local administration in the therapy of mild to moderately advanced periodontitis. *Periodontol 2000*. juin 2016;71(1):82-112.
42. Ardila CM, Granada MI, Guzmán IC. Antibiotic resistance of subgingival species in chronic periodontitis patients. *J Periodontal Res*. août 2010;45(4):557-63.
43. Maestre JR, Bascones A, Sánchez P, Matesanz P, Aguilar L, Giménez MJ, et al. Odontogenic bacteria in periodontal disease and resistance patterns to common antibiotics used as treatment and prophylaxis in odontology in Spain. *Rev Espanola Quimioter Publicacion Of Soc Espanola Quimioter*. mars 2007;20(1):61-7.
44. Serrano C, Torres N, Valdivieso C, Castaño C, Barrera M, Cabrales A. Antibiotic resistance of periodontal pathogens obtained from frequent antibiotic users. *Acta Odontol Latinoam AOL*. 2009;22(2):99-104.
45. van Winkelhoff AJ, Herrera D, Winkel EG, DelleMijn-Kippuw N, Vandenbroucke-Grauls CM, Sanz M. [Antibiotic resistance in the subgingival microflora in patients with adult periodontitis. A comparative survey between Spain and the Netherlands]. *Ned Tijdschr Tandheelkd*. août 1999;106(8):290-4.
46. Rams TE, Degener JE, van Winkelhoff AJ. Antibiotic resistance in human chronic periodontitis microbiota. *J Periodontol*. janv 2014;85(1):160-9.
47. Ardila CM, López MA, Guzmán IC. High resistance against clindamycin, metronidazole and amoxicillin in *Porphyromonas gingivalis* and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* isolates of periodontal disease. *Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal*. 1 nov 2010;15(6):e947-951.
48. ANSM- Rapport consommation antibiotiques en France - Janvier 2017 [Internet]. [cité 3 juin 2017]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Evolution-des-consommations-d-antibiotiques-en-France-entre-2000-et-2015-Point-d-Information>
49. Commission Européenne - COMMUNIQUES DE PRESSE - Communiqué de presse - Interdiction des antibiotiques comme facteurs de croissance dans les aliments pour animaux [Internet]. [cité 16 juin 2017]. Disponible sur: http://europa.eu/rapid/press-release_IP-05-1687_fr.htm?locale=fr
50. Questions / réponses : les antibiotiques à usage vétérinaire et l'antibiorésistance | Alim'agri [Internet]. [cité 16 juin 2017]. Disponible sur: <http://agriculture.gouv.fr/questions-reponses-les-antibiotiques-usage-veterinaire-et-lantibioresistance>
51. Les antibiotiques, pour les chiens et les chats, c'est pas automatique ! | Alim'agri [Internet]. [cité 16 juin 2017]. Disponible sur: <http://agriculture.gouv.fr/les-antibiotiques-pour-les-chiens-et-les-chats-cest-pas-automatique>
52. Rinsky JL, Nadimpalli M, Wing S, Hall D, Baron D, Price LB, et al. Livestock-Associated Methicillin and Multidrug Resistant *Staphylococcus aureus* Is Present among Industrial, Not Antibiotic-Free Livestock Operation Workers in North Carolina. *PLOS ONE*. juil 2013;8(7):e67641.

53. Plan EcoAntibio 2012-2017 : lutte contre l'antibiorésistance | Alim'agri [Internet]. [cité 3 juin 2017]. Disponible sur: <http://agriculture.gouv.fr/plan-ecoantibio-2012-2017-lutte-contre-lantibioresistance>
54. Plan Ecoantibio infographie [Internet]. [cité 3 juin 2017]. Disponible sur: http://agriculture.gouv.fr/sites/minagri/files/infographie_planecoantibio_0.png
55. Rapport de l'Anses : Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2015 - ANMV-Ra-Antibiotiques2015.pdf [Internet]. [cité 16 juin 2017]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/ANMV-Ra-Antibiotiques2015.pdf>
56. Ecoantibio 2 : plan national de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire (2017 - 2021) | Alim'agri [Internet]. [cité 3 juin 2017]. Disponible sur: <http://agriculture.gouv.fr/le-plan-ecoantibio-2-2017-2021>
57. Classes d'antibiotiques découvertes ces dernières décennies [Internet]. [cité 3 juin 2017]. Disponible sur: <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2014/05/01/22286-bonnes-pratiques-pour-limiter-resistance-antibiotiques>
58. Silver LL. Challenges of Antibacterial Discovery. *Clin Microbiol Rev.* janv 2011;24(1):71-109.
59. A Scientific Roadmap for Antibiotic Discovery - [ascientificroadmapforantibioticdiscovery.pdf](http://www.pewtrusts.org/~media/assets/2016/05/ascientificroadmapforantibioticdiscovery.pdf) [Internet]. [cité 16 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.pewtrusts.org/~media/assets/2016/05/ascientificroadmapforantibioticdiscovery.pdf>
60. Ling LL, Schneider T, Peoples AJ, Spoering AL, Engels I, Conlon BP, et al. A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance. *Nature.* 22 janv 2015;517(7535):455-9.
61. Piddock LJV. Teixobactin, the first of a new class of antibiotics discovered by iChip technology? *J Antimicrob Chemother.* oct 2015;70(10):2679-80.
62. Programme New Drugs 4 Bad Bugs [Internet]. [cité 16 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.nd4bb.eu/>
63. Kostyanev T, Bonten MJM, O'Brien S, Steel H, Ross S, François B, et al. The Innovative Medicines Initiative's New Drugs for Bad Bugs programme: European public-private partnerships for the development of new strategies to tackle antibiotic resistance. *J Antimicrob Chemother.* févr 2016;71(2):290-5.
64. OMS | L'OMS publie une liste de bactéries contre lesquelles il est urgent d'avoir de nouveaux antibiotiques [Internet]. WHO. [cité 16 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/bacteria-antibiotics-needed/fr/>
65. Khan AU, Maryam L, Zarrilli R. Structure, Genetics and Worldwide Spread of New Delhi Metallo- β -lactamase (NDM): a threat to public health. *BMC Microbiol.* 2017;17:101.

66. Yong D, Toleman MA, Giske CG, Cho HS, Sundman K, Lee K, et al. Characterization of a New Metallo- β -Lactamase Gene, blaNDM-1, and a Novel Erythromycin Esterase Gene Carried on a Unique Genetic Structure in *Klebsiella pneumoniae* Sequence Type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother.* 1 déc 2009;53(12):5046-54.
67. The emerging NDM carbapenemases. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 3 juill 2017]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22078325>
68. Berrazeg M, Diene S, Medjahed L, Parola P, Drissi M, Raoult D, et al. New Delhi Metallo-beta-lactamase around the world: an eReview using Google Maps. *Euro Surveill.* 2014;19(20):20809.
69. Résistance aux antibiotiques : un problème mondial [Internet]. [cité 3 juill 2017]. Disponible sur: <http://www.pathexo.fr/docfiles/resist.vol.resumes.complet.pdf>
70. Développement et Santé | La résistance aux antibiotiques : un problème mondial majeur de santé publique [Internet]. [cité 3 juill 2017]. Disponible sur: <https://devsante.org/articles/la-resistance-aux-antibiotiques-un-probleme-mondial-majeur-de-sante-publique>
71. OMS | L'OMS et ses partenaires accélèrent la lutte contre les médicaments contrefaits [Internet]. WHO. [cité 3 juill 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2006/pr69/fr/>
72. Vector virus bacteriophage model [Internet]. Shutterstock.com. [cité 3 juin 2017]. Disponible sur: <https://www.shutterstock.com/fr/image-vector/vector-virus-bacteriophage-model-174723179>
73. Ravat F, Jault P, Gabard J. Bactériophages et phagothérapie: utilisation de virus naturels pour traiter les infections bactériennes. *Ann Burns Fire Disasters.* 31 mars 2015;28(1):13-20.
74. Dublanquet A. Des virus pour combattre les infections: la phagothérapie : renouveau d'un traitement au secours des antibiotiques. Lausanne: Favre; 2009.
75. Introducing yesterday's phage therapy in today's medicine. *Future Virol.* 29 mars 2012;7(4):379-90.
76. Kingwell K. Bacteriophage cycle lytique. *Nat Rev Drug Discov.* 1 août 2015;14(8):515-6.
77. Dufour N, Debarbieux L, Fromentin M, Ricard J-D. Treatment of Highly Virulent Extraintestinal Pathogenic *Escherichia coli* Pneumonia With Bacteriophages. *Crit Care Med.* juin 2015;43(6):e190-198.
78. Phagoburn: Evaluation of phage therapy for the treatment of burn wound infections [Internet]. [cité 3 juill 2017]. Disponible sur: <http://www.phagoburn.eu/>
79. Lam SJ, Wong EHH, O'Brien-Simpson NM, Pantarat N, Blencowe A, Reynolds EC, et al. Bionano Interaction Study on Antimicrobial Star-Shaped Peptide Polymer Nanoparticles. *ACS Appl Mater Interfaces.* 14 déc 2016;8(49):33446-56.

80. Scorciapino MA, Serra I, Manzo G, Rinaldi AC. Antimicrobial Dendrimeric Peptides: Structure, Activity and New Therapeutic Applications. *Int J Mol Sci.* 3 mars 2017;18(3).
81. Mei L, Lu Z, Zhang W, Wu Z, Zhang X, Wang Y, et al. Bioconjugated nanoparticles for attachment and penetration into pathogenic bacteria. *Biomaterials.* déc 2013;34(38):10328-37.
82. Illustration : Jean Pujol, d'après
<https://www.nature.com/articles/nmicrobiol2016162/figures/5>.
83. Lam SJ, O'Brien-Simpson NM, Pantarat N, Sulistio A, Wong EHH, Chen Y-Y, et al. Combating multidrug-resistant Gram-negative bacteria with structurally nanoengineered antimicrobial peptide polymers. *Nat Microbiol.* 12 sept 2016;1(11):16162.

SERMENT MEDICAL

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'HIPPOCRATE.

Je promets et je jure, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine Dentaire.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

J'informerai mes patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des connaissances pour forcer les consciences.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois déshonoré et méprisé de mes confrères si j'y manque.

PETRULACCI-STEPHANOPOLI Marion – Place de l’odontologie dans la lutte contre l’antibiorésistance.

Th. : Chir. dent. : Marseille : Aix –Marseille Université : 2017

Rubrique de classement : Santé Publique

Résumé :

L’antibiorésistance représente l’un des défis majeurs de notre temps. L’émergence et la diffusion croissante de souches bactériennes résistantes entraînent une perte d’efficacité des antibiotiques pour traiter les infections, et remettent en cause les fondations mêmes de la médecine moderne. De multiples pathologies infectieuses pourraient redevenir mortelles, et de nombreuses procédures chirurgicales pourraient être menacées. Une prise de conscience collective de l’ensemble des professionnels de santé ainsi que de la population est nécessaire pour protéger l’efficacité des antibiotiques.

Dans cette thèse nous allons aborder les mécanismes d’émergence et de transmission des souches bactériennes résistantes aux antibiotiques, le rôle du chirurgien-dentiste dans ce combat contre l’antibiorésistance, ainsi que les moyens de lutte contre cette menace pour la santé publique.

Mots clés :

Antibiotiques

Antibiorésistance

Prescription

Antibioprophylaxie

Antibiothérapie curative

PETRULACCI-STEPHANOPOLI Marion - The place of dentistry in the fight against antimicrobial resistance.

Abstract :

Antimicrobial resistance is one of the major challenges of our time. The emergence and increasing spread of resistant bacterial strains leads to a loss of efficacy of antibiotics to treat infections and challenges the very foundations of modern medicine. Many infectious pathologies could become fatal again and many surgical procedures could be threatened. A collective awareness of all health professionals and the population is necessary to protect the effectiveness of antibiotics.

In this thesis, we will discuss the mechanisms of emergence and transmission of antibiotic-resistant bacterial strains, the role of the dental surgeon in this fight against antimicrobial resistance and the different ways to combat this threat to public health.

MeSH :

Antibiotics

Antibiotic resistance

Prescription

Antibiotic prophylaxis

Antibiotic therapy

Adresse de l’auteur :

Chemin de Planousset

Quartier de l’Etang

84500 Bollène