



HAL
open science

Le rôle du chirurgien dentiste dans la lutte contre l'émergence des résistances aux antibiotiques

Camille Rogé

► **To cite this version:**

Camille Rogé. Le rôle du chirurgien dentiste dans la lutte contre l'émergence des résistances aux antibiotiques . Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-01763016

HAL Id: dumas-01763016

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01763016>

Submitted on 10 Apr 2018

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

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

UNIVERSITÉ NICE-SOPHIA ANTIPOLIS
FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE
24 Avenue des Diables Bleus, 06357 Nice Cedex 04

**LE RÔLE DU CHIRURGIEN-DENTISTE DANS
LA LUTTE CONTRE L'ÉMERGENCE DES
RESISTANCES AUX ANTIBIOTIQUES**

Année 2018

Thèse n° 42-57-18-06

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant
la Faculté de Chirurgie Dentaire de Nice
Le 09 Mars 2018 Par

Madame Camille ROGE

Née le 28 Juillet 1992 à Ajaccio
Pour obtenir le grade de :

**DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE (Diplôme
d'État)**

Examineurs :

Madame le Professeur MULLER-BOLLA Michèle
Madame le Docteur EHRMANN Elodie
Monsieur le Docteur CEINOS Romain
Madame le Docteur PESCI-BARDON Catherine
Monsieur le Docteur BORIE Gwenaël

Président du jury
Assesseur
Assesseur
Directeur de thèse
Assesseur

CORPS ENSEIGNANT

56^{ème} section : DEVELOPPEMENT, CROISSANCE ET PREVENTION

Sous-section 01 : ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE ET ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE

Professeur des Universités : Mme MANIERE-EZVAN Armelle

Professeur des Universités : Mme MULLER-BOLLA Michèle

Maître de Conférences des Universités : Mme JOSEPH Clara

Assistant Hospitalier Universitaire : M. BUSSON Floriant

Assistant Hospitalier Universitaire : Mme PIERRE Audrey

Assistante Associée-Praticien Associé : Mme OUEISS Arlette

Sous-section 02 : PREVENTION, EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE, ODONTOLOGIE LEGALE

Professeur des Universités : Mme LUPI-PEGURIER Laurence

Assistant Hospitalier Universitaire : Mme SOSTHE Anne Laure

Assistant Hospitalier Universitaire : Mme BORSA Leslie

57^{ème} section : CHIRURGIE ORALE ; PARODONTOLOGIE ; BIOLOGIE ORALE

Sous-section 01 : CHIRURGIE ORALE ; PARODONTOLOGIE ; BIOLOGIE ORALE

Professeur des Universités : Mme PRECHEUR-SABLAYROLLES Isabelle

Professeur Associé des Universités : Mme MERIGO Elisabetta

Maître de Conférences des Universités : M. COCHAIS Patrice

Maître de Conférences des Universités : Mme DRIDI Sophie Myriam

Maître de Conférences des Universités : Mme RAYBAUD Hélène

Maître de Conférences des Universités : M. SAVOLDELLI Charles

Maître de Conférences des Universités : Mme VINCENT-BUGNAS Séverine

Maître de Conférences des Universités : Mme VOHA Christine

Assistant Hospitalier Universitaire : M. BORIE Gwenaél

Assistant Hospitalier Universitaire : M. CHARBIT Mathieu

Assistant Hospitalier Universitaire : M. PAUL Adrien

58^{ème} section : REHABILITATION ORALE

Sous-section 01 : REHABILITATION ORALE

Professeur des Universités : Mme BERTRAND Marie-France

Professeur des Universités : M. BOLLA Marc

Professeur des Universités : Mme LASSAUZAY Claire

Professeur des Universités : M. MAHLER Patrick

Professeur des Universités : M. MEDIONI Etienne

Professeur Emérite : M. ROCCA Jean-Paul

Maître de Conférences des Universités : M. ALLARD Yves

Maître de Conférences des Universités : Mme BRULAT-BOUCHARD Nathalie

Maître de Conférences Associé des Universités : M. CEINOS Romain

Maître de Conférences des Universités : Mme EHRMANN Elodie

Maître de Conférences des Universités : M. LAPLANCHE Olivier

Maître de Conférences des Universités : M. LEFORESTIER Eric

Maître de Conférences des Universités : Mme POUYSSEGUR-ROUGIER Valérie

Assistant Hospitalier Universitaire : Mme AZAN Cindy

Assistant Hospitalier Universitaire : Mme CERETTI Léonor

Assistant Hospitalier Universitaire : Mme DEMARTY Laure

Assistant Hospitalier Universitaire : Mme DUVERNEUIL Laura

Assistant Hospitalier Universitaire : M. GANDJIZADEH GHOUCHANI Mir-Payam

Assistant Hospitalier Universitaire : M. MORKOWSKI-GEMMI Thomas

Assistant Hospitalier Universitaire : M. PARNOT Maximilien

Assistant Hospitalier Universitaire : Mme PETITTI-MASSIERA Marine

Remerciements

A notre Présidente du Jury,

Madame le Professeur Michèle Muller-Bolla

Docteur en Chirurgie dentaire - Docteur de l'Université Nice Sophia-Antipolis
Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
Responsable de la Sous-section d'Odontologie Pédiatrique

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse. Merci de m'avoir transmis tout votre amour du métier rien qu'en vous assistant avec beaucoup de plaisir auprès de vos petits patients plus ou moins agités. Je vous remercie également de votre confiance, de votre oreille attentive, de vos conseils toujours bienveillants ainsi que de l'enseignement accompagné de toute la pédagogie dont vous savez faire preuve que vous nous avez transmis tout au long de ces années.

A notre Jury,

Madame le Docteur Elodie Erhmann,

Docteur en Chirurgie dentaire - Docteur de l'Université Nice Sophia-Antipolis
Maître de conférence des Universités - Praticien Hospitalier
Sous section Sciences Anatomiques et physiologiques

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger dans mon jury. J'ai eu beaucoup de plaisir à vous suivre pendant vos vacations cliniques et à découvrir un aspect du métier qui a eu le mérite de beaucoup me le faire apprécier. Votre approche clinique m'a convaincue de continuer à me former dans cette discipline et je vous remercie de votre patience, de votre bienveillance et de votre pédagogie.

Monsieur le Docteur Romain Ceinos

Docteur en Chirurgie dentaire - Docteur de l'Université Nice Sophia-Antipolis
Maître de conférence associé des Universités - Praticien Hospitalier
Sous section Odontologie Conservatrice, Endodontie

C'est un grand plaisir et un grand honneur de vous compter parmi les membres de ce jury. Je vous remercie au nom de tous les étudiants de cette faculté pour la touche de modernité que vous apportez au quotidien dans cet enseignement ainsi que pour votre pédagogie, vos encouragements et votre franchise qui nous poussent toujours à donner le meilleur de nous-même.
« Le véritable enseignement n'est point de te parler mais de te conduire. » disait Antoine de Saint-Exupéry. Merci pour cette transmission.

Monsieur le Docteur Borie Gwenaël

Docteur en Chirurgie dentaire – Assistant hospitalo Universitaire
Sous section Parodontologie

C'est avec beaucoup de fierté et de joie que j'ai l'honneur de vous compter parmi les membres de mon jury. Je vous remercie pour tout ce que vous m'avez appris et l'aide que vous m'avez apportée durant ces années. Merci de votre bonne humeur, de vos encouragements, de votre humilité, de la confiance que vous accordez aux étudiants ainsi que de toutes vos autres qualités humaines et professionnelles qui font que ça a été toujours un plaisir et une grande source d'enseignement de vous assister.

A notre directeur de thèse,

Madame le Docteur Catherine Pesci-Bardon

Docteur en Chirurgie dentaire - Docteur de l'Université Nice Sophia-Antipolis
Praticien Hospitalier - Spécialiste qualifiée en Médecine Bucco-dentaire
Responsable de l'Unité Soins dentaires d'urgence

Je voudrais tout d'abord vous remercier d'avoir accepté de diriger ma thèse puis de m'avoir aiguillée, encouragée et épaulée tout au long de ce travail. Vous choisir en tant que chef de thèse était pour moi une évidence. Travailler avec vous a été un réel plaisir. J'irais même jusqu'à dire que c'est grâce à vous que j'apprécie les urgences aujourd'hui. Merci de m'avoir fait partager autant les aspects techniques que les aspects humains du métier. Votre spontanéité, votre franchise, votre bonne humeur communicative et surtout la confiance que vous donnez à vos étudiants ont été pour moi un réel moteur durant mes années hospitalières et je ne pourrais les décrire sans parler de vous.

TABLE DES MATIERES

<u>INTRODUCTION</u>	10
<u>PARTIE 1 : Les antibiotiques</u>	12
1. Généralités	13
1.1 Définitions	13
1.2 Historique	13
2. Les principales familles d'antibiotiques	15
2.1 Les bêta-lactamines	15
2.1.1 <i>Les pénicillines</i>	16
2.1.1.1 <i>Les pénicillines G</i>	16
2.1.1.2 <i>Les pénicillines A</i>	16
2.1.1.3 <i>Les pénicillines M</i>	16
2.1.1.4 <i>Les uréidopénicillines</i>	17
2.1.1.5 <i>Les carboxypénicillines</i>	17
2.1.2 <i>Les céphalosporines</i>	17
2.1.2.1 <i>Les céphalosporines de 1^{ère} génération</i>	18
2.1.2.2 <i>Les céphalosporines de 2^{ème} génération</i>	18
2.1.2.3 <i>Les céphalosporines de 3^{ème} génération</i>	18
2.1.2.4 <i>Les céphalosporines de 4^{ème} génération</i>	18
2.1.2.5 <i>Les céphalosporines de 5^{ème} génération</i>	19
2.1.3 <i>Les carbapénèmes</i>	19
2.1.4 <i>Les monobactames</i>	19
2.1.5 <i>Contre-indications et effets indésirables des bêta-lactamines</i>	20

2.2	Les macrolides	20
2.2.1	<i>Les macrolides vrais</i>	21
2.2.2	<i>Les lincosamides</i>	22
2.2.3	<i>Les synergistines (Streptogramines)</i>	23
2.3	Les aminosides	23
2.4	Les tétracyclines	24
2.5	Les quinolones	25
2.5.1	<i>Les quinolones proprement dites</i>	25
2.5.2	<i>Les fluoro-quinolones</i>	25
2.6	Les produits nitrés	26
2.6.1	<i>Les nitrofuranes</i>	26
2.6.2	<i>Les nitro-imidazolés</i>	26
3.	Les modes d'action des antibiotiques	27
3.1	Inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne	28
3.2	Inhibition de la synthèse protéique bactérienne	29
3.3	Inhibition de la synthèse et de la fonction des acides nucléiques.....	30
4.	Prescriptions des antibiotiques en pratique bucco-dentaire	31
4.1	Patients à risque infectieux	31
4.1.1	<i>Patient immunodéprimé</i>	31
4.1.2	<i>Patient à haut risque d'endocardite infectieuse</i>	32
4.2	Antibiothérapie prophylactique	33
4.2.1	<i>Actes non invasifs</i>	33
4.2.2	<i>Actes invasifs</i>	34

4.3	Antibiothérapie curative	38
4.3.1	<i>Modalités de prescription en ambulatoire</i>	44
4.3.2	<i>Prise en charge hospitalière</i>	46
4.3.3	<i>Cas particuliers</i>	46
4.3.3.1	<i>La femme enceinte</i>	46
4.3.3.2	<i>L'insuffisant hépatique</i>	47
4.3.3.3	<i>L'insuffisant rénal</i>	47
 <u>PARTIE 2 : Les résistances aux antibiotiques</u>		48
1.	Généralités	49
1.1	Définition	49
1.2	Epidémiologie	49
2.	Principes et mécanismes	49
2.1	Le support génétique de la résistance	49
2.1.1	<i>Les résistances chromosomiques</i>	50
2.1.2	<i>Les résistances extra-chromosomiques</i>	50
2.2	Les différents types de mécanisme de résistance	50
2.2.1	<i>L'inactivation enzymatique de l'antibiotique</i>	51
2.2.2	<i>La modification ou le remplacement de la cible</i>	51
2.2.3	<i>Le système de pompe à efflux</i>	52
2.2.4	<i>La réduction de la perméabilité</i>	52
2.2.5	<i>La protection de la cible de l'antibiotique</i>	53
2.2.6	<i>Le piégeage de l'antibiotique</i>	53

3.	L'émergence des bactéries multi-résistantes	53
3.1	Conséquences en santé publique	53
3.2	Evolution des recommandations de prescription des antibiotiques	54
3.2.1	<i>Les règles de prescription</i>	54
3.2.2	<i>Publication de la liste des antibiotiques « critiques »</i>	55
3.2.2.1	<i>Catégorie 1 : Antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes</i>	55
3.2.2.2	<i>Catégorie 2 : « Antibiotiques de dernier recours »</i>	55
3.2.3	<i>Evolution des recommandations en chirurgie dentaire</i>	56
3.2.3.1	<i>« Recommandations et Références dentaires » par l'Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale (ANDEM) publié en avril 1996</i>	56
3.2.3.2	<i>Prescription des antibiotiques en odontologie et stomatologie » par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) publiée en juillet 2001</i>	57
3.2.3.3	<i>« Prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire » par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) actualisée en Juillet 2011</i>	58
3.3	Le plan national 2011-2016 d'alerte sur les antibiotiques	58
3.3.1	<i>Axe stratégique I : améliorer l'efficacité de la prise en charge des patients</i>	59
3.3.2	<i>Axe stratégique II : préserver l'efficacité des antibiotiques</i>	59
3.3.3	<i>Axe stratégique III : promouvoir la recherche</i>	59
3.4	Intensification de la politique de maîtrise de l'antibiorésistance en France	60

4. Perspectives d’avenir de lutte contre les bactéries multi-résistantes	61
4.1 Etude du potentiel de 6 000 souches bactériennes pour la production de nouveaux antibiotiques ciblant les germes résistants	61
4.2 Utilisation du système CRISPR / Cas (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) et de phages (capsides de phages) pour développer une nouvelle génération d'antimicrobiens	61
4.3 Etude des bactériocines	62
4.4 Développement des techniques de séquençage de nouvelle génération (NGS) dans le diagnostic de l’antibiorésistance	62
4.5 Décentralisation du diagnostic microbiologique et développement des tests "Point of Care"	63
4.6 Etude et production de vaccins qui préviennent les infections visant à réduire la nécessité d'utiliser des antibiotiques	63
 <u>CONCLUSION</u>	64
 <u>BIBLIOGRAPHIE</u>	66

INTRODUCTION

Depuis les années 2000, les politiques de santé se préoccupent de la surconsommation d'antibiotiques en France, comme dans beaucoup d'autres pays. Cette surconsommation a engendré un développement accru des résistances aux antibiotiques se traduisant par un nombre croissant d'impasses thérapeutiques contre des infections bactériennes.

Ces résistances aux antibiotiques représentant une menace de santé publique majeure, un Plan d'action de lutte contre la résistance aux antimicrobiens a été présenté par la Commission Européenne en novembre 2011. Il vise à renforcer l'emploi approprié des médicaments antimicrobiens, la prévention des infections résistantes aux antibiotiques ainsi qu'à promouvoir la recherche de nouveaux antibiotiques [1].

Au début des années 2000, la France est le premier consommateur d'antibiotiques en Europe. Dans ce contexte, elle met en place un plan d'action pluriannuel 2001-2005 puis un second sur la période 2007-2010 et enfin un troisième pour la période 2011-2016 suite à l'adoption en novembre 2001 de la Recommandation 2002/77/CE du Conseil relative à l'utilisation prudente des agents antimicrobiens en médecine humaine [2].

Entre 2000 et 2015, la consommation d'antibiotiques a ainsi diminué de 11,4 % mais a augmenté de 5,4% depuis 2010 dans les secteurs de ville uniquement. Cette baisse significative a été obtenue grâce au Plan National pour préserver l'efficacité des antibiotiques en 2001 qui a été relayé par l'Assurance Maladie avec sa première campagne auprès du public ayant eu un impact au niveau des consommations en ville. Conjointement, des actions visant à optimiser la consommation des antibiotiques dans les établissements de santé ont été menées [1]. Néanmoins, force est de constater que ces actions se sont essouffées et que cette lutte est plus que jamais d'actualité.

Le Dr Keiji Fukuda, sous-directeur général de l'Organisation Mondiale de la Santé n'hésitait pas à dire en 2014 lors d'un rapport de l'OMS qu'« à moins que les nombreux acteurs concernés agissent d'urgence, de manière coordonnée, le monde s'achemine vers une ère post-antibiotique, où des affections courantes et des blessures mineures qui ont été soignées depuis des décennies, pourraient à nouveau tuer ».

Cette thèse a donc pour but de sensibiliser les praticiens en chirurgie dentaire à leur rôle en tant qu'acteurs à part entière dans la lutte contre les résistances aux antibiotiques ainsi que d'évaluer les enjeux en santé publique qui en découlent.

PARTIE 1 :

Les antibiotiques

1. Généralités

1.1 Définitions

Les antibiotiques sont des molécules naturelles, semi-synthétiques ou de synthèse qui s'attaquent spécifiquement à une bactérie ou à un groupe de bactéries [3].

- Certains antibiotiques sont bactériostatiques, ils sont capables d'inhiber spécifiquement la croissance de micro-organismes, ce qui entraîne une bactériostase ou un arrêt du développement des micro-organismes par inhibition partielle ou totale de leur croissance.

La valeur indicatrice du pouvoir bactériostatique de ces antibiotiques est évaluée suivant la concentration minimale inhibitrice ou CMI qui correspond à la plus faible concentration en antibiotique capable d'inhiber toute culture visible après 18 heures d'incubation.

- Tandis que d'autres antibiotiques sont bactéricides et provoquent un arrêt du développement des micro-organismes par mort cellulaire avec ou sans lyse.

La valeur indicatrice du pouvoir bactéricide de ces derniers est, quant à elle, évaluée selon la concentration minimale bactéricide ou CMB qui traduit la plus faible concentration en agent capable d'entraîner la mort d'au moins 99,99% des bactéries d'un inoculum (< 0,01% de survivants) [4].

Ils sont classés selon leur cible, leur spectre d'activité et par famille chimique.

1.2 Historique

Entre 1857 et 1876, Louis Pasteur prouve que la fermentation est causée par des micro-organismes. Il développe alors les techniques de pasteurisation et de stérilisation. Il s'agit de la naissance de la microbiologie [5].

Entre 1877 et 1885, Louis Pasteur étudie les maladies infectieuses et découvrira successivement le staphylocoque, le streptocoque et le pneumocoque. Il utilisera les agents infectieux eux-mêmes pour obtenir l'immunisation et posera les bases de l'immunologie [6].

En 1897, Ernest Duchesne soutient sa thèse de Médecine intitulée « Contribution à l'étude de la concurrence vitale chez les microorganismes, antagonisme entre les moisissures et microbes ». Cette thèse préfigurera ce que l'on appellera cinquante ans plus tard l'antibiothérapie et sera le précurseur de l'action antibiotique de la pénicilline [7].

En 1903, Paul Ehrlich découvre le Trypan Red qui sera le premier antibiotique anti-parasitaire [8].

En 1909, le terme de chimiothérapie est créé. Il s'agit de l'utilisation de substances chimiques à visée thérapeutique antibactérienne qui doivent être nocives contre le micro-organisme et non l'hôte eucaryote. La découverte du dihydroxy-amino-arsenobenzène par Paul Ehrlich permettra la guérison de 24 syphilitiques. Il commercialisera ce médicament sous le nom de Salvarsan® [9].

A partir de 1911, Ernest Fourneau concentrera ses recherches sur la chimiothérapie anti-infectieuse en développant notamment plusieurs classes de médicaments : les arsénicaux actifs sur le tréponème et les trypanosomes, les antipaludéens de synthèse, les sulfamides et les sulfones [9].

En 1929, Sir Alexander Fleming découvre la pénicilline G. Il remarque qu'une de ses cultures de staphylocoques est en partie décimée : les bactéries ont été contaminées par la moisissure *Penicillium notatum* mais les tentatives d'isoler le principe actif de la moisissure se soldent par des échecs consécutifs [10].

Entre 1938-1942, Ernst Chain et Howard Florey obtiennent la pénicilline pure. René Dubos et Rollin Hotchkiss isolent, à l'Institut Rockefeller de New York, la thyrotricine ou gramicidine [10] [11].

En 1935, Gehrad Dogmak synthétise le Prontosil, anti-microbien général. Jacques Tréfouel et Constantin Levaditi démontreront ensuite l'activité antibactérienne des sulfamides dérivés du Prontosil [12].

En 1944, Selman Abraham Waksman découvre la streptomycine, un aminoglycoside qui est un antibiotique actif contre les bactéries Gram négatives et, surtout, contre le bacille de Koch (agent de la tuberculose) [13].

En 1945, le prix Nobel de médecine est attribué à Alexander Fleming, Howard Florey et Ernst Chain pour la découverte, l'isolement et l'emploi thérapeutique de la pénicilline [14].

En 1946 débute la préparation industrielle et la commercialisation des antibiotiques, notamment la pénicilline [15].

En 1948, la découverte des tétracyclines et de leurs larges spectres d'activité antibactérienne a abouti à leur commercialisation au début des années 1950 [16].

En 1950, une épidémie de dysenterie au Japon va permettre de mettre en évidence une bactérie pathogène du genre *Shigella*, devenue résistante aux antibiotiques usuels (pénicilline, streptomycine, chloramphénicol, sulfanilamide et tétracycline) [17].

En 1960, le japonais T. Watanabe démontre l'origine génétique de l'antibiorésistance [18].

En 1980 sont découverts de nouveaux éléments génétiques bactériens, les intégrons, qui favorisent la résistance aux antibiotiques [19].

En 2000, le premier antibiotique de nouvelle génération est synthétisé totalement. Le linezolid qui peut être considéré comme une alternative thérapeutique pour traiter les

infections à cocci Gram positif dans un contexte où il existerait des résistances aux traitements classiques pour les entérocoques, pneumocoques et staphylocoques [20].

2. Les principales familles d'antibiotiques

2.1 Les β - lactamines (figure 1)

Les β lactamines sont la plus grande famille d'antibiotique, elles comprennent les pénicillines, les céphalosporines, les carbapénèmes et les monobactames. Elles peuvent être associées à des inhibiteurs de β -lactamase.

Il s'agit d'antibiotiques bactéricides temps-dépendants, leurs propriétés bactéricides augmentent avec le temps à condition que leur concentration minimale inhibitrice (CMI) soit respectée.

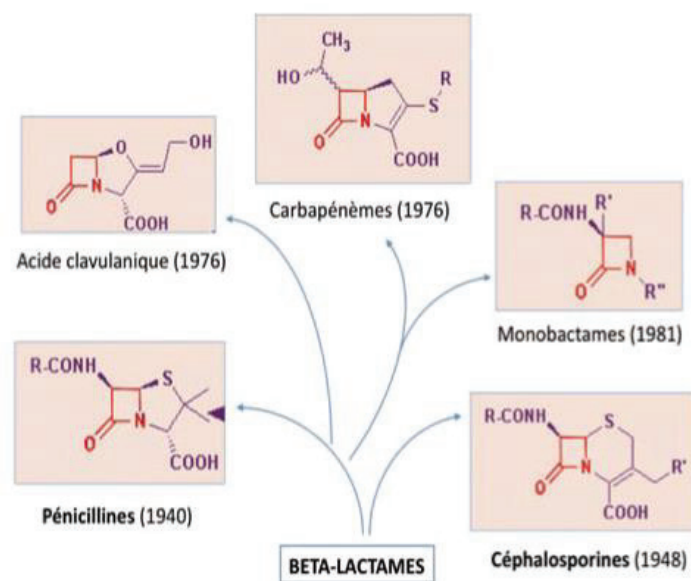


Figure 1 : Structure des β -lactamines [21]

La caractéristique commune de ces antibiotiques est un noyau β -lactame (en rouge dans la figure 1) qui est couplé à un autre cycle propre à chaque classe d'antibiotiques (pénicillines, céphalosporines, carbapénèmes) hormis pour les monobactames qui ne possèdent pas de cycle. Les chaînes latérales (R , R' et R'') permettent de distinguer les différentes molécules et peuvent être similaires entre les différentes classes d'antibiotiques (figure 1) [21].

2.1.1 Les pénicillines

2.1.1.1 La pénicilline G

La pénicilline G ou benzylpénicilline possède un spectre étroit. Il s'agit de la forme parentérale de la pénicilline. Elle assure une pénicillinémie efficace et très prolongée après une administration unique.

Son usage est peu fréquent sauf dans le cas de syphilis. Son administration peut être également réalisée en cas d'infection due à des germes qui lui sont sensibles : streptocoques, pneumocoques, gonocoques, méningocoques, *Corynebacterium diphtheriae*, tréponèmes et clostridies.

De nombreux staphylocoques et bacilles Gram négatifs sont producteurs de pénicillinases et sont donc résistants à la pénicilline G [22].

2.1.1.2 La pénicilline A

Les pénicillines du groupe A ou aminopénicillines font partie du groupe des pénicillines à spectre élargi. L'amoxicilline et l'ampicilline sont les deux molécules actuellement commercialisées.

Les aminopénicillines sont actives sur les germes sensibles à la pénicilline G (les streptocoques, les pneumocoques, les gonocoques et les bacilles Gram positifs) ainsi que sur les entérocoques et sur certains bacilles Gram négatifs, comme *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *salmonella*, *shigella*, *Haemophilus influenzae*.

L'administration peut se faire par voie orale ou parentérale avec pour avantage d'être largement diffusées dans tout l'organisme.

La pénicilline du groupe A est indiquée dans les infections à germes sensibles à localisations oto-rhino-laryngologique, broncho-pulmonaires, rénales, urogénitales, méningées et endocardiques, pour la maladie de Lyme, la listériose ou encore l'érysipèle [23].

2.1.1.3 La pénicilline M

L'oxacilline et la cloxacilline sont les deux substances actives qui constituent ce groupe de pénicillines. La pénicilline M a été créée afin de bloquer l'action des pénicillinases de *Staphylococcus aureus*. Son spectre d'action est identique à celui de la pénicilline G avec une action supplémentaire sur les *Staphylococcus* méticilline-sensibles et les streptocoques pyogènes.

Elles peuvent être alors utilisées chez l'adulte et chez l'enfant, en traitement curatif d'infections dues aux staphylocoques et/ou streptocoques ou encore en traitement prophylactique de certaines infections post-opératoires.

Les spécialités correspondantes sont administrables par voies orale et parentérale selon les indications [24].

2.1.1.4 Les acyl-uréidopénicillines

L'uréido-pénicilline est un dérivé d'hémisynthèse de la pénicilline G. Cette famille est active sur les entérocoques et les bacilles Gram négatifs, notamment *Pseudomonas aeruginosa* et *Klebsiella*.

L'uréidopénicilline est un antibiotique de la famille des antipyocyaniques. Il s'agit d'antibiotiques agissant sur le bacille pyocyanique ou *Pseudomonas aeruginosa* dont l'administration est toujours parentérale et les indications sont larges. Les molécules sont la pipéracilline et la mezlocilline. Elles peuvent être utilisées seules ou associées à un inhibiteur de β -lactamases afin d'élargir le spectre d'activité [25] [26].

Les carboxypénicillines font également partie de la famille des antibiotiques antipyocyaniques. Leur usage actuel est anecdotique. La molécule utilisée est la ticarcilline et l'administration se fait uniquement par voie parentérale.

Les indications et spectres principaux sont les infections à *Pseudomonas Aeruginosa* sensibles à la ticarcilline et les infections à *Enterobacter* sensibles à la ticarcilline [27].

2.1.1.5 Les amidino-pénicillines

Leur spectre d'action est limité aux bacilles Gram négatifs (Entérobactéries). Le pivmecillinam est uniquement indiqué pour la prise en charge d'infections urinaires [28].

2.1.1.6 Les inhibiteurs de la β -lactamase

Les inhibiteurs de la β -lactamase n'ont aucune activité antibactérienne propre. Ils servent de cible aux β -lactamases en protégeant la β -lactamine à laquelle ils sont couplés. Ils se fixent de façon irréversible aux β -lactamases bactériennes et potentialisent les effets de la β -lactamine utilisée en la protégeant de l'inactivation par des bactéries productrices de β -lactamase type pénicillinase. Elles sont peu efficaces vis-à-vis des carbapénèmes voire totalement inefficaces contre les céphalosporinases.

L'acide clavulanique est couplé à l'amoxicilline ou la ticarcilline pour potentialiser ses effets, de même que le sulbactam à l'ampicilline, le tazobactam à la pipéracilline et l'avibactam à la ceftazidime (céphalosporine de troisième génération) [29].

2.1.2 Les céphalosporines

Les céphalosporines sont des produits à large spectre, mais dont l'intérêt réside surtout vis-à-vis de leur activité sur les bacilles Gram négatif. Elles sont classées selon leur spectre ainsi que leur comportement vis-à-vis des céphalosporinases [30] [31].

2.1.2.1 Les céphalosporines de 1^{ère} génération (C1G)

Les C1G sont actives sur les Cocci Gram positifs dont *Staphylococcus aureus méti-S*, les bacilles Gram négatifs non producteurs de β -lactamases ainsi que sur certaines bactéries anaérobies. Elles sont relativement résistantes vis à vis des pénicillinases mais sont détruites par les céphalosporinases et sont inactives sur *Pseudomonas aeruginosa*. Il existe une résistance naturelle de certaines entérobactéries vis-à-vis des C1G.

En pratique, l'utilisation des C1G est surtout réservée à l'antibioprophylaxie chirurgicale orthopédique et vasculaire.

Parmi les molécules à disposition, l'administration peut se faire soit per os (Céfadroxil, Céphalexine), soit par voie parentérale (Céfalotine, Céfazoline, Céfradine).

2.1.2.2 Les céphalosporines de 2^{ème} génération (C2G)

Les C2G ont un spectre d'action similaire à celui des C1G mais une activité plus étendue sur les entérobactéries, variable selon les molécules.

Si l'administration est orale (Céfuroxime), les indications sont les infections des voies aériennes supérieures et inférieures tandis que l'administration par voie parentérale (Céfamandole et céfoxitine) est indiquée pour l'antibioprophylaxie chirurgicale, cardiaque et orthopédique.

2.1.2.3 Les céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G)

Il s'agit de molécules utiles mais dont la prescription doit être limitée au maximum car à l'origine de l'émergence de bactéries multi-résistantes dont les β -lactamases à spectre élargi ou BLSE. Il existe peu d'indications des C3G orales (Cefixime) car elles présentent une mauvaise biodisponibilité et donc des concentrations sériques et tissulaires souvent sub-inhibitrices.

Les C3G injectables (Cefotaxime, Ceftriaxone, Ceftazidime) possèdent une activité sur les aérobies Gram négatif notamment les entérobactéries, sur les aérobies Gram positifs tel que le *Staphylococcus aureus méti-S* mais à un degré moindre par rapport à C1G et C2G et elles ne possèdent aucune activité sur les entérocoques. La seule C3G ayant une activité sur *Pseudomonas aeruginosa* est la ceftazidime.

Les indications des C3G injectables sont les infections graves en milieu hospitalier notamment celles à pneumocoques ou entérobactéries.

2.1.2.4 Les céphalosporines de 4^{ème} génération (C4G)

Les C4G existent uniquement sous forme injectable (Céfépime) et possèdent le spectre des C3G avec en plus une activité sur *Pseudomonas aeruginosa*, et sur les entérobactéries sécrétrices de céphalosporinases.

Elles sont réservées aux infections graves notamment nosocomiales à bactéries sensibles et leur but principal est d'éviter l'emploi de carbapénèmes particulièrement générateur de résistances [30].

2.1.2.5 Les céphalosporines de 5^{ème} génération (C5G)

Ceftaroline est une C5G injectable et possède une affinité particulière pour *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM ou méti-R) et pour *Streptococcus pneumoniae* non sensible à la pénicilline (SPNSP). Son indication se limite aux infections compliquées de la peau et des tissus mous et aux pneumonies communautaires [32].

Ceftobiprole est également injectable et ses indications ne se limitent qu'aux pneumonies communautaires ou nosocomiales [33].

Ces molécules ont des niveaux d'activités insuffisants sur *Pseudomonas aeruginosa* et ne sont utilisées qu'en seconde intention ou lors d'absence d'alternative thérapeutique.

2.1.3 Les carbapénèmes

Les carbapénèmes possèdent un très large spectre antibactérien ainsi qu'une grande stabilité vis-à-vis de la quasi-totalité des β -lactamases. Elles sont utilisées en traitement probabiliste lors d'infections nosocomiales sévères à germes résistants aux autres antibiotiques.

Trois molécules sont commercialisées, toutes administrées par voie parentérale et leurs spectres d'activité couvrent quasiment toutes les bactéries y compris les anaérobies, les bactéries sécrétrices de céphalosporinases et les BLSE. L'imipénème et le méropénème présentent néanmoins une résistance à *Staphylococcus aureus méti-R* et *Enterococcus faecium*. Ertapénème présente en plus une résistance à *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*.

Elles représentent le dernier rempart contre les bacilles gram négatifs multi-résistants mais il existe malgré tout une émergence d'entérobactéries productrices de carbapénémases [34].

2.1.4 Les monobactames

L'aztréonam est la seule molécule commercialisée. Elle est administrable uniquement sous forme injectable et est réservée à l'usage hospitalier.

Elle possède une activité sur les bacilles Gram négatifs dont *Pseudomonas aeruginosa* et est utilisée lors d'infections sévères (sauf méningites) principalement nosocomiales chez les patients allergiques aux autres β -lactamines [34].

2.1.5 Contre-indications et effets indésirables des β lactamines [36]

Les réactions allergiques peuvent être de deux types :

- soit de type I (ou à hypersensibilité immédiate) qui peuvent apparaître jusqu'à 4 heures après l'ingestion en cas de prise orale et se manifester par un urticaire généralisé, un angioedème, une dyspnée, une hypotension ou un choc.
- soit de type II (ou atteinte cutanée retardée) pouvant survenir après au moins trois jours de traitement sous la forme d'un rash maculopapuleux.

Sont également observés :

- Des troubles digestifs tels que nausées, vomissements ou diarrhées, d'autant plus importants avec les β -lactamines à large spectre
- Un dysmicrobisme intestinal (syndrome de l'intestin irritable) pouvant aboutir à des surinfections à *Candida* ou à des colites pseudomembraneuses à *Clostridium difficile*.

Parmi les interactions médicamenteuses notables, la prise concomitante d'allopurinol et de pénicilline augmente le risque de réactions cutanées.

La prise de β -lactamine ralentit l'élimination du méthotrexate augmentant ainsi sa toxicité.

En cas d'insuffisance rénale, une adaptation des posologies des β -lactamines est indispensable.

2.2 Les macrolides et apparentés

Il s'agit de produits d'origine naturelle (*Streptomyces* du sol) dont certains sont hémisynthétiques. Ils possèdent des structures chimiques très différentes mais la même cible moléculaire, le ribosome, ainsi que les mêmes mécanismes d'action et la même pharmacocinétique.

Il s'agit d'antibiotiques bactériostatiques ou faiblement bactéricides suivant les produits et les espèces bactériennes considérés.

Ils sont répartis en trois groupes, les macrolides, les lincosamides et les synergistines.

2.2.1 Les macrolides vrais

Les macrolides sont classifiés selon leurs nombres d'atomes de carbone dans le cycle macrolactonique. Le chef de file des macrolides à 14 ou 15 atomes de carbone est l'érythromycine (figure 2) et tous les produits d'hémisynthèse dérivent de cette molécule.

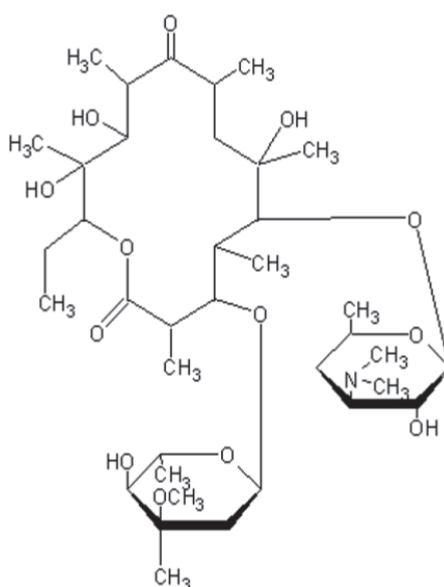


Figure 2: Structure de l'érythromycine

Les macrolides à 14 atomes de carbone sont l'érythromycine, la roxithromycine, la clarithromycine et la dirithromycine. L'azithromycine possède 15 atomes de carbone. Et enfin les macrolides à 16 atomes de carbone sont la spiramycine, la josacine et la midécamycine [37].

Les macrolides ont un spectre d'action majoritairement orienté vers les bacilles gram positifs aérobies mais présentent néanmoins une résistance contre les SARM, les entérocoques et les pneumocoques dans 50 à 70% des cas. Ils sont efficaces contre certains bacilles gram positifs anaérobies comme *Clostridium*.

Ils pénètrent mal à travers la membrane externe des gram négatifs à l'exception de quelques bactéries comme *Neisseria spp*, *Haemophilus influenzae*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter*, *Legionella pneumophila* ainsi que *Chlamydia spp*.

La spiramycine est sensible aux toxoplasmes et est notamment prescrite chez la femme enceinte. Ils sont également actifs contre certaines bactéries atypiques telles que les mycoplasmes, les spirochètes ou encore les mycobactéries [38].

Les macrolides sont fréquemment prescrits en médecine de ville car ils sont peu toxiques, relativement bien tolérés et actifs contre de nombreux germes de la sphère oto-rhino-laryngologique. Ils sont alors utilisés en 1^{ère} ou 2^{ème} intention après les β -lactamines lorsque le germe est résistant ou lors de contre-indications.

Les principales indications sont les infections génitales, oto-rhino-laryngologiques, broncho-pulmonaires, dermatologiques ou dentaires.

Tous les macrolides sont contre-indiqués en cas d'hypersensibilité ou d'insuffisance hépatique sévère. La plupart d'entre eux inhibent les cytochromes P450 à l'origine de nombreuses interactions médicamenteuses notamment avec les dérivés de l'alcaloïde de l'ergot de seigle, certains médicaments du système nerveux (tels que les benzodiazépines) ou encore les hypocholestérolisants (statines) ou les antiarythmiques [37].

L'érythromycine peut également entraîner des troubles gastro-intestinaux moins fréquents avec l'usage de clarithromycine et d'azithromycine ainsi que des troubles transitoires de l'audition.

2.2.2 Les lincosamides

Les lincosamides réunissent deux produits, la clindamycine qui est un produit naturel extrait de *Streptomyces lincolnensis* et la lincomycine qui est un produit d'hémisynthèse.

Les lincosamides sont des produits bactériostatiques et ont une activité microbiologique très proche des macrolides. Leur cible est représentée par les germes Gram positifs aérobies, notamment les staphylocoques, les streptocoques et de nombreux germes anaérobies tels que *Clostridium*, *Mycoplasma homini*, *Chlamydia trachomatis* ainsi que certains parasites comme *Toxoplasma gondii*, *Pneumocystis carinii* et *Plasmodium*.

Les indications des lincosamides sont le traitement curatif des infections graves à germes Gram positifs, à germes anaérobies, infections broncho-pulmonaires, oto-rhino-laryngologiques, stomatologiques, ostéo-articulaires ou cutanées ainsi que pour le traitement prophylactique de l'endocardite infectieuse en cas d'allergie au β -lactames pour les patients à haut risque infectieux lors de soins dentaires ou chirurgie des voies aériennes et en prévention des infections post-opératoires.

Les contre-indications à l'utilisation des lincosamides sont les hypersensibilités et les maladies coliques chroniques car le spectre large des lincosamides expose à des nausées et à de fortes diarrhées mais également à des entérocolites pseudo-membraneuses par prolifération en rebond du *Clostridium difficile* [39].

2.2.3 Les synergistines (Streptogramines)

Il s'agit d'un mélange complexe de deux molécules agissant en synergie.

Les streptogramines sont actives, bactériostatiques voire bactéricides à fortes doses, sur les bactéries Gram positif, streptocoques, staphylocoques, pneumocoques, *Haemophilus influenzae* ou encore *Enterococcus faecium*.

Les synergistines ne sont plus représentées que par un dérivé puissant, la pristinamycine et la quinupristine-dalfopristine (SYNERCID®) qui est une association de deux nouveaux antibiotiques semi-synthétiques dérivés de la pristinamycine. L'association s'administre par voie parentérale.

Ces produits sont actifs contre des germes Gram positif comme les staphylocoques, les pneumocoques et les entérocoques résistants à la méthicilline et à la vancomycine.

Les synergistines sont très utiles en prévention des infections avant des gestes invasifs, des affections oto-rhino-laryngologiques, pulmonaires, génitales, osseuses et articulaires. Elles sont souvent prescrites consécutivement à un antibiogramme ou en cas d'allergie aux pénicillines.

Les effets indésirables comportent surtout des allergies et des troubles cutanés [40].

2.3 Les aminosides

Les aminosides sont des molécules naturelles ou hémi-synthétiques de petites tailles et très hydrophiles. Ils possèdent une activité bactéricide concentration-dépendante. Leur capacité à traverser la paroi intestinale étant très faible, ils sont uniquement administrés par voie parentérale.

Les aminosides sont représentés par quatre molécules, la gentamicine, la tobramycine, la nétilmicine et l'amikacine qui n'est plus commercialisée en France.

Ils ont un intérêt thérapeutique dans les infections sévères en conservant une activité bactéricide vis-à-vis de nombreuses bactéries Gram négatif et Gram positif.

La gentamicine et la nétilmicine sont les molécules les plus actives sur les coques à Gram positif. Ces molécules ont une activité comparable sur les entérobactéries. Les souches productrices d'une BLSE conservent une sensibilité à la gentamicine de l'ordre de 50 %. La tobramycine est l'aminoside le plus bactéricide et celui qui présente le pourcentage de résistance le plus bas sur *Pseudomonas aeruginosa*.

Les aminosides sont souvent utilisés en association afin d'élargir le spectre et diminuer par conséquent les résistances en recherchant une synergie bactéricide.

Il existe deux risques majeurs à leur utilisation : une néphrotoxicité et une ototoxicité. Par conséquent, ces molécules sont souvent employées sur une courte période en traitement probabiliste lors d'infections sévères dans l'attente des résultats de l'antibiogramme [41].

2.4 Les tétracyclines

Les cyclines sont des antibiotiques isolés de souches de *Streptomyces*, aujourd'hui obtenus par hémi-synthèse. Elles doivent leur nom à leur structure tétracyclique commune. Les cyclines sont des antibiotiques bactériostatiques à large spectre.

La chlortétracycline et l'oxytétracycline font partie des tétracyclines de première génération et sont commercialisées en France uniquement sous forme de pommade.

La doxycycline, la lymécycline, la méthylèncycline et la minocycline sont les tétracyclines de seconde génération et sont indiquées principalement à cause de leur activité sur différents germes à développement intracellulaire, notamment les chlamydiae et les mycoplasmes.

Sans rapport avec leur activité antibiotique, les tétracyclines réduisent l'activité des collagénases, propriété intéressante dans le traitement des parodontopathies. Les tétracyclines possèdent également une activité anti-résorptive, ce qui en fait l'antibiotique de choix en cas de traumatisme dentaire [42].

Leurs indications concernent diverses maladies infectieuses, notamment respiratoires et génitales, ou dermatologiques (traitement de l'acné).

Parmi les effets indésirables, il existe un risque de photosensibilisation ainsi qu'une possibilité de coloration permanente des dents qui contre-indique ces médicaments chez la femme enceinte à partir du quatrième mois de grossesse et chez l'enfant de moins de huit ans. Les cyclines sont également contre-indiquées en association avec les traitements oraux de la famille des rétinoïdes car il existe un risque d'hypertension intracrânienne [43].

2.5 Les quinolones

Les quinolones sont des antibiotiques bactéricides concentration-dépendants, à spectre antibactérien large et recommandés dans de nombreuses indications mais leur emploi tend à diminuer du fait de l'émergence de nombreuses souches résistantes.

2.5.1 Les quinolones proprement dites

Les quinolones de première génération regroupent l'acide nalidixique, le fluméquine et l'acide pipémidique. Le spectre d'activité des quinolones est essentiellement limité aux bacilles Gram négatifs tel que les entérobactéries à l'exception de *Pseudomonas aeruginosa*.

Leur indication est limitée aux infections urinaires [44].

2.5.2 Les fluoro-quinolones

Les fluoro-quinolones de deuxième génération comprennent les fluoro-quinolones urinaires (norfloxacin, enoxacin et loméfloxacin) et systémiques (Ofloxacin, ciprofloxacin, péfloxacin).

Le spectre d'activité est étendu au *Staphylococcus aureus* Mécilline Sensible, *Pseudomonas aeruginosa* ainsi que différents germes à développement intracellulaire. Cette augmentation de l'activité antibactérienne et l'élargissement du spectre d'activité proviennent de l'ajout d'un atome de fluor.

Les fluoro-quinolones anti-pneumococciques ou de troisième génération et quatrième génération ont un spectre élargi vers les streptocoques et les germes anaérobies. Ils comprennent levofloxacin, moxifloxacin, sparfloxacin, gémifloxacin

Leur indication est plus large que pour les quinolones de première génération, ils peuvent être prescrits en cas d'infections urinaires, osseuses, intra-abdominales, broncho-pulmonaires et oto-rhino-laryngologiques.

L'utilisation de cette famille de médicaments est contre-indiquée en cas d'intolérance, d'antécédents de tendinopathie sous fluoro-quinolones, d'association enoxacin et théophylline, de grossesse et d'allaitement, de déficit en G6PD ainsi que chez l'enfant en période de croissance [44].

2.6 Les produits nitrés

2.6.1 Les nitrofuranes

Les nitrofuranes possèdent un spectre large et sont réservés aux infections urinaires ou intestinales. Deux produits composent ce groupe, nitrofurantoïne et nifuroxazide.

La nitrofurantoïne agit par inhibition de plusieurs systèmes enzymatiques bactériens sur des espèces à Gram négatif et à Gram positif. Cette molécule est réservée au traitement des infections urinaires sous quatre conditions : en traitement curatif et non prophylactique, pour des infections documentées, uniquement chez la femme et non chez l'homme, et pour une durée brève (5-7 jours) [45].

Le nifuroxazide, quant à lui, est utilisé dans le traitement de diarrhées d'origine bactérienne.

2.6.2 Les nitro-imidazolés

Les nitro-imidazoles sont des antibiotiques bactéricides actifs contre les germes anaérobies sauf *Propionibacterium acnes* et *Actinomyces sp* ainsi que les protozoaires comme *Trichomonas vaginalis*, *Giardia intestinalis* et *Entamoeba histolytica*.

Les produits appartenant à ce groupe sont le métronidazole, l'ornidazole et le tinidazole.

Le métronidazole est utilisé dans la prise en charge d'acné rosacées, d'amibiases hépatiques et intestinales, de giardiases, de trichomonases urogénitales, vaginites ou encore d'infections à germes anaérobies. En odontologie, le métronidazole est utilisé dans la prise en charge des parodontites [46].

3. Mode d'action des antibiotiques utilisés en odontologie

Tableau I : Classification des antibiotiques en fonction de leur mode d'action [47]

Mode d'action	Famille d'antibiotique	Exemple de molécule
Inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne	Betalactamines	Amoxicilline* Amoxicilline/Acide clavulanique*
	Fosfomycine Glycopeptides	Fosfacine Vancomycine
Inhibition de la synthèse protéique bactérienne	Tétracyclines Macrolides	Doxycycline* Azithromycine* Clarithromycine* Spiramycine* Clindamycine* Pristinamycine*
	Lincosamides Streptogramines	
	Aminosides Phénicolés Acide fusidique Oxazolidinones	Streptomycine Tiamphénicol Acide fusidique Linézolide
Inhibition des acides nucléiques	Produits nitrés	Métronidazole*
	Quinolones Fluoroquinolones Rifamycines	Ciprofloxacine Fluméquine Rifamycine
Inhibition de la synthèse des folates	Sulfamides Triméthoprim	Sulfadiazine Triméthoprim
Augmentation de la perméabilité de la membrane bactérienne	Polymixines Gramicidine et Tyrocidine	Colistine Bacitracine et tyrothricine

* : Antibiotiques prescrits en odontologie

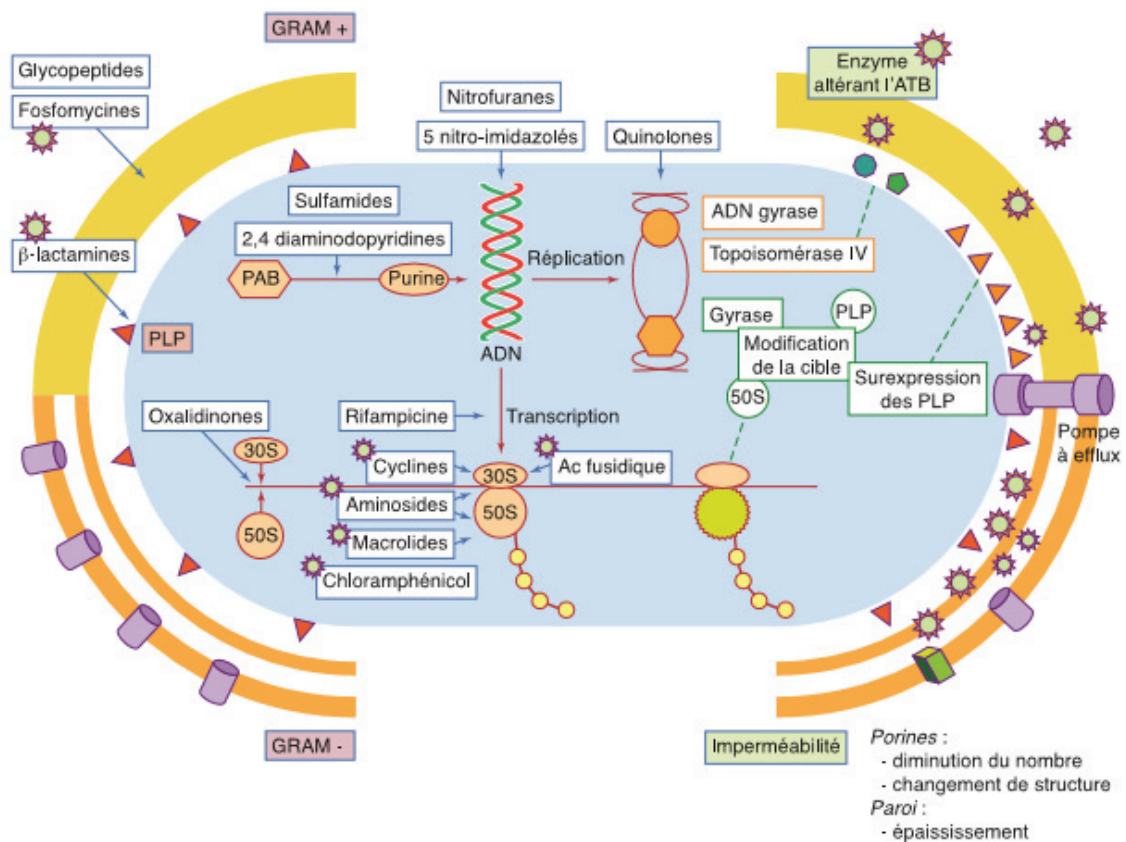


Figure 3 : Mode d'action des antibiotiques [48]

3.1 Inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne

Les β-lactamines, largement prescrites en odontologie, sont l'exemple de choix de ce mode d'action.

Les cibles des β-lactamines sont des enzymes appelées protéines liant la pénicilline ou PLP qui sont présentes sur la membrane cytoplasmique (Figure 3) des bactéries et qui permettent la synthèse de la paroi bactérienne par assemblage des chaînes peptidiques. Ces protéines correspondent aux transpeptidases, carboxypeptidases et glycosyltransférases et la fixation des β-lactamines sur ces PLP inhibent alors la synthèse du peptidoglycane provoquant ainsi l'arrêt de la croissance bactérienne et sa lyse par inhibition compétitive (Figure 4).

Selon les bactéries, les β -lactamines possèdent des affinités différentes pour les PLP. Tandis que les PLP des bactéries Gram positif sont facilement atteintes, celles des Gram négatif ne peuvent être atteintes qu'après le passage à travers les canaux porines de leur membrane externe [21].

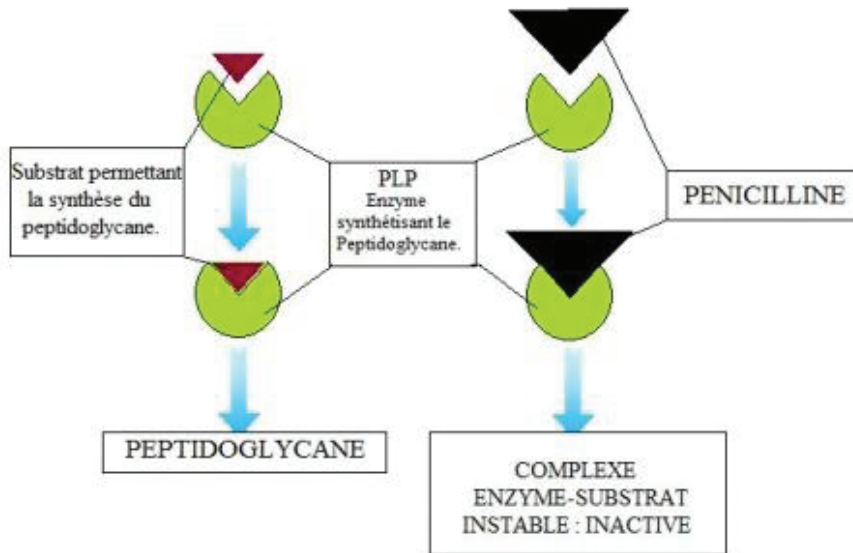


Figure 4 : Mode d'action des bêta-lactamines par inhibition compétitive [49]

3.2 Inhibition de la synthèse protéique bactérienne

Le ribosome est un organe présent dans le cytoplasme bactérien. Il est à l'origine de la synthèse protéique et par conséquent, il sert à décoder l'information génétique.

Le ribosome est composé de deux sous unités (Figure 5) :

- La sous unité 30S qui contient le site de fixation de l'ARN de transfert (ARNt) qui va lui-même décoder l'information portée par l'ARN messager (ARNm)
- La sous unité 50S qui est responsable de la formation de la liaison peptidique entre les acides aminés [50].

Les macrolides et apparentés possèdent une activité intra-microbienne en inhibant la synthèse des protéines ARN-dépendantes. Leur fixation sur la sous-unité 50S du ribosome (portion 23S ribosomale) provoque l'arrêt de l'élongation de la chaîne peptidique aboutissant à la formation de protéines incomplètes.

Ces antibiotiques n'ont pas d'activité sur la majorité des bacilles Gram négatif car ils ne peuvent pas traverser leurs membranes externes.

Les aminosides se fixent près du site de décodage (site «A»), ce qui entraîne une mauvaise reconnaissance du codon de l'ARNm par l'ARNt chargé, conduisant à des erreurs de traduction.

Les tétracyclines pénètrent par diffusion passive dans le cytoplasme et inhibent la synthèse des protéines en se liant à la sous-unité 16S, près du site de décodage (site «A»). Cette liaison bloque alors l'accès au site «A» pour l'ARNt [51] [52].

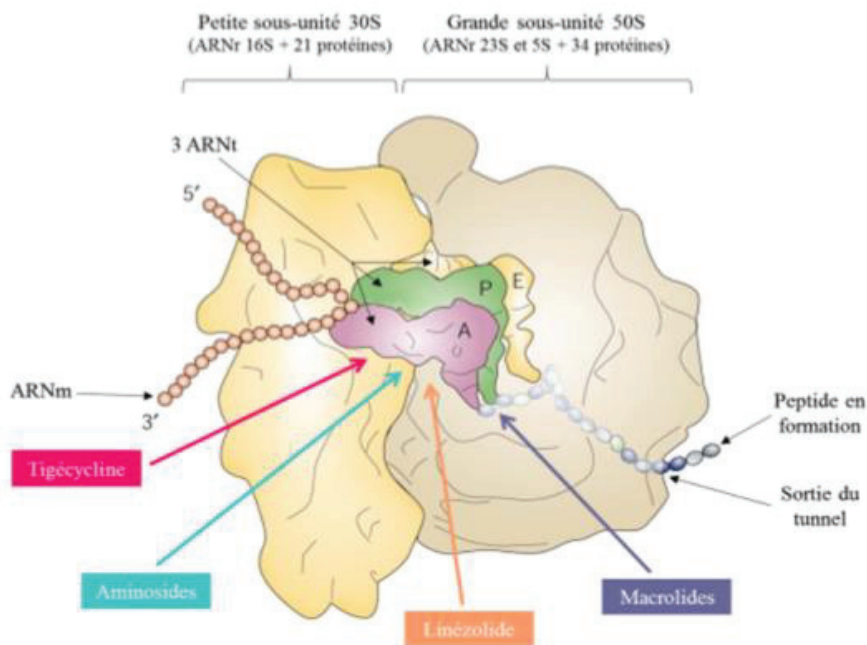


Figure 5 : Sites d'action des antibiotiques inhibiteurs de la synthèse protéique sur le ribosome [52] [53]

3.3 Inhibition de la synthèse et de la fonction des acides nucléiques

Les bactéries possèdent un appareil nucléaire constitué d'acide désoxyribonucléique (ADN) qui est le support de l'information génétique. L'ADN chromosomique est constitué d'une double hélice d'ADN circulaire. L'ADN gyrase est une protéine spécifique des bactéries,

qui est essentielle à la réplication de leur chromosome circulaire. La présence du surenroulement négatif créé par la gyrase (topoisomérase II) favorise en particulier le déroulement local de la double hélice nécessaire à la transcription et à la réplication, par les ARN polymérases et ADN polymérases.

Les constituants de l'appareil nucléaire sont la cible d'action de plusieurs antibiotiques : les quinolones inhibent les topoisomérases, les rifamycines inhibent les ARN polymérases, tandis que les nitroimidazolés entraînent la fragmentation de l'ADN chez les anaérobies stricts [54].

4. Prescriptions des antibiotiques en pratique bucco-dentaire

La prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire dépend des risques liés au patient, des actes bucco-dentaires envisagés et du risque de survenue de bactériémie.

Il existe trois groupes de patients :

- La population générale qui, par définition s'oppose aux deux autres groupes. La survenue d'une bactériémie n'est pas exclue chez cette catégorie de patients, ils ne présentent aucun des facteurs de risque des deux catégories suivantes majorant la probabilité de survenue d'une infection suite à un acte bucco-dentaire.
- Le patient immunodéprimé
- Le patient à haut risque d'endocardite infectieuse

4.1 Patients à risque infectieux

4.1.1 Patient immunodéprimé

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

En l'absence de critères objectifs, biologiques ou cliniques, permettant de l'évaluer, la décision d'inclure un patient dans ce groupe doit relever d'une décision collégiale entre d'une part, le chirurgien-dentiste ou le stomatologue et, d'autre part, les médecins concernés.

L'immunodépression peut être liée à un état pathologique comme [56] :

- Le SIDA si le taux de CD4 < 200mm³
- Le diabète non équilibré avec une hémoglobine glycosylée > 7

Elle peut également être liée à la prise de médicaments immunosuppresseurs ou immunomodulateurs dans le cas de greffe ou de transplantation d'organe ou de présence de maladie auto-immunes dont les plus fréquentes sont la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux systémique, le purpura thrombopénique immunologique, l'anémie hémolytique auto-immune, l'érythroblastopénie auto-immune, la polymyosite et dermatomyosite, le syndrome de Gougerot-Sjögren, la cryoglobulinémie, les vascularites, l'auto-anticorps anti-facteur VIII, les micro-angiopathies thrombotiques, la glomérulonéphrite extramembraneuse, le pemphigus vulgaire, la myasthénie, les neuropathies avec anticorps anti-MAG ou encore la sclérose en plaque.

Parmi les différents immunomodulateurs utilisés dans ces maladies, on cite [56] :

- Les corticoïdes qui inhibent le système immunitaire et inflammatoire pendant la durée du traitement. Néanmoins, une corticothérapie par voie générale ne nécessite pas de prise en charge particulière si la posologie est inférieure à 10mg/j équivalent prednisone ou si elle a une durée inférieure à 8 jours pour une posologie inférieure ou égale à 1mg/kg/j équivalent prednisone
- Les thérapeutiques biologiques ciblées à visée immunosuppressives telles que abatacept, adalimumab, alemtuzumab, etanercept, infliximab, ofatumumab, rituximab et tocilizumab qui fragilisent les défenses immunitaires et favorisent les infections
- Les autres immunosuppresseurs tels que la cyclosporine, le tacrolimus, le sirolimus et l'everolimus destinés à réduire le risque de rejet après transplantation d'un organe
- Les chimiothérapies anticancéreuses peuvent engendrer un taux de polynucléaires neutrophiles inférieur à 500 /mm³ de sang et nécessitent alors certains soins sous antibioprofylaxie poursuivie jusqu'à la cicatrisation muqueuse de la plaie
- Les biphosphonates administrées par voie parentérale qui nécessitent une prise en charge particulière lors de chirurgie compte tenu du risque élevé d'ostéochimionécrose
- La radiothérapie cervico-faciale nécessite également une prise en charge particulière lors de chirurgie compte tenu du risque élevé d'ostéoradionécrose si la dose d'irradiation est supérieure à 30 Grays.

4.1.2 Patient à haut risque d'endocardite infectieuse

Ce groupe réunit uniquement les patients présentant une cardiopathie définie comme étant à haut risque d'endocardite infectieuse et exclu par conséquent toutes les autres cardiopathies.

Cardiopathies à haut risque d'endocardite infectieuse [55] :

- 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.

4.2 Antibiothérapie prophylactique

L'antibiothérapie prophylactique consiste en l'administration d'une dose unique d'antibiotique par voie systémique dans l'heure qui précède l'acte invasif. Elle a pour objectif de prévenir le développement d'une infection locale, générale ou à distance et s'utilise donc en l'absence de tout foyer infectieux [55].

4.2.1 Actes non invasifs

Quelque soit le niveau de risque infectieux du patient, l'antibiothérapie prophylactique n'est pas indiquée pour la réalisation d'actes non invasifs [55].

Il semble qu'il y ait plus de bactériémies induites par les actes de la vie courante (brossage, mastication de chewing-gum) que de bactériémies induites par des soins dentaires [56].

Parmi les actes non invasifs, on peut citer [55] :

- Les actes de prévention non sanglants
- Les soins conservateurs
- Les soins prothétiques non sanglants
- La dépose post-opératoire de sutures
- La pose de prothèses amovibles
- La pose ou ajustements d'appareils orthodontiques
- La prise de radiographies dentaires

4.2.2 Les actes invasifs (Tableau III)

Un acte est considéré comme invasif uniquement s'il est susceptible d'induire une infection locale, à distance ou générale. Pour la population générale, la plupart des actes invasifs ne nécessite pas d'antibiothérapie prophylactique.

Chez le patient immunodéprimé, l'antibiothérapie prophylactique dépend des situations cliniques.

Chez le patient à haut risque d'endocardite infectieuse, l'antibiothérapie prophylactique est recommandée :

- pour tout acte dentaire impliquant une manipulation de la gencive (par exemple, le détartrage) ou concernant la région périapicale de la dent ;
- en cas d'effraction de la muqueuse orale (exceptée l'anesthésie locale ou locorégionale) [55].

Tableau II : Schéma d'administration préconisé pour l'antibioprophylaxie [55]

Situations	Antibiotique	Adulte	Enfant
		Posologies quotidiennes établies pour un adulte à la fonction rénale normale	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 en 1 prise l'heure précédant l'intervention	50 mg/kg – v.o. ou i.v en 1 prise l'heure précédant l'intervention
En cas d'allergie aux pénicillines	Clindamycine	600 mg - v.o. ou i.v en 1 prise l'heure précédant l'intervention	20 mg/kg – v.o. ou i.v en 1 prise l'heure précédant l'intervention

Tableau III : Recommandations de prescription d'une antibiothérapie prophylactique en fonction des actes [55]

ACTES INVASIFS	PATIENTS		
	Population générale	Immunodéprimés	A haut risque d'endocardite infectieuse
Mise en place d'une digue	-	-	R
Soins endodontiques :			
Traitement des dents à pulpe vitale	-	R	R
Traitement des dents à pulpe nécrosée	-	R	Acte contre-indiqué
Reprise de traitement avec ou sans lésion inflammatoire périapicale d'origine endodontique	-	R	Acte contre-indiqué
Chirurgie périapicale avec ou sans comblement à l'aide d'un substitut osseux	-	R	Acte contre-indiqué
Actes et soins parodontaux :			
Détartrage avec et sans surfaçage radiculaire	-	R	R
Sondage parodontal	-	R	R
Chirurgie parodontale :			
Allongement coronaire	-	R1	Acte contre-indiqué
<u>Chirurgie de la poche :</u>			
Lambeau d'accès	-	R1	Acte contre-indiqué
Comblement et greffes osseuses	-	R1	Acte contre-indiqué
Membrane de régénération parodontale	-	R1	Acte contre-indiqué
Protéines dérivées de la matrice amélaire	-	R1	Acte contre-indiqué
<u>Chirurgie plastique parodontale :</u>			
Lambeau déplacé	-	R1	Acte contre-indiqué
Greffe gingivale	-	R1	Acte contre-

			indiqué
Avulsion dentaire :			
Dent sur arcade, alvéolectomie, séparation de racines	-	R	R
Amputation radiculaire	-	R	Acte contre-indiqué
Dent de sagesse mandibulaire incluse	R	R	R
Dent incluse (hors dent de sagesse mandibulaire), dent en désinclusion, germectomie	R	R	R
Chirurgie préorthodontique des dents incluses ou enclavée	R	R	Acte contre-indiqué
Autotransplantation	R	R1	Acte contre-indiqué
Chirurgie osseuse (hors actes de chirurgie maxillo-faciale et ORL)	R	R*	R
Exérèse des tumeurs et pseudotumeurs bénignes de la muqueuse buccale	-	R*	R
Freinectomie	-	R*	R
Biopsie des glandes salivaires accessoires	-	R*	R
Chirurgie préimplantaire :			
Élévation du plancher sinusien avec ou sans matériau de comblement	R	R1	Acte contre-indiqué
Greffe osseuse en onlay	R	R1	Acte contre-indiqué
Membrane de régénération osseuse ou matériau de comblement	R	R1	Acte contre-indiqué
Chirurgie implantaire :			
Pose de l'implant	-	R1	Acte contre-indiqué
Dégagement de l'implant	-	R1	Acte contre-indiqué
Chirurgie des péri-implantites :			
Lambeau d'accès, comblement, greffe osseuse, membrane	-	R1	Acte contre-indiqué

Anesthésie locale ou locorégionale dans un tissu non infecté	-	-	-
Anesthésie locale intraligamentaire	-	R*	Acte contre indiqué
Soins prothétiques à risque de saignement	-	R	R
Soins orthodontiques à risque de saignement	-	R	R

- : Prescription non recommandée

R : Prescription recommandée

R* : Chez le patient immunodéprimé, l'intérêt de l'antibiothérapie prophylactique doit être déterminé en fonction du risque infectieux.

R1 : Chez le patient immunodéprimé, le rapport entre bénéfice de l'intervention et risque infectieux devra être pris en compte.

4.3 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 fait 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, l'antibiothérapie curative est toujours indiquée en complément du traitement local adéquat. L'antibiothérapie curative ne doit ni différer, ni se substituer au traitement étiologique non médicamenteux, en particulier chirurgical, du foyer infectieux [55].

Tableau IV : Antibiothérapie curative dans le traitement des caries, pulpopathies et complications périapicales [55]

PATHOLOGIES D'ORIGINES INFECTIEUSES	PATIENTS		
	Population générale	Immunodéprimés	A haut risque d'endocardite infectieuse
Caries	-	-	-
Pulpopathies et complications périapicales			
Pulpopathies (pulpites réversibles ou irréversibles)	-	-	- (1)
Complications de la pathologie pulpaire	-	-	- (2)

- : Prescription non recommandée

(1) : Pour pouvoir réaliser le traitement endodontique chez un patient à haut risque d'endocardite infectieuse, la dent doit présenter des signes de vitalité et le traitement doit respecter trois conditions : mise en place d'un champ opératoire étanche, accessibilité de la totalité de l'endodonte et réalisation du traitement en une seule séance

(2) : Chez le patient à haut risque d'endocardite infectieuse, le traitement endodontique des dents à pulpe non vitale ainsi que la reprise de traitement endodontique sont contre-indiqués.

Tableau V : Antibiothérapie curative dans le traitement des maladies parodontales [55]

PATHOLOGIES D'ORIGINES INFECTIEUSES	PATIENTS			Prescription Recommandée (Voir tableau X et XI)
	Population générale	Immunodéprimés	A haut risque d'endocardite infectieuse	
Gingivite induite par la plaque dentaire	-	-	-	
Parodontite (débridement mécanique)				
Chronique	-	-	-	
Agressive localisée	R	R	R	Cas III ou cas IV
Agressive généralisée	R	R	R	Cas IV
« Réfractaire au traitement »	R	R	R	(1)
Maladies parodontales nécrosantes	R	R	R	Cas II
Parodontites (traitement chirurgicale)	-	-	SO	
Abcès parodontal	-	R	R	Cas I
Lésion combinée endo-parodontale	-	-	SO	
Infection locale relative aux protocoles de régénération parodontale	-	R	SO	Cas I

- : Prescription non recommandée

R : Prescription recommandée

(1) : Est jugée « réfractaire au traitement », une parodontite dont le traitement parodontal a été correctement conduit (débridement mécanique avec ou sans antibiothérapie curative par voie systémique, puis traitement chirurgical si les résultats du débridement mécanique ont été jugés insuffisants lors de la séance de réévaluation). Le choix de la molécule antibiotique repose alors sur argument bactériologique.

SO : Sans objet car l'acte local adapté est contre indiqué

Tableau VI : Antibiothérapie curative dans le traitement des pathologies péri-implantaires [55]

PATHOLOGIES D'ORIGINES INFECTIEUSES	PATIENTS			Prescription Recommandée (Voir tableau X et XI)
	Population générale	Immunodéprimés	A haut risque d'endocardite infectieuse	
Mucosites péri-implantaires	-	-	-	
Péri-implantite	-	R	R	Cas I

- : Prescription non recommandée

R : Prescription recommandée

Tableau VII : Antibiothérapie curative dans le traitement des autres infections bucco-dentaires [55]

PATHOLOGIES D'ORIGINES INFECTIEUSES	PATIENTS			Prescription Recommandée (Voir tableau X et XI)
	Population générale	Immunodéprimés	A haut risque d'endocardite infectieuse	
Accidents d'éruption dentaire				
Dent temporaire	-	-	R	Cas I
Dent permanente (péricoronarite)	R	R	R	Cas I
Cellulites				
Aigüe (suppurée, diffuse)	R	R	R	Cas I
Chronique	-	R	R	(1)
Actinomycose cervico-faciale	R	R	R	(2)
Ostéites				
Alvéolite suppurée	R	R	R	Cas I ⁽³⁾
Ostéite (maxillo- mandibulaire)	R	R	R	Cas I ⁽³⁾
Infection bactérienne des glandes salivaires	R	R	R	Cas I
Stomatites bactériennes	R	R	R	Cas I
Sinusites maxillaires aigües d'origine dentaire	R	R	R	Cas V

- : Prescription non recommandée

R : Prescription recommandée

(1) : Prescription sur argument bactériologique

(2) : Prescription sur argument bactériologique et anatomo-pathologique

(3) : Jusqu'à amendement des signes infectieux locaux

Tableau VIII : Antibiothérapie pour les cas particuliers [55]

Cas particuliers	PATIENTS		
	Population générale	Immunodéprimés	A haut risque d'endocardite infectieuse
Traumatisme alvéolo-dentaire avec ou sans effraction muqueuse ou osseuse	-	R	R
Réimplantation d'une dent luxée lors d'un traumatisme	-	R	Acte contre-indiqué
Communication bucco-sinusienne postopératoire récente	R	R	R
Alvéolite sèche	-	-	R
Prévention de l'ostéoradionécrose (en cas d'acte chirurgical sur secteur irradié)	SO	R	SO
Prévention de l'ostéonécrose d'origine médicamenteuse (en cas d'acte chirurgical) :			
Bisphosphonates par voie orale	-	-	R
Bisphosphonates par voie intra-veineuse (BPIV)	R*	R*	R*
Ostéoradionécrose sans symptomatologie infectieuse	SO	-	SO
Ostéonécrose d'origine médicamenteuse sans symptomatologie infectieuse	SO	-	SO

- : Prescription non recommandée

R : Prescription recommandée

R* : Première prise dans l'heure précédant l'acte chirurgical

SO : Sans objet car le patient doit être traité comme un patient immunodéprimé

Tableau IX : Schémas d'administration préconisés pour l'antibiothérapie des cas particuliers [55]

Antibiotiques	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
Amoxicilline	2 g/jour en deux prises	50 à 100 mg/kg/jour en deux prises
Clindamycine	1200 mg/jour en deux prises	25 mg/kg/jour en trois ou quatre prises

Durée des traitements : jusqu'à cicatrisation muqueuse pour la prévention de l'ostéoradionécrose et la prévention de l'ostéonécrose d'origine médicamenteuse (BPIV). Sept jours pour les autres situations.

4.3.1 Modalités de prescription en ambulatoire

Tableau X : Schémas d'administration préconisés chez l'adulte [55]
(posologies quotidiennes établies pour un adulte à la fonction rénale normale)

Prescription Pathologies	Traitement de première intention	Traitement de seconde intention
Cas I : Cas général	<ul style="list-style-type: none"> • amoxicilline : 2 g/j en 2 prises • azithromycine : 500 mg/j en 1 prise <u>pendant 3 jours</u> • 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 <u>pendant 3 jours</u> ou clarithromycine : 1 000 mg/jour en deux prises ou spiramycine : 9 MUI/jour en trois prises
Cas II : Maladie parodontale nécrosante	<ul style="list-style-type: none"> • métronidazole : 1 500 mg/jour en deux ou trois prises 	
Cas III : Parodontite agressive localisée	<ul style="list-style-type: none"> • doxycycline : 200mg/jour en une prise 	
Cas 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 	
Cas 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

Sauf mention contraire, la durée des traitements est de 7 jours.

Tableau XI : Schéma d'administration préconisés chez l'enfant [55]
 (Posologies quotidiennes établies pour un enfant à la fonction rénale normale,
 sans dépasser la dose adulte)

Prescription Pathologie	Traitement de première intention	Traitement de deuxième intention
Cas 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 <u>pendant 3 jours</u> • 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 <u>pendant 3 jours</u> ou clarithromycine (hors AMM) : 15 mg/kg/jour en deux prises ou spiramycine : 300 000 UI/kg/jour en trois prises
Cas II : Maladies parodontales nécrosantes	<ul style="list-style-type: none"> • métronidazole : 30 mg/kg/jour en deux ou trois prise 	
Cas III : Parodontite agressive localisée	<ul style="list-style-type: none"> • doxycycline : 4 mg/kg/jour en une prise 	
Cas 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 	
Cas 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

La clindamycine et la pristinamycine disponibles pour la voie orale sont recommandées chez l'enfant à partir de 6 ans (risque de fausse route avant cet âge). La clindamycine peut être utilisée par voie intraveineuse chez l'enfant à partir de 3 ans.

L'emploi de doxycycline doit être évité chez l'enfant de moins de huit ans en raison du risque de coloration permanente des dents définitives et d'hypoplasie de l'émail dentaire.

4.3.2 Prise en charge hospitalière (figure 6)

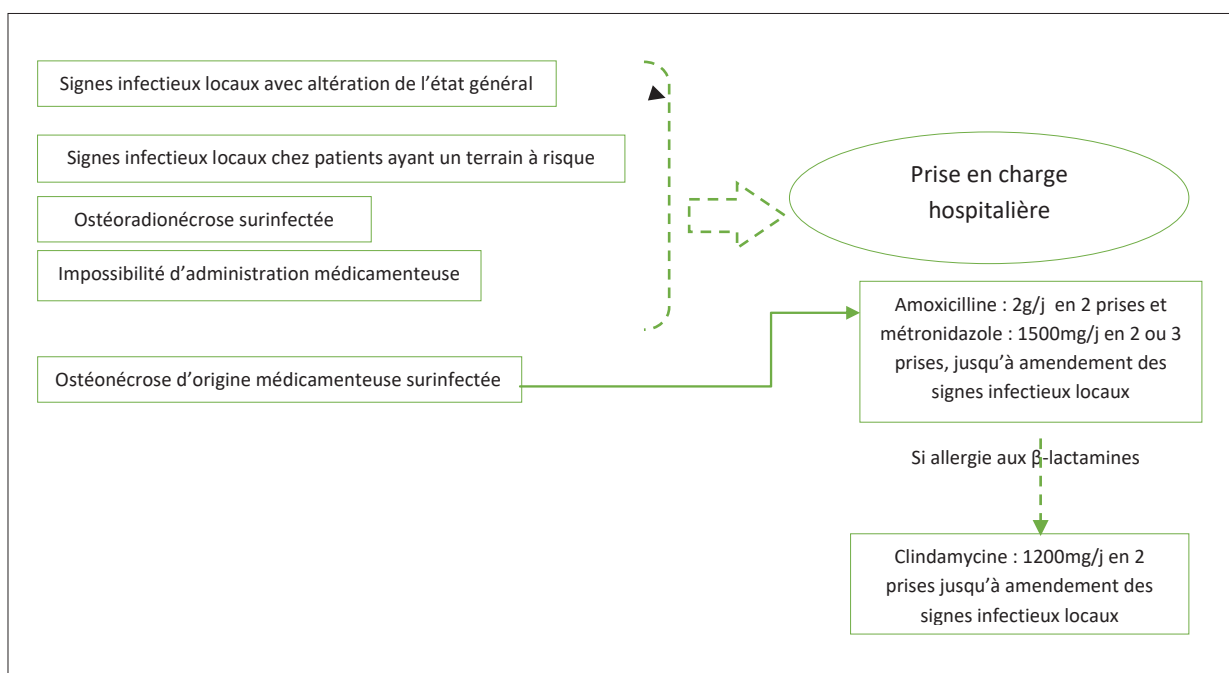


Figure 6 : Modalités de la prise en charge hospitalière [55]

4.3.3 Cas particuliers

4.3.3.1 La femme enceinte

L'amoxicilline est l'antibiotique de choix chez la femme enceinte. Il n'existe aujourd'hui aucun effet tératogène ou foetotoxique démontré concernant cet antibiotique. En cas d'allergie à l'amoxicilline, le choix de l'antibiotique se portera sur les macrolides tels que la spiramycine, l'érythromycine, la clarithromycine et l'azithromycine [57].

L'utilisation de métronidazole pendant la grossesse est possible quel que soit le stade de la grossesse [58].

Les cyclines sont contre-indiquées pendant cette période en raison des risques de colorations de la dentition du fœtus ainsi que du risque potentiel d'inhibition de la croissance osseuse [57].

4.3.3.2 L'insuffisant hépatique

L'amoxicilline et l'acide clavulanique ne nécessitent pas d'adaptation de posologie.

La clindamycine et le métronidazole réclament une diminution des doses en accord avec le médecin traitant.

La doxycycline nécessite une surveillance en cas d'insuffisance hépatique sévère.

La spiramycine est formellement contre-indiquée peu importe le stade de l'insuffisance compte tenu du risque d'arythmie ventriculaire grave ou d'une cytolysse hépatique massive [59].

4.3.3.3 L'insuffisant rénal

L'amoxicilline oblige une diminution de la posologie usuelle compte tenu de sa néphrotoxicité modérée.

L'augmentation de la demi-vie de l'acide clavulanique et du métronidazole nécessite également une adaptation de leur posologie en fonction du stade d'insuffisance rénale.

La spiramycine et la clindamycine ne demandent aucune adaptation de leur posologie du fait de leur pharmacocinétique quasi-exclusivement hépatique.

La prescription de doxycycline doit être évitée autant que possible compte tenu du risque de survenue du syndrome de Fanconi qui correspond à un trouble généralisé de la fonction tubulaire proximale rénale, d'un allongement de la demi-vie ainsi qu'une cinétique au-dessus de la CMI [59].

PARTIE 2 :

Les résistances aux antibiotiques

1. Généralités

1.1 Définition

La résistance bactérienne est la capacité des bactéries à résister aux effets des antibiotiques qui sont censés les tuer ou les contrôler.

Il existe deux types de résistances [60] :

- La résistance naturelle lorsque toutes les souches d'une même espèce bactérienne sont résistantes à un antibiotique donné. Elles sont alors insensibles au mode d'action de ce dernier.
- La résistance acquise lorsqu'une ou plusieurs souches d'une espèce bactérienne naturellement sensible à un antibiotique y deviennent résistantes.

1.2 Epidémiologie

En Europe, le Centre européen de contrôle des maladies (ECDC) évalue à 25 000 le nombre de décès par an résultants de la résistance aux antibiotiques. Une surmortalité équivalente est observée aux Etats Unis par le CDC d'Atlanta [61].

Dans le rapport de Lord J. O'Neil sur l'impact de la résistance aux antibiotiques d'ici 2050, le chiffre déjà important de 700 000 décès par an pourrait atteindre le nombre extrêmement inquiétant de 10 millions par an, soit plus que le nombre de décès causés actuellement par le cancer [62].

2. Principes et mécanismes de l'acquisition des résistances aux antibiotiques

2.1 Le support génétique de la résistance [63]

La résistance naturelle est programmée dans le génome bactérien. Les modifications génétiques responsables de résistance acquise peuvent être chromosomiques ou extra-chromosomiques.

2.1.1 Les résistances chromosomiques

Les résistances chromosomiques ou mutationnelles sont spontanées, elles sont présentes avant l'utilisation de l'antibiotique. Elles se transmettent verticalement dans le clone bactérien (caractère héréditaire) et sont donc stables. Elles sont spécifiques d'un antibiotique ou d'une famille d'antibiotique et sont rares (moins de 20% des résistances acquises).

2.1.2 Les résistances extra-chromosomiques

Le support est un plasmide (molécule d'ADN distincte de l'ADN chromosomique, capable de réplication autonome) ou un transposon (séquence d'ADN capable de se déplacer de manière autonome dans un génome) acquis par conjugaison ou plus rarement par transduction.

Ces résistances sont contagieuses car elles se transmettent horizontalement entre les bactéries parfois d'espèces différentes. Elles peuvent alors concerner plusieurs antibiotiques voire plusieurs familles d'antibiotiques et représentent plus de 80% des résistances acquises. Ce mode de résistance est à l'origine des polyrésistances.

2.2 Les différents types de mécanisme de résistance [64]

L'absence ou la réduction de sensibilité à un antibiotique peut être due à :
(figure 7)

- Une inactivation enzymatique de l'antibiotique
- Une modification ou un remplacement de la cible de l'antibiotique
- Une expulsion de l'antibiotique par des pompes à efflux chromosomiques
- Une perméabilité réduite
- Une protection de la cible de l'antibiotique
- Un piégeage de l'antibiotique

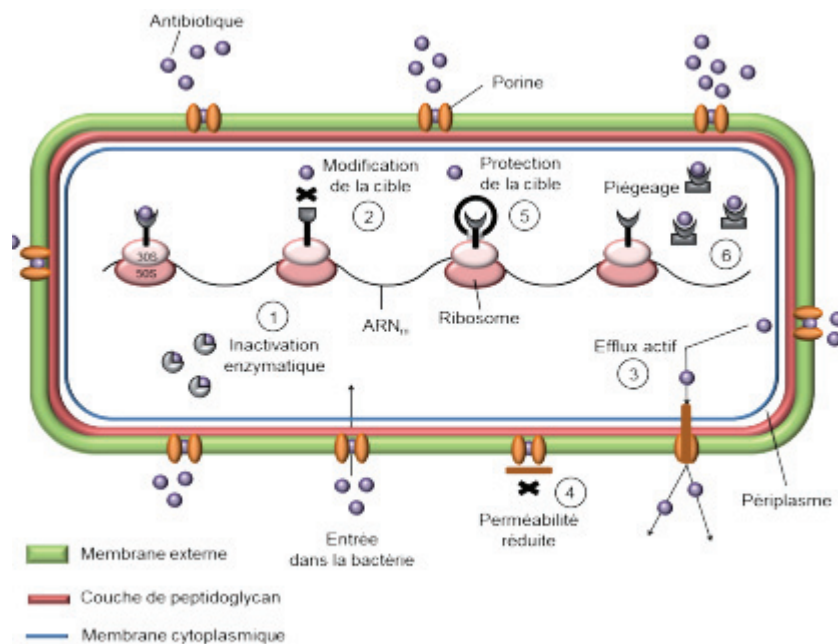


Figure 7 : Les différents mécanismes de résistance aux antibiotiques dans une bactérie Gram négative [64].

2.2.1 *L'inactivation enzymatique de l'antibiotique*

L'enzyme va empêcher la fixation de l'antimicrobien sur sa cible en modifiant le noyau actif de l'antibiotique par clivage ou par addition d'un groupement chimique. Toutes ces réactions vont alors induire une perte d'activité de l'antibiotique vis-à-vis de la bactérie.

Ce mécanisme est le principal mécanisme de résistance des β -lactames, des aminoglycosides et des phénicolés.

2.2.2 *La modification ou le remplacement de la cible*

Pour qu'un antibiotique soit efficace, il faut qu'il se fixe à une cible au sein de la bactérie. La cible de l'antibiotique peut être structurellement modifiée ou remplacée, de telle sorte que le composé antibactérien ne puisse plus se lier et exercer son activité au niveau de la bactérie. La modification de la cible, mécanisme de résistance décrit pour presque tous les antibiotiques, est particulièrement importante pour les résistances aux pénicillines (lors de modification des protéines de liaison à la pénicilline ou PLP), aux glycopeptides et aux

molécules du groupe MLS chez les bactéries Gram positives (par modification de la cible ribosomale), et pour les résistances aux quinolones chez les bactéries Gram positives et Gram négatives (par altération de la synthèse des acides nucléiques) .

2.2.3 *Le système de pompe à efflux*

Le rôle physiologique des pompes à efflux repose sur l'élimination des déchets endogènes et des substances néfastes pour les bactéries tels que les métaux lourds, les molécules produites par l'hôte ou encore des composés toxiques étrangers comme les antibiotiques [65].

Les pompes à efflux sont médiées par des protéines transmembranaires et sont de deux types :

- Les pompes SDR (specific-drug-resistance) généralement responsables de hauts niveaux de résistance et dont les gènes sont portés par des éléments génétiques mobiles, représentant un important mécanisme de résistance aux tétracyclines, aux composés du groupe MLS et aux phénicolés.
- Les pompes MDR (multiple-drug-resistance) généralement responsables de bas niveaux de résistance, dont les gènes sont fréquemment chromosomiques, et sont classées en deux groupes sur la base de la source d'énergie utilisée : les transporteurs utilisant l'hydrolyse de l'ATP et plutôt spécifiques de certains composés comme le groupe MLS, et les transporteurs secondaires exploitant le gradient électrochimique transmembranaire de protons et d'ions sodium pour expulser la molécule à l'extérieur de la cellule et responsables de résistances multiples aux antibiotiques .

2.2.4 *La réduction de la perméabilité*

Les bactéries gram positives possèdent une paroi externe épaisse de peptidoglycane franchie par simple diffusion par les antibiotiques. Les bactéries gram négatives possèdent une enveloppe plus complexe ainsi, les antibiotiques hydrophiles pénètrent dans la bactérie *via* des protéines transmembranaires nommées porines, alors que les molécules hydrophobes diffusent simplement à travers la couche phospholipidique.

Certaines bactéries telle que *P. aeruginosa* possèdent une membrane externe moins perméable que celle d'autres espèces et des mutations au niveau des gènes codant pour les porines peuvent conduire à leur perte, à la réduction de leur taille ou à la diminution de leur nombre conférant aux bactéries une perméabilité réduite de leur membrane externe et donc l'acquisition de résistance vis-à-vis de nombreux antibiotiques.

2.2.5 La protection de la cible de l'antibiotique

La protection de la cible de l'antibiotique est un mécanisme de résistance décrit pour les tétracyclines, les quinolones ou encore les fluoroquinolones.

Des protéines de protection ribosomiale peuvent conférer une résistance aux tétracyclines en créant un encombrement stérique au niveau du ribosome. Des protéines « qnr » (quinolone resistance) en se fixant sur les topoïsomérase, cibles des fluoroquinolones, réduisent l'affinité de la famille d'antibiotiques pour leurs cibles.

2.2.6 Le piégeage de l'antibiotique

Les bactéries sont capables de piéger un antibiotique en augmentant la production de sa cible ou en produisant une autre molécule possédant une affinité pour ce dernier. Il en résulte une diminution de l'antibiotique à l'état libre au niveau de la cible.

3. L'émergence des bactéries multi-résistantes

3.1 Les conséquences en santé publique

L'usage abusif des antibiotiques a conduit à l'émergence de plus en plus rapide de résistances, de multi-résistances et depuis novembre 2015 à une totale résistance de certaines souches bactériennes.

En avril 2014, l'OMS publiait un rapport considérant la résistance aux antibiotiques comme une menace grave d'ampleur mondiale. Le Dr Keiji Fukuda, sous-directeur général de l'OMS n'hésitait pas à dire qu'« à moins que les nombreux acteurs concernés n'agissent d'urgence, de manière coordonnée, le monde s'achemine vers une ère post-antibiotique, où des affections courantes et des blessures mineures qui ont été soignées depuis des décennies, pourraient à nouveau tuer ».

3.2 Evolution des recommandations de prescription des antibiotiques

3.2.1 Les règles de prescription (tableau XII)

La surprescription ou une mauvaise prescription peuvent engendrer à court terme, la survenue d'effets indésirables digestifs et des réactions allergiques parfois graves et à moyen terme une sélection de souches bactériennes résistantes. Il convient alors de respecter certaines règles.

Tableau XII : Les règles de prescription des antibiotiques [47]

Critère de choix	Règle de prescription
Bactériologique	Spectre d'activité de l'antibiotique adapté à la flore bactérienne pathogène supposée
Pharmacocinétique	Connaître les principales propriétés pharmacologiques (biodisponibilité, concentration minimale inhibitrice, concentration sérique maximale, demi-vie plasmatique, mode de biotransformation, voie d'élimination)
Ecologique	Prescrire l'antibiotique ayant le spectre le plus étroit possible afin d'éviter au maximum l'émergence de résistance bactérienne
Toxicologique	A dose équivalente, prescrire la molécule la mieux tolérée.
Individuel	Connaître : <ul style="list-style-type: none">- L'état de santé général du patient- Ses traitements en cours afin d'éviter les interactions médicamenteuses- Ses allergies
Economique	Prescrire de préférence en générique.

3.2.2 Publication de la liste des antibiotiques « critiques » [66]

En 2013, l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé publie une liste d'antibiotiques dits « critiques » suite à la hausse de la consommation des antibiotiques et de l'émergence de souches bactériennes résistantes. Cette liste a été actualisée en 2015 en tenant compte des nouvelles autorisations de mise sur le marché d'antibiotiques ainsi que de l'évolution d'ordre épidémiologique, de données relatives aux ventes/consommations d'antibiotiques.

Les antibiotiques dits « critiques » ont été catégorisés sur la notion de pression de sélection et sur leurs intérêts en dernier recours.

3.2.2.1 Catégorie 1 : « Antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes »

Les antibiotiques exercent une pression de sélection et leur utilisation doit être raisonnée. Cependant, certains antibiotiques sont particulièrement générateurs de résistances bactériennes compte tenu de leur impact sur les flores commensales et de leur action anti-anaérobie.

Dans cette catégorie figurent :

- L'association amoxicilline-acide clavulanique
- Les céphalosporines notamment les spécialités administrées par voie orale ainsi que celle de troisième et quatrième générations et ceftriaxone
- Les fluoroquinolones
- La témocilline qui exerce une pression de sélection en lien avec la problématique d'une dose optimale non établie

3.2.2.2 Catégorie 2 : « Antibiotiques de dernier recours »

Ces antibiotiques sont préférentiellement d'utilisation hospitalière compte tenu de leur action et de leur surveillance particulière. Ils peuvent être des antibiotiques de dernière ligne sans autre alternative thérapeutique disponible s'adressant à des pathologies graves, des infections dues à des bactéries multirésistantes avec une sensibilité de ces bactéries à l'antibiotique encore conservée.

Ils peuvent être prescrits en première intention dans de rares cas d'infections graves plus ou moins associées à des facteurs de risque.

Dans cette catégorie figurent :

❖ **Vis à vis des cocci à Gram positif :**

- La daptomycine
- Les glycopeptides particulièrement générateurs de résistances bactériennes
- Le linézolide et tédizolide

❖ **Vis à vis des bactéries à Gram négatif :**

- La colistine injectable
- Les pénèmes particulièrement générateurs de résistances bactériennes
- Les phénicolés
- La tigécycline

❖ **Vis à vis des bactéries à Gram positif et à Gram négatif :**

- La fosfomycine injectable

3.2.3 Evolution des recommandations en chirurgie dentaire

3.2.3.1 « Recommandations et Références dentaires » par l'Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale (ANDEM) publiées en avril 1996 :

Les recommandations de l'antibioprophylaxie concernant l'endocardite infectieuse ont été éditées en 1955 par l'American Heart Association (AHA) et ont été actualisées en 1996 selon les données scientifiques et l'avis des professionnels par l'ANDEM.

En 1996, concernant l'antibioprophylaxie, l'ANDEM préconise l'usage de l'amoxicilline dont la posologie est de 3 grammes per os en prise unique dans l'heure précédent le geste (clindamycine 600mg per os ou pristinamycine 1g per os en cas d'allergie au β -lactamines).

Pour l'antibiothérapie, les prescriptions restent plus évasives. Le praticien doit adapter sa prescription en fonction du spectre d'activité de l'antibiotique selon les germes en cause dans la pathologie et il doit tenir compte d'un critère de gravité pour la prescription.

Les recommandations exposent alors [67]:

- Les « propositions d'indications de l'antibiothérapie selon les pathologies et selon le risque infectieux » en différenciant les sujets présumés sains et les sujets à risque infectieux A (risque de surinfection identifiée localement et/ou de surinfection générale) et B (surinfection liée à une localisation secondaire de la bactérie, et à l'origine d'un nouveau foyer infectieux situé à distance du lieu de l'acte dentaire réalisé)
- Les « propositions d'indications de l'antibioprophylaxie en Odontologie et en Stomatologie selon les actes et selon le risque infectieux » en introduisant la notion d'acte à risque
- Les « propositions de choix d'antibiotiques en relation avec la flore bactérienne buccale »
- Les « propositions de choix d'antibiotiques en Odontologie et en Stomatologie pour une prescription en première et en deuxième intention».

3.2.3.2 « Prescription des antibiotiques en odontologie et stomatologie » par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) publiée en juillet 2001

En 2001, les recommandations visent à limiter l'emploi abusif des antibiotiques et s'inscrivent dans le cadre de la maîtrise des résistances bactériennes aux antibiotiques.

Les trois groupes sont toujours représentés mais sont plus restreints [68]:

- « Les sujets sans facteur de risque ni terrain particulier » sont toujours des sujets considérés « sains » mais ils englobent également les sujets ayant « certaines cardiopathies définies sans risque d'endocardite infectieuse »
- « Les sujets à risque A » présentant un risque d'infection locale et/ou générale.
- « Les sujets à risque B » présentant un risque d'infection liée à une localisation secondaire de la bactérie, c'est-à-dire à un nouveau foyer infectieux situé à distance du foyer primaire (endocardite infectieuse, infection sur prothèse articulaire).

L'introduction de la notion d'« acte invasif » et « non invasif » en fonction du risque de saignement auxquels ils sont associés a permis de poser les indications de l'antibioprophylaxie au cours de ces actes chez le sujet sain ainsi que chez le sujet à risque A ou B.

Des modifications du protocole standard ont également été réalisées dans le sens d'une réduction de la posologie passant d'une prise unique de 3 grammes d'amoxicilline une heure avant l'intervention à la prise d'une **dose unique de 2 grammes**.

3.2.3.3 « Prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire » par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) actualisée en Juillet 2011

Ces recommandations réduisent fortement le champ d'indication et la durée de l'antibiothérapie prophylactique [55].

La grande différence avec les recommandations de l'Afssaps de juillet 2001 porte sur la notion de patient à risque d'infection.

Il existe désormais trois types de patients :

- La population générale
- Les patients immunodéprimés
- Les patients à haut risque d'endocardite infectieuse

Pour l'antibioprophylaxie, l'utilisation de la clindamycine est uniquement recommandée en cas d'allergie aux β -lactamines excluant la pristinamycine.

En antibiothérapie, les nouvelles recommandations exigent le respect strict des schémas posologiques avec cette spécificité qu'en première intention, la monothérapie est de règle, excluant ainsi l'association spiramycine + métronidazole (Birodogy1®).

La notion d' « acte invasif » et « non invasif » a également été actualisée par une nouvelle définition ne portant plus sur le risque de saignement mais sur le risque que la lésion engendrée provoque une bactériémie significative indépendamment du saignement.

3.2.4 Le plan national 2011-2016 d'alerte sur les antibiotiques [2]

Ce plan d'action prend la suite de deux plans nationaux pour préserver l'efficacité des antibiotiques (2001-2005 et 2007-2010), qui visaient à maîtriser et rationaliser la prescription des antibiotiques. Il propose de promouvoir la « juste utilisation des antibiotiques » qui, si elle est effective, assurera « une meilleure qualité de prise en charge des patients, une résorption des prescriptions et des consommations injustifiées, un allègement de la pression de sélection et un moindre développement des résistances bactériennes ».

Ce plan s'articule autour de trois axes stratégiques qui consistent à améliorer l'efficacité de la prise en charge des patients, préserver l'efficacité des antibiotiques et promouvoir la recherche.

3.2.4.1 Axe stratégique I : « améliorer l'efficacité de la prise en charge des patients »

La juste utilisation des antibiotiques est dépendante des prescripteurs mais également des patients. Ainsi, la communication est essentielle auprès de ces deux acteurs.

L'axe stratégique I se décline en trois mesures :

- Améliorer les règles de prise en charge par les antibiotiques par la formalisation de protocoles et de référentiels de prescription
- Informer et former les professionnels de santé
- Sensibiliser la population aux enjeux d'une bonne prise en charge avec des campagnes en direction du grand public ou encore une communication spécifique à destination de groupes de population présentant une sensibilité particulière au risque d'infection bactérienne

3.2.4.2 Axe stratégique II : « préserver l'efficacité des antibiotiques »

L'efficacité de la prise en charge ne peut être effective uniquement si l'efficacité elle-même des antibiotiques est préservée.

Cet axe se décline en trois mesures :

- Renforcer la surveillance des consommations et des résistances avec notamment la publication de la liste des antibiotiques dits « critiques » en 2013 et actualisée en 2015.
- Réduire la pression de sélection des agents antimicrobiens et prévenir la diffusion des bactéries multi-résistantes en limitant la prescription des antibiotiques particulièrement générateurs de résistances ainsi qu'en diminuant également la pression de sélection issue du domaine vétérinaire
- Encadrer la dispensation des antibiotiques pour les établissements de santé et en ville

3.2.4.3 Axe stratégique III : « promouvoir la recherche »

Le but de cet axe est de conserver un arsenal thérapeutique efficace contre les bactéries tout en essayant d'élaborer de nouveaux procédés permettant de contourner les mécanismes de résistance. Ainsi cet axe permettra de définir les priorités en matière de recherche.

Les objectifs sont les suivants :

- Améliorer la connaissance des mécanismes d'action contre les bactéries, des causes et des conséquences de l'émergence et de la diffusion des résistances
- Favoriser le développement de nouveaux principes actifs ou de nouvelles classes d'antibiotiques efficaces sur les espèces bactériennes résistantes
- Mieux comprendre le contexte socio-médico-économique de la consommation d'antibiotiques et du développement des résistances bactériennes et leurs conséquences

3.4 Intensification de la politique de maîtrise de l'antibiorésistance en France

Le 18 novembre 2016, une feuille de route interministérielle est présentée lors du Comité interministériel pour la santé et prévoit un budget de 330 millions d'euros sur 5 ans pour mettre en œuvre un ensemble de mesures pour la lutte contre la résistance aux antibiotiques [69].

Parmi les mesures proposées figurent :

- Le lancement du premier programme national intersectoriel de sensibilisation à la prévention de l'antibiorésistance
- L'amélioration de l'accès à l'information et l'engagement citoyen en faveur de la maîtrise de l'antibiorésistance
- L'aide à la juste prescription des professionnels de santé humaine et animale
- L'incitation des professionnels de santé à la juste prescription en renforçant l'encadrement
- L'encouragement au bon usage des antibiotiques
- L'amélioration de l'adoption par les professionnels et le public des mesures de prévention efficaces en santé humaine et animale
- La structuration et la coordination des efforts de recherche, de développement et d'innovation sur l'antibiorésistance et ses conséquences
- La promotion de la recherche et de l'innovation en renforçant le partenariat public-privé
- La valorisation et la préservation des produits contribuant à la maîtrise de l'antibiorésistance
- L'amélioration de la surveillance de l'antibiorésistance, des consommations antibiotiques et de ses résultats
- Le développement de nouveaux indicateurs et outils de surveillance par une meilleure exploitation des bases de données
- Le renforcement de la coordination interministérielle de la maîtrise de l'antibiorésistance
- La coordination des actions nationales avec les programmes européens et internationaux afin de conforter le rôle moteur de la France dans la maîtrise de l'antibiorésistance

4. Perspectives d'avenir de lutte contre les bactéries multi-résistantes

4.1 Etude du potentiel de 6 000 souches bactériennes pour la production de nouveaux antibiotiques ciblant les germes résistants

La société DEINOVE dispose d'une collection composée de 6000 souches bactériennes dont 2500 du genre *déinococcus* et 3500 souches de genres rares et divers, résistantes aux rayonnements ultraviolets.

Les déinocoques sont des bactéries présentes sur terre depuis 3,5 milliards d'années. Pour survivre, les déinocoques ont développé la capacité de résister aux radiations, à la sécheresse et au froid. Ces agressions externes provoquent des cassures irréversibles du chromosome des bactéries sauf que contrairement aux autres organismes vivants, les déinocoques sont capables de reconstituer fidèlement leur génome. La bactérie redevient alors viable. Les déinocoques sont également capables d'emprunter des gènes à d'autres organismes vivants et de les intégrer dans leur génome pour décupler leurs capacités.

Un programme de recherche baptisé DEINOBOTICS a débouché sur l'identification de 12 souches bactériennes dotées d'activités antibiotiques. Le but étant de découvrir des antibiotiques ayant une structure chimique inédite afin de développer de nouvelles classes de médicaments capables de détruire les bactéries résistantes aux antibiotiques présents sur le marché. Un premier candidat fait actuellement l'objet de recherches précliniques avancées [70].

4.2 Utilisation du système CRISPR / Cas9 (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) et de phages pour développer une nouvelle génération d'antimicrobiens

La start-up française Eligo Bioscience développe actuellement un système prometteur qui permettrait de mettre au point des antibiotiques capables de détruire spécifiquement des bactéries virulentes ou résistantes tout en épargnant le microbiote.

Le système CRISPR-Cas9 est un outil de biologie moléculaire permettant de couper l'ADN avec précision et efficacité et ainsi détruire les séquences génétiques propres aux bactéries pathogènes localisées au niveau du chromosome bactérien ou dans un des plasmides. Pour atteindre ces bactéries, l'intervention des bactériophages est nécessaire. Il s'agit de virus qui ont la capacité d'atteindre les bactéries et ainsi, les empêcher de se répliquer grâce à

l'intervention du système CRISPR qui agit comme des ciseaux moléculaires. Les phages vont alors éliminer uniquement les bactéries porteuses de séquences spécifiques et épargneront le reste du microbiote [71].

4.3 Etude des bactériocines

L'utilisation à outrance dans les années 1950 des antibiotiques médicaux par l'industrie agroalimentaire a accéléré la résistance bactérienne. Plusieurs compagnies de production se sont tournées vers les bactériocines qui sont des peptides antimicrobiens produits par des bactéries lactiques qui préviennent la contamination des produits alimentaires par des bactéries pathogènes [72].

Contrairement aux antibiotiques, elles peuvent cibler spécifiquement les bactéries pathogènes sans tuer celles essentielles pour notre système et peut même cibler le protozoaire, la levure, le champignon et le virus [73].

Les bactériocines ont des mécanismes d'action différents des autres antibiotiques. Leur principal intérêt réside dans le fait que les bactéries résistantes aux antibiotiques ne devraient pas être résistantes aux bactériocines, puisqu'elles ne font pas appel au même mécanisme. Une étude *in vivo* réalisée chez les souris a montré qu'une bactériocine produite par l'espèce *Bacillus* était capable d'inhiber la croissance d'une des souches bactériennes résistantes aux antibiotiques : le staphylocoque doré résistant à la méticilline [74].

4.4 Développement des techniques de séquençage de nouvelle génération (NGS) dans le diagnostic de l'antibiorésistance

Les nouvelles technologies de séquençage nous permettent de comprendre les différents mécanismes de résistance, leur base génétique et leur dissémination intercontinentale.

Le séquençage et l'analyse des génomes de ces bactéries ont permis d'identifier et de développer les outils moléculaires de surveillance pour les principaux gènes de résistance. La création de bases de données accessibles sur internet permet une identification rapide des gènes de résistance répertoriés lors du séquençage d'un pathogène ce qui favorise la prévention des épidémies par la limitation d'une propagation massive de ces gènes, la prescription d'un traitement plus approprié, et la limitation des coûts de traitement et d'hospitalisation [75].

4.5 Décentralisation du diagnostic microbiologique et développement des tests "Point of Care"

L'arrivée de PCR (Polymerase Chain Reaction) de type POCT (point-of-care test) permet de détecter l'ADN de *Mycobacterium tuberculosis*, mais également d'identifier son éventuelle résistance à la rifampicine, par du personnel non formé en biologie moléculaire.

De nouveaux tests permettent également de détecter certaines résistances utiles notamment pour les entérobactéries et les bacilles Gram négatif non fermentatifs qui, en raison de la pression de sélection importante, ont acquis des facteurs de résistance aux antibiotiques [76].

4.6 Etude et production de vaccins qui préviennent les infections visant à réduire la nécessité d'utiliser des antibiotiques

La diminution de la mortalité, des hospitalisations, des complications infectieuses et du recours aux antibiotiques grâce à la vaccination a représenté un progrès considérable.

Des résultats positifs ont été obtenus concernant les résistances des bactéries à Gram positif, pneumocoques et staphylocoques grâce à deux mesures de prévention : la vaccination et les progrès en hygiène notamment hospitalière [77].

Certaines vaccinations ont eu un impact dans la réduction du risque de résistances des bactéries aux antibiotiques notamment pour *Haemophilus influenzae*.

La vaccination reste une perspective intéressante pour la prévention de certaines infections à bactéries dont la résistance aux antibactériens est un problème comme *Staphylococcus aureus* et les méningocoques.

CONCLUSION

A travers cette thèse, nous avons démontré l'impact des résistances, les enjeux cruciaux concernant cette guerre sans frontière ainsi que les perspectives d'avenir prometteuses en matière de recherche.

Néanmoins, ces efforts ne pourront aboutir sans que chaque citoyen ne se sente concerné par cette lutte. En effet, interpeler le corps médical, l'inviter à être conscient de ces enjeux et lui donner les clefs pour participer activement à ce combat est une première étape. La seconde réside dans la communication et l'information auprès du plus grand nombre afin que chacun puisse être pleinement acteur de cette lutte.

Des mesures simples applicables par tous telles que l'hygiène que ce soit dans les établissements publics ou privés ou même individuelle, le respect des posologies médicamenteuses ainsi que la vaccination permettraient déjà d'y participer en limitant la propagation de ce fléau.

Le rôle du chirurgien-dentiste est alors de respecter les recommandations lors de la délivrance des antibiotiques mais également d'informer ses patients sur les modalités de la prescription notamment en insistant sur la durée de la prescription et la nécessité de poursuite des soins le cas échéant.

Le praticien, en respectant les règles d'asepsie au cabinet va également minimiser le risque de propagation bactérienne et éviter des infections nosocomiales nécessitant la prescription ultérieure d'anti infectieux.

Le respect des protocoles en fonction des données acquises de la science, notamment en endodontie, diminueront également le risque à plus ou moins long terme de lésion inflammatoire périapicale d'origine endodontique qui est la principale cause de prescription souvent abusive d'antibactérien en odontologie [78].

Bibliographie

- [1] ANSM, Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Evolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015. 17 Janvier 2017. [En ligne] http://ansm.sante.fr/content/download/100401/1274505/version/1/file/ANSM-rapport-antibio_2016_bd2.pdf.
- [2] Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé. Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016. Novembre 2011. [En ligne] http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_antibiotiques_2011-2016_DEFINITIF.pdf.
- [3] INSERM, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale. Résistances aux antibiotiques. Un phénomène massif et préoccupant. [En ligne] <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/resistance-antibiotiques>
- [4] Archambaud M. Méthode d'évaluation de l'activité des antibiotiques in vitro. Brûlures. 2000;1(3):141-144.
- [5] PASTEUR L. Œuvre de Pasteur, Tome II, fermentations et générations dites spontanées. Paris : Masson et Cie ; 1922, 656p.
- [6] Institut Pasteur. Notre Histoire. [En ligne] <https://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/notre-histoire>.
- [7] PAUILLARD J. Une découverte oubliée, la thèse de médecine du Docteur Ernest Duchesne (1874-1912), Hist Sci Med. 2002;36(1):11-19
- [8] Paul Ehrlich. [En ligne] <http://www.paul-ehrlich.de/Life/life.htm>
- [9] DEDET J-P. La microbiologie, de ses origines aux maladies émergentes. Paris: Dunod; 2007, 262 p. (UniverSciences).
- [10] ROUSSEL C, VIAL F, HEYMANS G, RULLIERE R. Des moisissures à la pénicilline, quelques « prélèvements » dans la « colonie » des précurseurs. Hist Sci Med. 1981;15(1):29-38.
- [11] VAN EPPS H-L. René Dubos : Unearthing Antibiotics. J Exp Med. 2006;203(2):259.
- [12] SCHWARTZ M, RODHAIN F. Des microbes et des hommes, qui va l'emporter ? Paris: Odile Jacob; 2008. 350 p. (SCIENCES).
- [13] LANDRY Y. Petite histoire des médicaments : de l'Antiquité à nos jours. Paris: Dunod ; 2011. 224p. (UniverSciences).
- [14] NOTTER A. Difficultés d'industrialisation de la pénicilline (1928-1942) (Alexander Fleming, Howard Florey, Emst Boris Chain). Hist Sci Med. 1991;25(1):31-38.

- [15] FROGERAIS A. Les origines de la fabrication des antibiotiques en France. 2015. [En ligne] <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01100810v3/document>.
- [16] NELSON ML, LEVY SB. The history of the tetracyclines. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1241:17-32
- [17] GRIFFITHS AJF, MILLER JH, SUZUKI DT et Al. Introduction à l'analyse génétique. Bruxelles;Paris: De Boeck; 1997.
- [18] WATANABE T. Infective heredity of multiple drug resistance in bacteria. *Bacteriol Rev.* 1963;27:87-115.
- [19] GUERIN E, CAMBRAY G, DARE S, MAZEL D, PLOY MC. Les antibiotiques induisent la capture de gènes de résistance par les bactéries. *Med Sci.* 2010;26:28–30.
- [20] BOURGEOIS NICOLAOS N, PIRIOU O, BUTEL M.J, DOUCET POPULAIR F. Le linézolide : activité antibactérienne, intérêts cliniques et résistance. *Ann Biol Clin.* 2006;64(6):549-64.
- [21] COMTE D, PETITPIERRE S, BART PA, SPERTINI F. Allergies aux β -lactamines. *Rev Med Suisse.* 2012;8:836-842.
- [22] ANSM, Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Spectres d'activité antimicrobienne. Afssaps. Novembre 2015. [En ligne] http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9379d489550abd7847f842ae671500fe.pdf
- [23] VIDAL. L'amoxicilline. [En ligne] <https://www.vidal.fr/substances/310/amoxicilline/>
- [24] ANSM, Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Réévaluation des pénicillines du groupe M administrées par voies orale et injectable : OXACILLINE ET CLOXACILLINE. Mai 201. [En ligne] http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a58417138c4caf9a5ea2913e90a239c5.pdf
- [25] VIDAL. La pipéracilline. [En ligne] <https://www.vidal.fr/substances/6998/piperacilline/>
- [26] VIDAL. La mezlocilline. [En ligne] <https://www.vidal.fr/substances/6672/mezlocilline/>
- [27] VIDAL. La ticarcilline. [En ligne] <https://www.vidal.fr/substances/3998/ticarcilline/>
- [28] VIDAL. La pivmecillinam. [En ligne] <https://www.vidal.fr/substances/15597/pivmecillinam/>
- [29] GUTMANN L. Spectre des inhibiteurs de beta-lactamases. *Médecine et Maladies infectieuses.* 1989;19(2):52-56

- [30] MAILLET M. Les céphalosporines. 2016. [En ligne] <http://docplayer.fr/24645519-Les-cephalosporines-mylene-maillet-maladies-infectieuses-chu-grenoble-du-therapeutiques-anti-infectieuses-13-janvier-2016.html>
- [31] MEYOHAS MC, PACANOWSKI J. Céphalosporines. Principaux produits, spectre et pharmacologie. 2007. [En ligne] http://umvf.omsk-osma.ru/infectiologie/www.infectiologie.com/site/medias/enseignement/DIU-paris/Module%202/Cephalo-MEYOHAS_PACANOWSKI.pdf
- [32] VIDAL. Ceftaroline. [En ligne] https://www.vidal.fr/substances/23578/ceftaroline_fosamil/
- [33] VIDAL. Ceftobiprole. [En ligne] https://www.vidal.fr/substances/24255/ceftobiprole_medocaril/
- [34] WOLFF M, JOLY-GUILLOU L, PAJOT O. Les carbapénèmes. Réanimation. 2009;18:199-208
- [35] HAS, Haute Autorité de Santé. Aztréonam. Commission de la Transparence. Décembre 2016. [En ligne] https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15250_AZACTAM_PIS_RI_Avis2_CT15250.pdf
- [36] Collège National de Pharmacologie Médicale. Antibiotiques : Les points essentiels. [En ligne] <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antibiotiques-les-points-essentiels>
- [37] Service de Bactériologie du CHU Jean Minjot, Faculté de Médecine-Pharmacie de Besançon. Macrolides, lincosamides et streptogramines. [En ligne] http://bacterioweb.univ-fcomte.fr/cours_dcem1/macrolides.htm
- [38] VIDAL. La spiramycine. [En ligne] <https://www.vidal.fr/substances/3329/spiramycine/>
- [39] Site du collège national de pharmacologie médicale. Lincosamines - synergistines - polymyxines – phénicolés. [En ligne] <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/lincosamines-synergistines-polymyxines-phenicoles>
- [40] PHARMAETUDES. Macrolides et apparentés : groupe MLS. [En ligne] <http://www.pharmaetudes.com/ressources/cours%20internat/section5/25macrolides-et-apparentes.pdf>
- [41] AFSSAPS, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie injectable : gentamicine, tobramycine, nétilmicine, amikacine. Mars 2011. [En ligne] http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/f64613ed667c09bcb015026fa39e70a2.pdf
- [42] VON ARX T, CHAPPUIS V, HÄNNI S. Traumatologie des dents définitives, 2^e partie. Traitement des traumatismes de dislocation. Rev Mens Suisse Odonto-stomatol 2005;115:1068-73.

- [43] Site du collège national de pharmacologie médicale. Les cyclines. [En ligne] <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/cyclines>
- [44] Site du collège national de pharmacologie médicale. Les quinolones. [En ligne] <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/quinolones>
- [45] ANSM, Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Nitrofurantoïne : rappel sur le respect des indications et le bon usage - Point d'Information – 2016. [En ligne] <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Nitrofurantoine-rappel-sur-le-respect-des-indications-et-le-bon-usage-Point-d-Information>
- [46] VIDAL. Métronidazole. [En ligne] <https://www.vidal.fr/substances/2370/metronidazole/>
- [47] LESCLOUS Ph, DESCROIX V. Les antibiotiques sont précieux, utilisons-les à bon escient. L'information dentaire n°31. 2016, 21-22
- [48] CHAUSSADE H et Al. Antibiotics in urology. *Prog Urol*. 2013;23(15):1327-41.
- [49] TPE - DEVELOPPEMENT ET GENERALISATION DE LA PENICILLINE PENDANT LA SECONDE GUERRE MONDIALE Disponible sur <https://tpegroupe23.weebly.com/index.html>
- [50] DI GIAMBATTISTA M, COCITO C. Le ribosome bactérien : structure et fonctions. *Médecine/sciences* 1989;5:662-69.
- [51] GAZENGUEL JM, ORECCHIONI AM. Le préparateur en pharmacie - Guide théorique et pratique (2e ed.). Paris:Tec & Doc;2013,1761p
- [52] MAINARDI JL. Mécanismes d'action et de résistance aux antibiotiques/Session interactive autour de l'antibiogramme. 2015. [En ligne] <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/desc/desc2015-action-et-resistance-atb-mainardi.pdf>
- [53] LAFONTAINE DL, TOLLERVEY D. The function of ribosome. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2001;2(7):514-20.
- [54] Faculté de médecine Pierre et Marie Curie. Bactériologie. Anatomie fonctionnelle des bactéries. [En ligne] <http://www.chups.jussieu.fr/polys/bacterio/bacterio/POLY.Chp.1.2.html#ID-1>
- [55] AFSSAPS, Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé. Prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire. 2011. [En ligne] http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/adaa00a42032d7120262d3c1a8c04a60.pdf
- [56] SFCO, Société française de chirurgie orale. Prise en charge des foyers infectieux bucco-dentaires. 2012. [En ligne] http://societechirorale.com/documents/Recommandations/recommandations_foyers_infectieux_1.pdf

- [57] ZOUITEN SKHIRI S, HOUIDI W, ZBIDI DOUKI N, JEMAA M, JEMMALI B, BLIQUE M. Prescription médicamenteuse chez la femme enceinte en odontologie. Actual Odonto-Stomatol, 2011;253:63-74.
- [58] Centre de référence sur les agents tératogènes. Le métronidazole. [En ligne] https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=500
- [59] LEVY J. Adaptation posologique de médicaments prescrits en odontologie chez l'insuffisant rénal et l'insuffisant hépatique. Thèse d'odontologie. Université de Nice Sophia-Antipolis ; 2013,69p.
- [60] VIDAL. La résistance aux antibiotiques. [En ligne] <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/antibiotiques/resistance-antibiotiques.html>
- [61] Institut Pasteur. La résistance aux antibiotiques. [En ligne] <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/resistance-aux-antibiotiques>
- [62] O'NEIL J. Tackling drug-resistant infections globally : final report and recommendations. The review on antimicrobial resistance. 2016. [En ligne] https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf
- [63] DECOSTER A, LEMAHIEU JC, DEHECQ E, DUHAMEL M. Résistances aux antibiotiques. Faculté libre de médecine de Lille. [En ligne] <http://anne.decoster.free.fr/atb/resab.htm>
- [64] MUYLAERT A, MAINIL JG. Résistances bactériennes aux antibiotiques: les mécanismes et leur « contagiosité ». Ann. Méd. Vét. 2012;156:109-123.
- [65] PIDDOCK LJ. Multidrug-resistance efflux pumps - not just for resistance. Nat Rev Microbiol 2006;4:629-36.
- [66] ANSM, Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Liste des antibiotiques critiques. Actualisation 2015. 2016. [En ligne] <http://ansm.sante.fr/content/download/85395/1077521/version/1/file/ATBC-antibiotiques-critiques-actualisation2015.pdf>
- [67] ANDEM, Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale. Recommandation et références dentaires. Paris : ANDEM ; 1996, 164p.
- [68] AFSSAPS, Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Prescription des antibiotiques en odontologie et stomatologie. 2001. [En ligne] http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/f15406de4dddf45a47523409161b0d19.pdf
- [69] Comité interministériel pour la santé. 1^{ère} réunion du comité interministérielle. Maîtriser la résistance aux antibiotiques. 2016. [En ligne] http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/feuille_de_route_antibioresistance_nov_2016.pdf

[70] DEINOVE. Bibliothèque de souches. [En ligne] <http://www.deinove.com/fr/science-et-technologies/bibliotheque-souches>

[71] GOZLAN M. Un espoir sur le front des antibiotiques. Sciences et Avenir n°834. Aout 2016. [En ligne] https://www.sciencesetavenir.fr/sante/un-espoir-sur-le-front-des-antibiotiques_31189

[72] MAKHLOUFI KM. Caractérisation d'une bactériocine produite par une bactérie lactique *Leuconostoc pseudomesenteroides* isolée du boza. Bactériologie. Université Pierre et Marie Curie. Paris VI;2011,200p.

[73] REDDY KV, ARANHA C, GUPTA SM, YEDERY RD. « Evaluation of Antimicrobial Peptide Nisin as a Safe Vaginal Contraceptive Agent in Rabbits: In Vitro and in Vivo Studies », *Reproduction*, 2004;128:117-126.

[74] SASS P, JANSEN A, SZEKAT C, SASS V, SAHL HG, BIERBAUM G. « The Lantibiotic Mersacidin Is a Strong Inducer of the Cell Wall Stress Response of *Staphylococcus Aureus* », *BMC Microbiol.* 2008;8:186.

[75] DIENE SM, BERTELLI C, PILLONEL T, SCHRENZEL J, GREUB G. Génomique et métagénomique bactériennes : applications cliniques et importance médical. *Rev Med Suisse.* 2014;10:2155-61.

[76] GREUB G, SCHRENZEL J. Le nouveau visage de la microbiologie diagnostique. *Rev Med Suisse.* 2014;10:2123-2124.

[77] MAUGAT S, BERGER-CARBONNE A et Al. Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : nécessité d'une mobilisation déterminée et durable. Saint-Maurice : Santé publique France ; 2016. 20 p.

[78] SEGURA-EGEA JJ, GOULD K, HAKEN SEN B, JONASSON P, COTTI E, MAZZONI A, SUNAY H, TJÄDERHANE L, DUMMER PMH. Antibiotics in Endodontics : a review. *International Endodontic Journal*, 2017;50,1169–1184.

Serment d'Hippocrate

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

Je promets et je jure, au nom de l'Être Suprême, d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la probité dans l'exercice de La Médecine Dentaire.

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

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui se 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.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès sa conception.

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

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

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

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Approbation – Improbation

Les opinions émises par les dissertations présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, sans aucune approbation ou improbation de la Faculté de Chirurgie dentaire (1).

Lu et approuvé,

Vu,
Nice, le

Le Président du jury,

Le Doyen de la Faculté de
Chirurgie Dentaire de l'UNS

Professeur

Professeur Laurence LUPI

(1) Les exemplaires destinés à la bibliothèque doivent être obligatoirement signés par le Doyen et par le Président du Jury.

Camille ROGE

LE RÔLE DU CHIRURGIEN-DENTISTE DANS LA LUTTE CONTRE L'ÉMERGENCE DES RESISTANCES AUX ANTIBIOTIQUES

Thèse : Chirurgie Dentaire, Nice, 2018, n° 42-57-18-06

Directeur de thèse : **PESCI-BARDON Catherine**

Mots-clés : antibiotique, résistance, odontologie, prescription, antibioprophylaxie, antibiothérapie, recommandations, santé publique

Résumé :

Le chirurgien-dentiste est un acteur à part entière dans la lutte contre les résistances aux antibiotiques compte tenu des nombreuses prescriptions qu'il est amené à faire tout au long de sa carrière.

Malgré l'actualisation des recommandations destinées aux professionnels de santé ainsi que la communication auprès du public, la croissance des résistances est plus que jamais d'actualité. La nécessité de rappeler le rôle des antibiotiques, leurs indications, leurs modalités de prescription ainsi que leurs mécanismes d'acquisition de résistances sont des éléments essentiels pour la prise de conscience des praticiens concernant la prescription de cette classe médicamenteuse. La participation des politiques de santé publique ainsi que l'actualisation des recommandations visant à diminuer et à encadrer le plus possible le nombre de prescriptions ainsi que leurs modalités reflètent la préoccupation des différents acteurs concernant ce fléau.

Des perspectives d'avenir donnent néanmoins quelques espoirs concernant la lutte contre les bactéries résistantes aux antibiotiques.