



**HAL**  
open science

# Le biofilm dentaire et l'équilibre du microbiote oral : des concepts majeurs pour le maintien de la santé buccale

Pauline Langella

## ► To cite this version:

Pauline Langella. Le biofilm dentaire et l'équilibre du microbiote oral : des concepts majeurs pour le maintien de la santé buccale. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. <dumas-01779523>

**HAL Id: dumas-01779523**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01779523v1>**

Submitted on 27 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.



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC-ND 4.0 - Attribution - Non-commercial use - No Derivative Works - International License

## **AVERTISSEMENT**

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'État de docteur en chirurgie dentaire. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

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

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

## UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

### FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2017

N° 067

#### THÈSE

#### POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le : 24 octobre 2017

Par

**Pauline LANGELLA**

## **Le biofilm dentaire et l'équilibre du microbiote oral : des concepts majeurs pour le maintien de la santé buccale**

Dirigée par Docteur Philippe Langella

#### JURY

Mme le Professeur Catherine Chaussain

Président

Mme le Docteur Hélène Chardin

Assesseur

Mme le Docteur Céline Gaucher

Assesseur

M. le Docteur Philippe Langella

Assesseur

Mme le Docteur Anne-Margaux Collignon

Invité

M. le Docteur Louis Toussaint

Invité



## Tableau des enseignants de la Faculté

DÉPARTEMENTS	DISCIPLINES	PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS	MAÎTRES DE CONFÉRENCES
1	ODONTOLOGIE PÉDIATRIQUE	Mme DAVIT-BEAL Mme VITAL	M. COURSON Mme DURSUN Mme JEGAT Mme SMAIL-FAUGERON Mme VANDERZWALM
	ORTHOPÉDIE DENTO-FACIALE		Mme BENAHMED M. DUNGLAS Mme KAMOUN-GOLDRAT Mme LE NORCY
	SANTÉ COMMUNAUTAIRE ET POPULATIONS SINGULIÈRES	Mme FOLLIGUET	
2	PARODONTOLOGIE	Mme COLOMBIER Mme GOSSET	M. BIOSSE DUPLAN M. GUEZ
	MÉDECINE ET CHIRURGIE BUCCALES	M. MAMAN Mme RADOI	Mme EJEIL M. GAULTIER M. HADIDA M. MOREAU M. NGUYEN
3	ODONTOLOGIE CONSERVATRICE ENDODONTIE	Mme BOUKPESSI Mme CHEMLA	Mme BERES (MCU associée) Mme BESNAULT M. BONTE Mme COLLIGNON (MCU associée) M. DECUP Mme GAUCHER
	PROTHÈSE	M. POSTAIRE	M. CHEYLAN M. DAAS M. DOT M. EID Mme FOUILLOUX-PATEY Mme GORIN M. RENAULT M. RIGNON-BRET M. TIRLET M. TRAMBA Mme WULFMAN
4	PRÉVENTION-ÉPIDÉMIOLOGIE ÉCONOMIE DE LA SANTÉ ET ODONTOLOGIE LÉGALE		Mme GERMA M. PIRNAY M. TAVERNIER
	SCIENCES BIOLOGIQUES	Mme CHAUSSAIN M. GOGLY Mme POLIARD M. ROCHEFORT (PU associé) Mme SEGUIER	M. ARRETO Mme BARDET Mme CHARDIN Mme CHERIFI (MCU associée) M. FERRE M. LE MAY
	SCIENCES ANATOMIQUES PHYSIOLOGIQUES ET OCCLUSODONTIQUE		M. ATTAL Mme BENBELAID Mme BENOIT M. BOUTER M. CHARRIER M. CHERRUAU M. FLEITER Mme FRON M. SALMON Mme TILOTTA



## Remerciements

---

**À Mme le Professeur Catherine Chaussain**

*Docteur en Chirurgie dentaire*

*Docteur de l'Université Paris Descartes*

*Habilitée à Diriger des Recherches*

*Professeur des Universités, Faculté de Chirurgie dentaire Paris Descartes*

*Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris*

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury de thèse. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mes respectueux sentiments.



**À Mme le Docteur Hélène Chardin**

*Docteur en Chirurgie dentaire*

*Docteur de l'Université Pierre et Marie Curie*

*Habilitée à Diriger des Recherches*

*Maître de Conférences des Universités, Faculté de Chirurgie dentaire Paris Descartes*

*Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris*

Merci de m'avoir fait l'honneur de siéger dans le jury de cette thèse  
et pour votre gentillesse lors de notre rencontre.



**À Mme le Docteur Céline Gaucher**

*Docteur en Chirurgie dentaire*

*Docteur de l'Université Paris Descartes*

*Maître de Conférences des Universités, Faculté de Chirurgie dentaire Paris Descartes*

*Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris*

Merci de m'avoir fait l'honneur de siéger dans ce jury, et veuillez croire en ma sincère reconnaissance pour votre disponibilité.



**À M. Philippe Langella**

*Directeur de Recherche à l'Institut National de Recherche Agronomique (INRA)*

Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse. Je tiens à te témoigner de ma profonde reconnaissance pour ta disponibilité constante, ton implication, ta patience, tes conseils et ton écoute. Tu as été un guide pendant la réalisation de ce travail. Je n'aurais pu rêver meilleur directeur de thèse.



**À Mme le Docteur Anne-Margaux Collignon**

*Docteur en Chirurgie dentaire*

*Maître de Conférences des Universités Associé, Faculté de Chirurgie dentaire Paris Descartes*

*Praticien Hospitalier Attaché, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris*

Merci de m'avoir fait l'honneur de siéger dans ce jury. Merci pour votre enseignement et votre dévouement pendant mes années d'étude au sein du service dentaire de Louis Mourier. Merci de m'avoir donné l'amour de la dentisterie restauratrice et conservatrice. Vous avez été un modèle depuis nos premiers travaux pratiques et durant ces années à Colombes. Trouvez ici mes meilleurs vœux pour l'avenir, mes remerciements et mes sentiments sincères.



**À M. le Docteur Louis Toussaint**

*Docteur en Chirurgie dentaire*

Merci d'avoir accepté de siéger dans ce jury de thèse. Merci pour votre implication dans ma formation, particulièrement en prothèse conjointe. Vous avez été et êtes encore aujourd'hui un modèle pour moi dans cette discipline.



A mes parents et ma famille qui m'ont soutenue durant toutes ces années d'étude pour arriver ici aujourd'hui.

Papa, merci pour tout, tu as été EXTRA, un papa au top ! Depuis le début on se disait que ce serait chouette de faire ma thèse ensemble, et bien nous y voilà, on l'a fait ! Je suis très fière de nous, et je te remercie pour ton investissement, je n'y serai pas arrivée sans toi.

Maman, depuis toujours tu m'as poussée à réussir et à me dépasser, avec un soutien sans faille, (jusqu'à une fois le payer d'un lumbago souviens toi !), tout cela je ne l'oublie pas, merci.

A mon fiancé, mon Amour, Charles, que je vais avoir l'immense joie d'épouser l'été prochain ! Tu es le rayon de soleil de ma vie. Merci de m'avoir accompagnée dans mon aventure Erasmus et de m'avoir aidée à l'accomplir pleinement. Merci pour ces 8 mois à passer notre temps libre cote a cote sur notre bureau à bûcher, toi ton diplôme d'agriculteur et moi la thèse. Merci de m'épauler dans ce début de vie professionnelle. Merci d'être à mes côtés chaque jour qui passe.

Anne, merci pour ta patience lors des sessions travail à la maison, je sais que ça t'a coûté et qu'il était temps que cela s'arrête.

A mon frère, qui a porté le poids de ces longues années d'études sur ces épaules. Et je suis sûre qu'à l'achèvement de ce travail j'aurais le droit, comme après avoir validé ma P1, à un chaleureux « bon au moins tu nous auras pas fait chier tout ce temps pour rien ! ». Merci pour ton soutien.

A ma petite sœur Juliette, merci d'être la meilleure petite sœur de la Terre !

A Emilie et Natacha,

A mon grand père, qui m'a donné la vocation et sans lequel je ne serai pas là aujourd'hui.

A mamie, que j'aurais beaucoup aimé avoir avec moi en ce jour,

A ma Granny, ma chère et tendre grandmère que j'adore, et a mon Bady, qui aurait été si fier de voir ce travail accompli,

A Adeline, Adelin, ma BFFF comme on aime à s'appeler depuis ces plus de 10 années d'amitié. Best Friend For Ever ! On ne s'est pas quittées depuis la carrière du poney club de Velizy jusqu'aux bancs de la fac, je suis heureuse de t'avoir comme meilleure amie.

A Camille et Kelly, qui viennent compléter les rangs de mes plus proches amies. Kelly, nous nous sommes vues grandir comme peu d'amis ont la chance de se voir grandir. C'est le bac à sable de la résidence « ... » qui nous a uni, et j'espère que nous le resterons pour la vie !

A Alice, qui malgré la fin de notre histoire, a été une binôme de choc, une amie géniale en dentaire aussi bien que dans la vie privée. On en a traversé des aventures, des soirées, des WEI, des périodes de révision, des partiels, merci d'avoir été là.

A Payen, Moumou, Georgy, Keke, la team PO et fière de l'être. Cette origine ouest parisienne nous a lié au début puis nous ne nous sommes plus quittés. Merci pour tous ces bons moments passés et à venir !

A toutes mes copines, les girls, merci !

# Table des matières

---

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>3</b>
<b>1 : LE MICROBIOTE ORAL</b> .....	<b>5</b>
1.1 L'ETUDE DU MICROBIOTE ORAL.....	5
1.1.1. <i>Microbes et maladies, genèse de l'infectiologie</i> .....	5
1.1.2. <i>Les techniques d'étude du microbiote oral et les difficultés rencontrées pour déterminer sa composition</i> .....	6
1.1.3. <i>Le Human Microbiome Project (HMP)</i> .....	8
1.2 GENERALITES SUR LE MICROBIOTE ORAL.....	8
1.2.1. <i>Etablissement du microbiote oral</i> .....	8
1.2.2. <i>Composition du microbiote oral</i> .....	9
1.2.3. <i>Les nutriments du microbiote oral</i> .....	10
1.2.4. <i>Les habitats du microbiote oral</i> .....	10
1.3. LA PLAQUE DENTAIRE (OU BIOFILM DENTAIRE) .....	12
1.3.1. <i>La plaque dentaire, une communauté microbienne et un biofilm, définitions</i> .....	12
1.3.2. <i>Les différents types de plaque dentaire</i> .....	13
1.3.3. <i>Composition de la plaque dentaire</i> .....	13
1.3.4. <i>Formation du biofilm dentaire</i> .....	15
1.3.5. <i>Propriétés des bactéries au sein du biofilm dentaire</i> .....	21
<b>2: LE MICROBIOTE ORAL, ENTRE SANTE ET MALADIE</b> .....	<b>28</b>
2.1. LE BIOFILM DENTAIRE ASSOCIE A LA SANTE .....	28
2.1.1. <i>Portrait du biofilm dentaire associé à la santé</i> .....	28
2.1.2. <i>Rôle du biofilm dentaire dans le maintien de la santé</i> .....	29
2.2. ROLE DE LA SALIVE DANS LE MAINTIEN DE LA SANTE ORALE : LE BOUCLIER SALIVAIRE .....	29
2.3. MICROBIOTE ORAL ET MALADIES.....	31
2.3.1 <i>Dysbiose, origine des caries et des parodontites</i> .....	31
2.3.2 <i>La maladie carieuse et la plaque cariogène</i> .....	32
2.3.3. <i>La maladie parodontale</i> .....	33
2.3.4. <i>Microbiote oral et maladies systémiques</i> .....	34
<b>3 : STRATEGIES PREVENTIVES ET THERAPEUTIQUES POUR MAINTENIR L'EQUILIBRE DU MICROBIOTE ORAL</b> .	<b>36</b>
3.1. LES TROIS GRANDS CONCEPTS DES FUTURS TRAITEMENTS.....	36
3.1.1. <i>Rétablissement de l'homéostasie orale</i> .....	36
3.1.2. <i>Contrôle du biofilm dentaire, un facteur de risque important des maladies bucco-dentaires</i> .....	37

3.1.3. <i>Dentisterie personnalisée</i> .....	37
3.2. LES PROBIOTIQUES .....	37
3.2.1. <i>Définitions</i> .....	38
3.2.2. <i>Les propriétés d'une souche probiotique idéale en santé bucco-dentaire</i> .....	38
3.2.3. <i>Les principaux modes d'action des probiotiques contre les pathogènes oraux</i> .....	39
3.2.4. <i>Les probiotiques traditionnels</i> .....	39
3.2.5. <i>Les probiotiques de nouvelle génération</i> .....	42
3.2.6. <i>Point sur le marché actuel des probiotiques oraux</i> .....	44
3.2.7. <i>Formes d'administration des probiotiques oraux</i> .....	45
3.3. LES INHIBITEURS DU <i>QUORUM SENSING</i> (QSI) .....	45
3.4. DISSOUDRE ET DESORGANISER LA MATRICE .....	46
3.5. PEPTIDES ANTIMICROBIENS CIBLES SPECIFIQUEMENT (STAMPS) .....	46
3.6. DENTIFRICE ZENDIUM .....	46
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>49</b>
<b>TABLE DES FIGURES</b> .....	<b>53</b>
<b>TABLE DES TABLEAUX</b> .....	<b>54</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>55</b>

## Introduction

---

Dès la naissance, l'Homme est exposé à une multitude de microorganismes (bactéries, archaebactéries, virus, champignons...) qui viennent coloniser tout son corps : la peau, le colon, l'intestin, les bronches, les appareils génitaux, la bouche... Cette population microbienne est appelée microbiote et vit en équilibre avec son hôte dans une relation symbiotique que l'on appelle homéostasie.

Après plus de deux millions d'années de coévolution, l'Homme et ses organismes commensaux sont progressivement devenus dépendants l'un de l'autre<sup>1</sup>, on parle de relation ou cohabitation symbiotique<sup>2</sup>. Notre corps fournit aux microorganismes un milieu sûr et des nutriments pour se développer, et en retour, les bactéries résidentes nous confèrent des avantages considérables, nécessaires à notre développement normal. Elles ont un rôle clé dans de nombreuses fonctions dont l'absorption et la digestion des nutriments, la régulation de l'environnement interne du corps, le développement du système immunitaire, la protection contre les agents pathogènes. Les génomes de nos bactéries commensales (réunis sous le terme de microbiome) nous fournissent des propriétés que nous n'avons pas eu à développer. Si nous nous considérons comme un être composite d'espèces microbiennes et humaines (avec un rapport de 10 fois plus de cellules bactériennes que de cellules humaines<sup>3</sup>), notre patrimoine génétique est la somme des gènes incorporés dans le génome humain et le microbiome, nos caractéristiques métaboliques, une coalescence de traits humains et microbiens, l'autoportrait qui en émerge est celui d'un "super organisme humain"<sup>4</sup> ou d'une symbiose Homme-microorganismes.

Le microbiote normal de la cavité buccale est un écosystème complexe, d'une part indispensable au maintien de la santé, et d'autre part, responsable des deux pathologies les plus communes de l'homme : la maladie carieuse et la gingivite<sup>5</sup>. Ces pathologies sont causées par des bactéries pathogènes définies comme opportunistes à savoir qu'elles appartiennent au microbiote normal de la cavité buccale ne causant habituellement pas de maladie, mais pouvant devenir pathogènes quand l'homéostasie est rompue.

---

<sup>1</sup> Avila, Ojcius, et Yilmaz, « The oral microbiota : living with a permanent guest ».

<sup>2</sup> Marsh et Devine, « How is the development of dental biofilms influenced by the host ? »

<sup>3</sup> Turnbaugh et al., « The human microbiome project ».

<sup>4</sup> Ibid.

<sup>5</sup> Wade, « The oral microbiome in health and disease ».

Aujourd'hui, grâce aux techniques de taxonomie moléculaire et de séquençage à haut débit développées depuis une dizaine d'années, on a pu mettre en évidence des situations de rupture de cette homéostasie appelées dysbiose. Ces situations sont observées dans de nombreuses pathologies notamment intestinales (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique) et métaboliques (diabète et obésité). Ces observations ont débouché sur un véritable engouement des scientifiques et médecins pour le microbiote qui est aujourd'hui intégré de plus en plus dans la prise en charge des patients et qui pourrait déboucher dans les cinq prochaines années sur de la médecine personnalisée. Ces stratégies seraient essentiellement basées sur rééquilibrer les dysbioses par différentes techniques basées sur des probiotiques, des prébiotiques ou encore des combinaisons des deux. On peut aujourd'hui constater que les connaissances et stratégies développées autour du microbiote intestinal sont déclinées sur d'autres microbiotes et parmi ceux-là, le microbiote oral qui est le deuxième plus abondant du corps humain.

L'étude de ce microbiote organisé en biofilm et son impact possible sur la dentisterie de demain font l'objet de ma thèse. Nous décrivons sa composition microbienne, son organisation en biofilm dentaire, son implication en santé buccale et générale ainsi que les potentielles nouvelles stratégies préventives, thérapeutiques et de diagnostic qui pourraient être développées.

# 1 : Le microbiote oral

---

## 1.1 L'étude du microbiote oral

### 1.1.1. Microbes et maladies, genèse de l'infectiologie

Jusqu'au XIX<sup>ème</sup> siècle, il était admis que l'apparition d'une maladie était due à la génération spontanée, c'est à dire à l'apparition d'êtres vivants à partir de matière inanimée (mites sur la laine, moisissures sur les aliments).

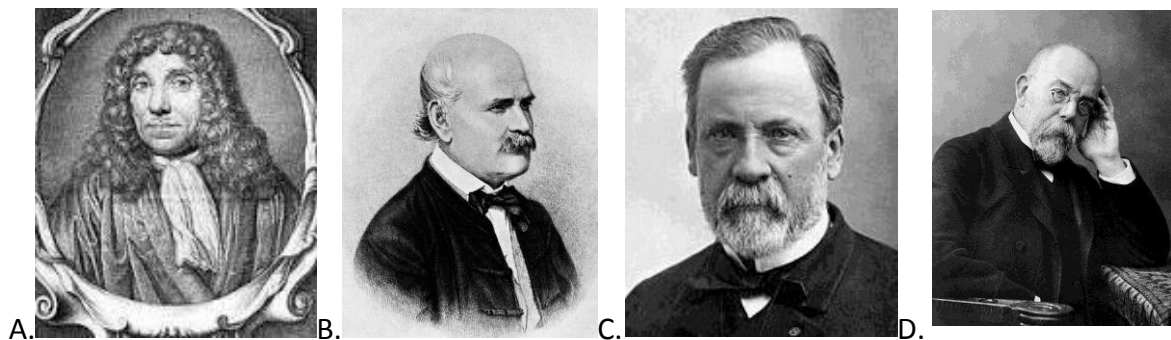
C'est l'obstétricien hongrois Ignace Philip Semmelweis (1818-1867) qui émit en premier l'hypothèse des maladies microbiennes en 1847 et cela fût très controversé par la communauté scientifique de son temps. Résolu à élucider le mystère des 18% de mortalité de fièvre puerpérale après accouchement à l'hôpital (ce chiffre était connu et bien des femmes préféraient accoucher dans la rue plutôt qu'à l'hôpital), il étudia tous les paramètres autour de l'accouchement : la position de la femme, le personnel soignant, les outils utilisés et il réalisa que les médecins alternaient autopsies et accouchements. Il a supposé qu'ils devaient véhiculer sur leurs mains un fluide provenant des cadavres qui transmettait la maladie. En instaurant des mesures d'hygiène comme le lavage des mains à l'eau de chaux chlorée (hypochlorite de calcium) après avoir disséqué un cadavre et avant d'effectuer un accouchement, il diminua l'incidence de la fièvre puerpérale dans son hôpital à 2%. Il venait sans le savoir de poser les bases de la théorie microbienne qui proposait que de nombreuses maladies soient causées par des microorganismes. Mais il faudra attendre la théorie des germes de Louis Pasteur (1822-1895) et son expérience des ballons à col de cygne pour que la génération spontanée soit définitivement invalidée au profit de la théorie microbienne.

En 1882, Robert Koch (1843-1910) proposa la bactérie comme agent responsable de la tuberculose et établit les principes de son postulat qui dicta l'étude des maladies infectieuses pendant des années, en ne mettant en cause qu'un unique agent pathogène : i) le microorganisme doit être présent en abondance dans tous les organismes souffrant de la maladie et ii) le microorganisme doit pouvoir être isolé de l'organisme malade, cultivé *in vitro* et identifié comme étant identique à l'agent infectieux original.

Aujourd'hui, les scientifiques se concentrent plus sur les communautés microbiennes, et plusieurs infections bactériennes sont désormais reconnues comme causées par un consortium de microorganismes organisés en biofilm et pas par un pathogène unique, seul.

La connaissance initiale que nous avons de la composition du microbiote buccal nous vient de la microscopie avec la très connue observation d'Antoni van Leeuwenhoek (1632-1723)<sup>6</sup> qui a montré une collection de morphotypes bactériens dans la plaque dentaire. Suite au développement des milieux de culture bactériens par Koch, Pasteur et autres, la caractérisation des composants bactériens cultivables du microbiote oral a été effectuée et a permis la mise en évidence de nombreux microorganismes avec de très nombreuses fonctions métaboliques<sup>7</sup>. Ce microbiote contribue ainsi à de nombreuses fonctions nécessaires à l'organisme comme l'immunité, la digestion des aliments et la physiologie intestinale. Pour cela, après un grand intérêt pour la diversité bactérienne du microbiote, les recherches s'orientent actuellement vers l'aspect fonctionnel du microbiote. On n'étudie plus une bactérie individuellement mais dans son environnement, ses interactions avec les autres bactéries et l'hôte.

Figure 1 : Portraits historiques



Source : A. Antoni van Leeuwenhoek (1632-1723), par Abraham de Blois, 1688 ; B. Ignace Philip Semmelweis (1818-1867), gravure sur cuivre de Jeno Doby, 1860 ; C. Louis Pasteur (1822-1895), par Félix Nadar, 1878 et D. Robert Koch (1843-1910), par Wilhelm Fechner, 1900.

### **1.1.2. Les techniques d'étude du microbiote oral et les difficultés rencontrées pour déterminer sa composition**

#### **1.1.2.1. Mise en culture et bactéries incultivables**

La microbiologie traditionnelle s'est concentrée depuis une centaine d'années sur l'étude des espèces comme des unités isolées dans des cultures pures. On analysait alors le génome d'une souche bactérienne cultivée en laboratoire. Ces études ont conduit à l'identification de bactéries

---

<sup>6</sup>Porter, « Antony van Leeuwenhoek: tercentenary of his discovery of bacteria ».

<sup>7</sup>Wade, « The oral microbiome in health and disease ».

spécifiques qu'on supposait jouer un rôle causal clé dans les maladies carieuses et parodontales et qui pourraient donc être traitées avec des antimicrobiens.

Ensuite, 50 à 60% des bactéries orales sont considérées comme incultivables. Elles ne peuvent pas être mises en culture pour être analysées<sup>8</sup> du fait de besoin en nutriments très spécifiques, d'une sensibilité extrême à l'oxygène et d'une dépendance à l'égard des organismes environnants<sup>9</sup>. Par exemple, certaines espèces du microbiote, associées à la parodontite, sont dépendantes du niveau d'hormones sexuelles de l'hôte<sup>10</sup>. Les scientifiques rencontrent donc de grandes difficultés à reproduire de manière expérimentale ce microenvironnement complexe de la cavité orale.

#### 1.1.2.2. Séquençage, métagénomique et définition d'espèce

Grâce aux techniques de pyroséquençage de l'ADN16S qui code pour l'ARN16S, véritable carte d'identité de chaque bactérie, on a pu établir la biodiversité du microbiote oral à savoir la liste de toutes les bactéries présentes dans la cavité buccale de façon tout à fait indépendante de leur cultivabilité.

Aujourd'hui, les avancées technologiques en matière de séquençage associées au développement de la bioinformatique ont permis d'aller plus loin et de séquencer la totalité de l'ADN d'un écosystème donné. On effectue ainsi une analyse métagénomique de l'écosystème ce qui donne accès à l'ensemble des fonctions bactériennes présentes (qu'on appelle microbiome) en s'affranchissant de la mise en culture expérimentale qui est très compliquée pour le domaine oral. On peut donc désormais analyser le matériel génétique dérivé de communautés bactériennes cultivées dans leur milieu naturel.

La mesure de la diversité microbienne de la cavité orale est compliquée par la définition d'"espèce", généralement basée sur la séquence d'ARN 16S, qui n'est pas la même pour tous et qui nécessiterait d'être précisée. Certains préfèrent d'ailleurs utiliser le terme de phylotype pour un groupe de séquences d'ARNS 16S similaires<sup>11</sup>.

Les espèces bactériennes sont loin d'être homogènes et la comparaison des génomes des différentes souches d'une même espèce a révélé un haut niveau de diversité génétique de la majorité des espèces étudiées, particulièrement en relation avec la présence ou l'absence de facteurs de virulence. Ainsi, selon les études, le nombre d'espèces bactériennes présentes dans la cavité buccale varie de quelques centaines à plusieurs milliers en fonction de la définition d'espèce utilisée.

---

<sup>8</sup> Arweiler et Netuschil, « The oral microbiota ».

<sup>9</sup> Wade, « The oral microbiome in health and disease »; Arweiler et Netuschil, « The oral microbiota ».

<sup>10</sup> Kornman et Loesche, « The subgingival microbial flora during pregnancy ».

<sup>11</sup> Avila, Ojcius, et Yilmaz, « The oral microbiota : living with a permanent guest ».

L'identification à l'échelle des espèces ne serait donc pas suffisante et pourrait ne pas être valable pour comprendre le processus pathologique. Une **caractérisation fonctionnelle** serait requise, qui prendrait en compte les influences fortes de l'environnement sur le phénotype<sup>12</sup>.

### 1.1.3. Le Human Microbiome Project (HMP)

Le Human Microbiome Project (HMP), lancé en 2008 par le *National Institute of Health* (NIH) américain, réunit un ensemble d'experts scientifiques dans le but d'identifier et de caractériser l'ensemble des microorganismes qui vivent en association avec les humains, afin de (1) déterminer s'il existe un microbiome fondamental humain (généralement appelé core microbiome), partagé par tous les individus en état de santé, puis (2) établir une base de données explicitant quelles espèces sont présentes et en quelles proportions dans cinq zones du corps chez un individu sain, afin de pouvoir la comparer à des situations malades dans le cadre d'études ultérieures. Il a ainsi été montré que chaque niche étudiée est colonisée par un microbiome caractéristique de ce site, mais que l'individu demeure le facteur principal influençant la composition de ce microbiome<sup>13</sup>. **Chaque individu est colonisé par un microbiome unique**<sup>14</sup>.

## 1.2 Généralités sur le microbiote oral

### 1.2.1. Etablissement du microbiote oral

Pendant la période néonatale, le microbiote se développe en même temps que le système immunitaire. Dans l'utérus, la cavité buccale du fœtus est stérile, et les premières colonisations se font à la naissance par le microbiote vaginal, intestinal et cutané de la mère, puis par l'environnement. Le mode d'accouchement (voie basse ou césarienne) serait déterminant<sup>15</sup> pour cette implantation progressive du microbiote : les enfants nés par voie basse ont un microbiote d'une grande diversité très proche en composition du microbiote vaginal de leur maman alors que les enfants nés par césarienne ont un microbiote moins diversifié proche de l'environnement de la salle d'accouchement<sup>16</sup>. L'éruption des dents fournit de nouvelles surfaces pour la colonisation microbienne et constitue un événement écologique majeur dans la bouche de l'enfant. A l'âge de 3

---

<sup>12</sup> Wade, « The oral microbiome in health and disease ».

<sup>13</sup> Human Microbiome Project Consortium, « Structure, function and diversity of the healthy human microbiome ».

<sup>14</sup> Wade, « The oral microbiome in health and disease ».

<sup>15</sup> Penders et al., « Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy ».

<sup>16</sup> Dominguez-Bello et al., « Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns ».

ans, le microbiote buccal des enfants est déjà complexe et le devient de plus en plus au fur et mesure de la croissance jusqu'à la denture adulte.

## 1.2.2. Composition du microbiote oral

### 1.2.2.1. Composition générale

Le microbiote oral est composé de près de six milliards de bactéries représentant plus de 700 espèces bactériennes<sup>17</sup>, ce qui en fait la deuxième communauté bactérienne la plus complexe du corps après le microbiote intestinal. En plus de cette diversité bactérienne, le microbiote buccal contient également deux espèces protozoaires (*Entamoeba gingivalis* et *Trichomonas tenax*), des champignons (85 genres dont les genres prédominants sont *Candida*, *Cladosporium*, *Aureobasidium*, *Saccharomycetales*, *Aspergillus*, *Fusarium*, et *Cryptococcus*), des archaebactéries, ainsi que des virus (principalement associés à des pathologies). Sa composition est unique et spécifique de chaque individu. Ainsi, à l'échelle des espèces et des souches, il serait aussi unique qu'une empreinte digitale<sup>18</sup>. Il faut noter qu'il est choisi par la suite de désigner par le terme microbiote le microbiote oral bactérien, qui impacte le plus la santé buccale.

### 1.2.2.2. Core Microbiome et Microbiome variable

A l'échelle des espèces bactériennes la composition du microbiote oral est très variable d'un individu à l'autre, mais les études vont dans le sens d'un ensemble de gènes bactériens partagés dans la cavité buccale par une majorité d'individus sains qu'on appelle core microbiome oral<sup>19</sup>.

Ce n'est pas au niveau des microorganismes qu'il existe un point commun mais au niveau des fonctions qu'ils véhiculent. On considère que les fonctions biologiques associées au core microbiome, sont plutôt redondantes malgré une diversité bactérienne élevée.

Le microbiome variable est spécifique d'un individu. Ce dernier se développe en réponse à un mode de vie unique, un régime alimentaire, un environnement, et en fonction de déterminants phénotypiques et génétiques.

---

<sup>17</sup> Wade, « The oral microbiome in health and disease »; Arweiler et Netuschil, « The oral microbiota ».

<sup>18</sup> Dethlefsen, McFall-Ngai, et Relman, « An ecological and evolutionary perspective on human-microbe mutualism and disease ».

<sup>19</sup> Wade, « The oral microbiome in health and disease ».

### 1.2.3. Les nutriments du microbiote oral

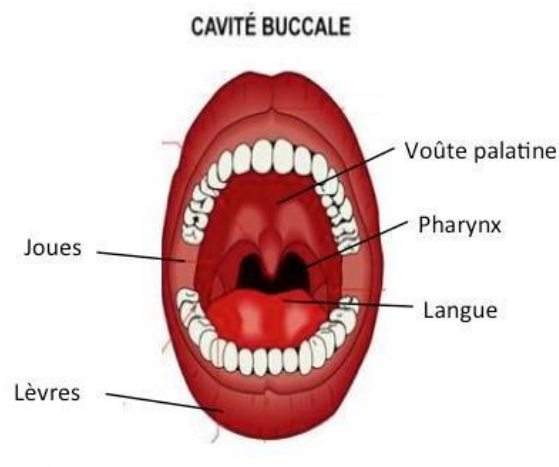
La principale source de nutriments du microbiote oral est endogène à travers la salive et le fluide gingival<sup>20</sup>. Puis les sucres alimentaires sont une source nutritive secondaire, le saccharose étant considéré comme le sucre le plus cariogène. La composition en nutriments va influencer grandement l'écologie des niches.

### 1.2.4. Les habitats du microbiote oral

Le microbiote oral réside dans la cavité buccale délimitée par i) la voûte palatine sur le dessus ; ii) la langue sur le dessous ; iii) les joues sur les côtés ; iv) les lèvres sur le devant et v) le pharynx à l'arrière. Les bactéries orales peuvent adopter deux modes de vie radicalement différents en fonction de leur habitat : i) l'état planctonique dans lequel les organismes isolés flottent dans le fluide oral, ou ii) l'état biofilm dans lequel elles existent adhérees à une surface et vivent en communauté.

La composition bactérienne du microbiote est très différente d'un site à l'autre de la cavité buccale, en fonction des propriétés environnementales et de la disponibilité en nutriments du site. On parle d'habitat (ou niche écologique) qui fournit les nutriments et le microenvironnement optimal pour sa population qui lui est propre. En effet, les propriétés écologiques sont spécifiques à chaque niche et vont déterminer quels microorganismes vont pouvoir coloniser, croître et être membre minoritaire ou majoritaire de la communauté de la niche. Ceci résulte en un **microbiote caractéristique et spécifique de chaque habitat**.

Figure 2 : Limites de la cavité buccale



Source : Auteur

<sup>20</sup> Marsh et Bradshaw, « Dental plaque as a biofilm ».

#### 1.2.4.1. La salive : un microbiote planctonique transitoire

La salive correspond à la “phase planctonique” du microbiote oral. Elle contient  $10^8$  microorganismes par millilitre<sup>21</sup>. Ils sont déglutis en permanence, ce qui correspond à environ 5 g de bactéries qui disparaissent dans l’estomac chaque jour<sup>22</sup>. Du fait de ce turnover élevé (quelques minutes, durée entre la sécrétion de la salive et sa déglutition), les bactéries dans la salive ne se multiplient pas, contrairement au biofilm<sup>23</sup>. On peut donc considérer que **la salive n’a pas de microbiote résident propre** et que les bactéries qu’on retrouve dans la salive sont celles issues de la desquamation des tissus oraux, essentiellement la langue. On considère que les bactéries présentes dans la salive sous forme planctonique n’ont pas de pouvoir pathogène.

#### 1.2.4.2. Les surfaces : un microbiote résident organisé en biofilm.

Les bactéries s’organisent en biofilm une fois attachées à une surface. On distingue deux types de surfaces que les bactéries peuvent coloniser dans la bouche : i) les surfaces dures, et ii) les surfaces muqueuses.

La bouche, au travers des dents et des matériaux dentaires (prothèses et restaurations), offre une opportunité unique dans le corps humain pour la formation naturelle de biofilms épais : la plaque dentaire<sup>24</sup>.

Contrairement aux surfaces dures, les surfaces muqueuses (ou tissus mous) desquament. Cela désigne la chute des cellules épithéliales à la surface du tissu, poussées par des cellules venues de la profondeur ; elles emportent avec elles la couche de biofilm formée à leur contact. Cela a pour conséquence la formation de biofilm monocouche sur les surfaces épithéliales (à l’exception de la langue qui a un turnover faible qui permet la formation d’un biofilm multicouche). Les tissus mous représentent 80% des surfaces colonisées par les bactéries dans la bouche, mais ne présentent pas de problème pathogène du fait de la desquamation : les cellules épithéliales se détachent et sont avalées comme la salive. Les biofilms épais vont quant à eux subir un phénomène de succession bactérienne qui peut s’avérer pathogène<sup>25</sup> (cf paragraphe 1.3.4.2.).

---

<sup>21</sup> Kilian et al., « The oral microbiome - an update for oral healthcare professionals ».

<sup>22</sup> Arweiler et Netuschil, « The oral microbiota ».

<sup>23</sup> Marsh, « Dental plaque as a biofilm: the significance of pH in health and caries ».

<sup>24</sup> Marsh et Bradshaw, « Dental plaque as a biofilm ».

<sup>25</sup> Arweiler et Netuschil, « The oral microbiota ».

### 1.3. La plaque dentaire (ou biofilm dentaire)

Figure 3 : Mise en évidence de plaque dentaire par utilisation d'un indicateur de plaque



Source : Arweiler et Netuschil, « The oral microbiota, dans Microbiota of the human body : implications in health and disease », 2016

#### 1.3.1. La plaque dentaire, une communauté microbienne et un biofilm<sup>26</sup>, définitions

**La plaque dentaire** (G. V. Black, 1898) est la communauté diverse de microorganismes retrouvée sur la surface dentaire sous la forme d'un biofilm, incorporée dans une matrice extracellulaire de polymères d'origine microbienne et salivaire<sup>27</sup>. Elle s'accumule aussi sur les différents matériaux de restauration dentaire ainsi que sur les prothèses. Elle constitue en clinique un dépôt mou, adhérent, tenace, de couleur blanc jaunâtre, qui devient tartre en se calcifiant<sup>28</sup>. Elle est présente en permanence chez tous les sujets, mais varie quantitativement d'un individu à l'autre et selon les endroits d'une même bouche.

Une **communauté microbienne** est un consortium de microorganismes qui interagissent. Elles existent généralement attachées à une surface, dans un biofilm bien organisé. Ainsi, les bactéries de la plaque dentaire n'existent pas comme des entités indépendantes mais fonctionnent selon un mode de vie communautaire<sup>29</sup>.

Un **biofilm** est un consortium structuré de bactéries, d'une ou plusieurs espèces, adhérent à une surface submergée ou soumis à un environnement aqueux. Ces bactéries sont enrobées dans une

---

<sup>26</sup> Marsh, « Dental plaque : biological significance of a biofilm and community life-style ».

<sup>27</sup> Marsh, « Microbiological aspects of the chemical control of plaque and gingivitis »; Marsh, « Dental plaque : biological significance of a biofilm and community life-style ».

<sup>28</sup> Marsh et Bradshaw, « Dental plaque as a biofilm ».

<sup>29</sup> Marsh, « Dental plaque : biological significance of a biofilm and community life-style ».

matrice autoproduite de polymères, constituée de polysaccharides, protéines, et d'ADN extracellulaire<sup>30</sup>. Les bactéries survivent dans la nature en formant des biofilms, et probablement la majorité d'entre elles, si ce n'est pas toutes, sont capables d'en former. Cette habilité à s'attacher et à se maintenir à une surface est une stratégie de survie fondamentale chez les bactéries. C'est Marsh PD qui, en 1991, a décrit en premier la plaque dentaire comme un biofilm bactérien.

### **1.3.2. Les différents types de plaque dentaire**

La composition de la plaque varie aux différents sites de la surface dentaire, dû à des différences dans leurs propriétés biologiques locales<sup>31</sup>. On différenciera essentiellement :

- La plaque supra-gingivale, facilement détectée lors d'un examen clinique à l'aide d'une sonde ou d'un colorant. Elle est composée majoritairement de bactéries aérobies et elle est responsable des caries.
- La plaque sous-gingivale, peu accessible aux pratiques d'hygiène orale et est à l'origine des maladies parodontales<sup>32</sup>. Elle colonise le sillon gingivo-dentaire et les poches parodontales qui sont dépourvues d'oxygène et, de ce fait, le métabolisme des bactéries dans cette zone est de type anaérobie.

### **1.3.3. Composition de la plaque dentaire.**

#### **1.3.3.1. La matrice**

La matrice est constituée de polymères d'origine bactérienne et salivaire. Elle a un rôle d'échafaudage qui fournit stabilité structurale et protection au biofilm<sup>33</sup> et elle est également biologiquement active en retenant nutriments, eau et enzymes.

La matrice est hydratée par des canaux aqueux qui forment un système primitif de circulation<sup>34</sup>. Ils permettent i) d'acheminer l'oxygène et les nutriments dans les régions enfouies du biofilm ; ii) d'évacuer les déchets<sup>35</sup> et iii) des échanges et des communications intercellulaires au sein de la plaque dentaire. On retrouve également de l'ADN extracellulaire au sein de la matrice du biofilm, il joue un rôle important dans l'adhésion et possiblement dans le stockage de nutriments, et pourrait être une source de phosphates et autres ions<sup>36</sup>.

---

<sup>30</sup> Høiby et al., « The clinical impact of bacterial biofilms ».

<sup>31</sup> Marsh et Bradshaw, « Dental plaque as a biofilm ».

<sup>32</sup> Zijngje et al., « Oral biofilm architecture on natural teeth ».

<sup>33</sup> Høiby et al., « The clinical impact of bacterial biofilms ».

<sup>34</sup> Costerton, « Overview of microbial biofilms ».

<sup>35</sup> Darveau, Tanner, et Page, « The microbial challenge in periodontitis ».

<sup>36</sup> Jakubovics et Burgess, « Extracellular DNA in oral microbial biofilms ».

### 1.3.3.2. Les bactéries

On évalue à 6 milliards le nombre de bactéries dans la plaque dentaire, représentant plus de 700 espèces<sup>37</sup>, regroupés en 11 phyla bactériens<sup>38</sup> (regroupés dans le tableau 1). On y observe une grande variété de bactéries Gram – et Gram +, et une forte proportion d'espèces anaérobies. Très peu de bactéries sont anaérobies obligatoires, les principaux genres sont *Neisseria* et *Rothia* qui colonisent précocement la surface dentaire. La plupart sont anaérobies facultatives avec deux genres majoritaires que sont *Streptococcus* et *Actinomyces*<sup>39</sup>. Il existe une communauté de bactéries intracellulaires qui envahissent les cellules épithéliales gingivales et buccales. La plus connue de ces bactéries est *Porphyromonas gingivalis* qui est un pathogène opportuniste à savoir qu'il peut se comporter soit comme un commensal, soit comme un pathogène selon l'évolution environnementale. Il semblerait que l'hôte ait développé une tolérance pour ces communautés microbiennes intracellulaires<sup>40</sup>.

Tableau 1 : Les 11 phyla bactériens représentés de manière certaine dans le microbiote buccal

<i>Actinobacteria</i>	<i>Chloroflexi</i>	<i>Bacteroidetes</i>	<i>Firmicutes</i>	<i>Synergistetes</i>	<i>Sr1</i>
<i>Fusobacteria</i>	<i>Tenericutes</i>	<i>Proteobacteria</i>	<i>Spirochaetes</i>	<i>TM7</i>	

Source : Auteur, d'après les données de Curtis, « the relationship of the oral microbiota to periodontal health and disease », 2011

#### **Les complexes bactériens de Socransky.**

L'analyse de prélèvements de plaque dentaire réalisés chez des patients en bonne santé et chez des patients atteints de parodontite a révélé des différences de composition bactérienne et a abouti à la création de complexes<sup>41</sup>. Les bactéries du biofilm ont ainsi été groupées en complexes de couleurs différentes selon leurs facteurs de virulence et l'ordre dans lequel elles apparaissent à la surface des dents<sup>42</sup>. On définit ainsi les complexes rouge, orange, vert, bleu et violet qui permettent de distinguer une flore compatible d'une flore non compatible avec la santé parodontale<sup>43</sup>.

<sup>37</sup> Parahitiyawa et al., « Exploring the oral bacterial flora : current status and future directions ».

<sup>38</sup> Curtis, Zenobia, et Darveau, « The relationship of the oral microbiota to periodontal health and disease ».

<sup>39</sup> Wade, « The oral microbiome in health and disease ».

<sup>40</sup> Avila, Ojcius, et Yilmaz, « The oral microbiota : living with a permanent guest ».

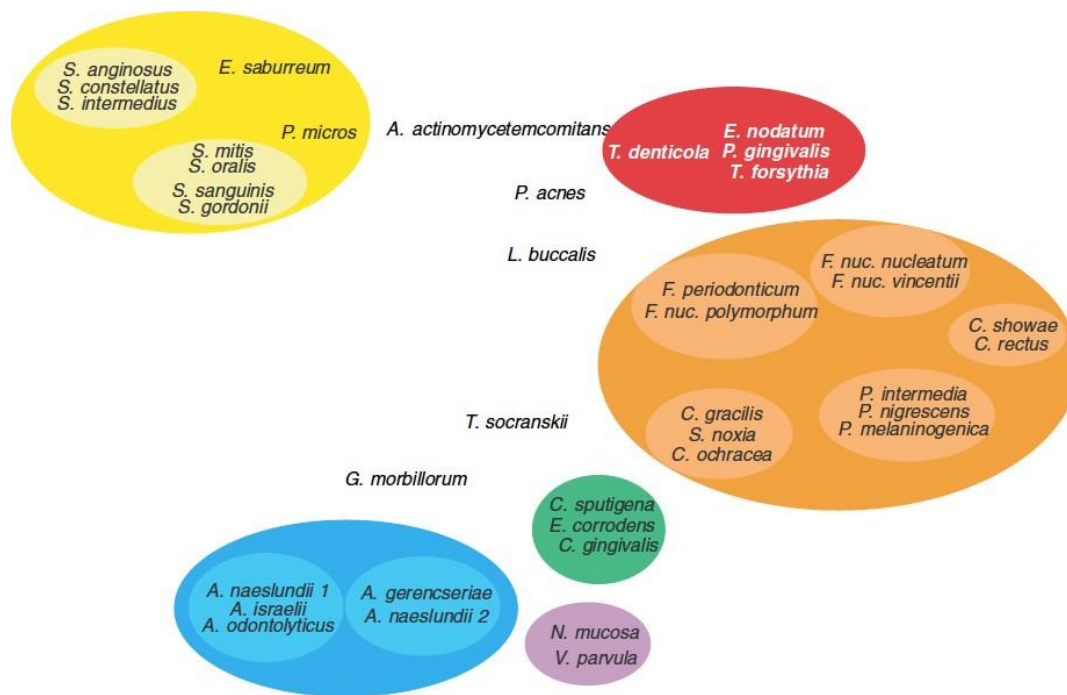
<sup>41</sup> Socransky et al., « Microbial complexes in subgingival plaque ».

<sup>42</sup> Ibid.

<sup>43</sup> Stamatova et Meurman, « Probiotics: health benefits in the mouth ».

Les personnes en bonne santé présentent surtout les espèces d'*Actinomyces* (complexe bleu), et en quantité moindre les espèces de *Streptococcus* (complexe jaune) et de *Veillonella* (complexe violet). Les bactéries des complexes orange (*Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella* et *Campylobacter rectus*) et rouge (*P. gingivalis*, *Tannerella forsythensis* et *Treponema denticola*) sont associées aux maladies parodontales, à leur persistance et leur aggravation<sup>44</sup>. Elles sont associées à des indicateurs cliniques de maladie parodontale et sont rarement détectées en l'absence des membres d'autres complexes<sup>45</sup>.

Figure 4 : Les complexes bactériens de la plaque dentaire



Source : Haffajee et al., « Microbial complexes in supragingival plaque », 2008

### 1.3.4. Formation du biofilm dentaire.

#### 1.3.4.1. Les étapes du processus

Arbitrairement, on peut décrire six phases, mais la plaque dentaire est un processus hautement personnalisé, dynamique et l'adhésion, la croissance, l'élimination et le rattachement des bactéries sont continus :

<sup>44</sup> Arweiler et Netuschil, « The oral microbiota ».

<sup>45</sup> Marsh, « Dental plaque : biological significance of a biofilm and community life-style ».

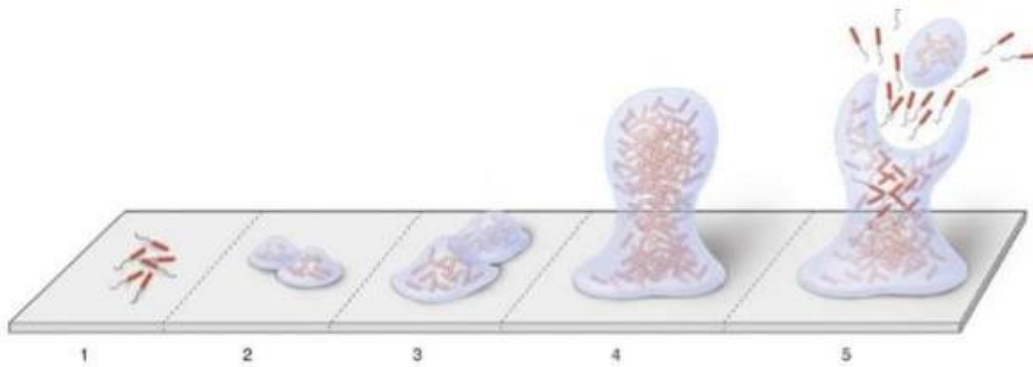
- des protéines et glycoprotéines salivaires se lient spontanément en quelques minutes sur l'émail, préalablement mis à nu, pour former la Pellicule Acquise Exogène (PAE), que les biologistes qualifient de "biofilm salivaire". Ce film protéique module l'adsorption précoce du microbiote oral.
- les bactéries, chargées négativement, sont transportées passivement lors d'une phase réversible par le flux salivaire jusqu'à la surface dentaire et sa pellicule protéique, elle aussi chargée négativement. Des forces physico-chimiques (forces électrostatiques répulsives et forces de Van der Waals attractives) se combinent alors pour fournir une zone d'attraction faible et non spécifique, d'environ 10 à 20 nm de la surface, entre bactéries de la salive et molécules de la PAE.
- si la cellule bactérienne peut se rapprocher encore de la surface, la force de l'attachement peut augmenter avec i) des interactions de plus courte distance (liaisons ioniques, covalentes ou ponts hydrogènes) et surtout ii) la reconnaissance hautement spécifique entre les colonisateurs précoces (principalement des espèces de streptocoques comme *Streptococcus gordonii*) et les protéines et glucides de la PAE.
- une fois fixées à la PAE, ces bactéries colonisatrices précoces, également appelées bactéries pionnières, contribuent rapidement à la croissance de la plaque dentaire par division cellulaire avec sécrétion d'une matrice extracellulaire puis vont elles-mêmes servir de site de colonisation pour les deux vagues suivantes.
- Les bactéries pionnières vont ensuite servir de récepteurs pour l'agrégation de nouvelles bactéries qui n'étaient pas capables de se fixer directement à la PAE. C'est la coagrégation des bactéries colonisatrices secondaires et colonisatrices tardives. Certaines bactéries, comme *Fusobacterium nucleatum*, peuvent servir de pont entre deux espèces qui normalement ne co-agrégent pas. Ainsi, on assiste au développement d'une stratification horizontale et verticale et la succession bactérienne (ou établissement séquentiel des bactéries du biofilm) est augmentée.
- croissance et formation d'une communauté climax anaérobie caractérisée par des bactéries Gram –

<sup>46</sup>.

---

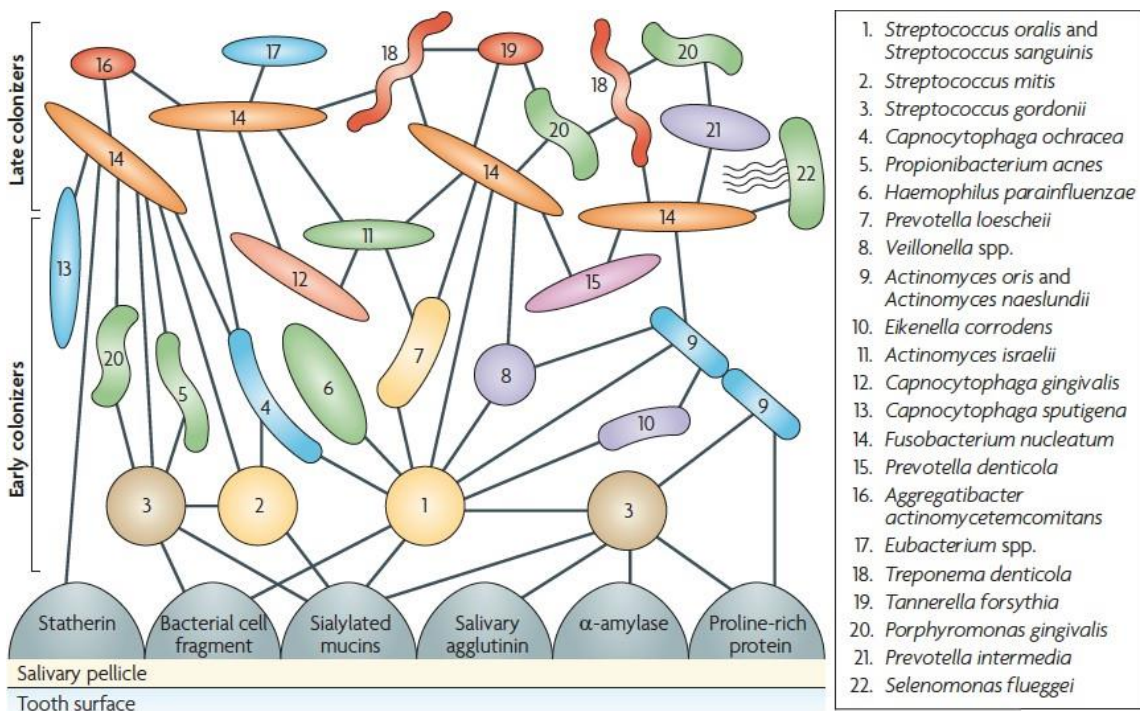
<sup>46</sup> Arweiler et Netuschil, « The oral microbiota ».

Figure 5 : Schéma des cinq étapes de développement du biofilm une fois la PAE mise en place



Source : Bouchard, Pathogénie des maladies parodontales in *Parodontologie & dentisterie implantaire*, 2015  
 Description du schéma : l'attachement initial des bactéries est tout d'abord faible et réversible (1), puis il devient irréversible et une matrice se forme autour des bactéries (2), les bactéries se multiplient, des couches cellulaires se forment et des bactéries co-adhèrent jusqu'à ce que les clusters atteignent une épaisseur maximale (3 et 4). Enfin, au stade climax, on observe un équilibre entre croissance bactérienne et dispersion des bactéries planctoniques en dehors des clusters (5).

Figure 6 : Schéma de la colonisation bactérienne orale



Source : Kolenbrander, « Multispecies communities : interspecies interactions influence growth on saliva as sole nutritional », 2011

#### 1.3.4.2. La succession bactérienne

Entre le premier et le septième jour de formation de la plaque dentaire, on observe un changement de composition bactérienne<sup>47</sup>. Ce phénomène est appelé **succession**. Il désigne le passage d'un microbiote primaire dominé par les bactéries Gram + et les streptocoques (61 à 78% de Streptocoques et 4 à 30% d'Actinomyces après 2 à 4 heures de formation de plaque<sup>48</sup>, vers une « communauté climax » anaérobie caractérisée par des bactéries Gram – et dominée par les Actinomyces. Dans le domaine de l'écologie, le climax désigne un état théorique final d'une succession. Cette communauté climax s'installe dans les sites stagnants où la plaque peut se développer sans perturbation de type hygiène orale et la composition bactérienne reste ensuite relativement stable dans le temps<sup>49</sup>. Quand elle se produit, il y a un équilibre entre l'adhésion, la croissance et une décomposition concomitante par un phénomène d'érosion ou mue du biofilm par lequel des cellules et des *clusters* cellulaires se détachent pour aller coloniser d'autres surfaces<sup>50</sup>.

On peut considérer qu'une succession à partir d'espèces principalement facultatives (en partie impliquées dans les caries dentaires) vers une communauté bactérienne de plus en plus anaérobie est responsable de l'étiologie des maladies parodontales<sup>51</sup>.

#### 1.3.4.3. Les récepteurs cryptitopes

Un facteur important de la formation de la plaque dentaire est que les interactions intermoléculaires spécifiques entre bactéries et récepteurs salivaires ne doivent se faire sélectivement que sur la surface amélaire. En effet, ces récepteurs se trouvent sur des molécules salivaires qui ne sont pas seulement adsorbées sur la surface dentaire, mais sont aussi en suspension dans la salive. Certaines de ces molécules sont faites pour agréger les bactéries et faciliter leur évacuation de la bouche par la déglutition. Mais si on veut que la plaque se forme, il ne faut pas que toutes les bactéries soient agrégées avant d'atteindre la surface dentaire. Il est donc proposé, pour faciliter la colonisation de la surface dentaire par les bactéries, que certains récepteurs des molécules salivaires ne soient exposés et accessibles aux bactéries qu'une fois la molécule adsorbée à la surface ce qui déclencherait une modification conformationnelle du récepteur<sup>52</sup> ; on parle de récepteurs cryptitopes. Ainsi, l'hôte a

---

<sup>47</sup> Theilade et al., « Experimental gingivitis in man. II. A longitudinal clinical and bacteriological investigation »; Ritz, « Microbial population shifts in developing human dental plaque ».

<sup>48</sup> Nyvad et Kilian, « Microbiology of the early colonization of human enamel and root surfaces in vivo »; Marsh et Bradshaw, « Dental plaque as a biofilm ».

<sup>49</sup> Marsh et Bradshaw, « Dental plaque as a biofilm ».

<sup>50</sup> Arweiler et Netuschil, « The oral microbiota ».

<sup>51</sup> Ibid.

<sup>52</sup> Marsh et Bradshaw, « Dental plaque as a biofilm ».

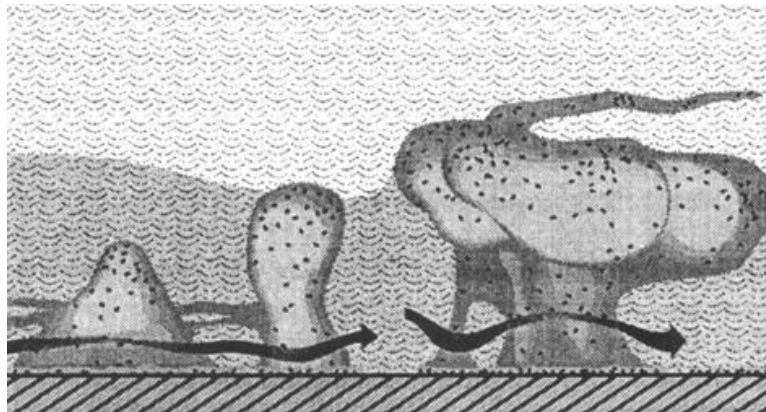
développé un mécanisme contrôlé pour faciliter la formation de plaque en promouvant l'attachement de bactéries spécifiques sans compromettre le processus sélectif de la phase planctonique<sup>53</sup>.

#### 1.3.4.4. Maturation de la plaque dentaire et propriétés du biofilm mature

L'épaisseur de la plaque dentaire *in fine* est de 50 à 100 microns et elle est probablement restreinte sur les surfaces exposées du fait du flux salivaire, de la mastication etc. Mais dans les sites stagnants comme les surfaces dentaires proximales, les puits et fissures, le Sillon Gingivo Dentaire (SGD), la plaque dentaire peut se développer en épaisseurs plus importantes, jusqu'à dépasser 1 mm. Elle peut contenir jusqu'à  $10^9$  bactéries / mg.

Au fur et à mesure de la croissance du biofilm, les bactéries s'organisent en microcolonies, unité structurale et fonctionnelle du biofilm, séparées par la matrice polysaccharidique et ses canaux aqueux.

Figure 7 : Modélisation des microcolonies, de la matrice polysaccharidique et des canaux aqueux au sein d'un biofilm bactérien



Source : Costerton et al., «Overview of microbial biofilms» , 1995

Le métabolisme des bactéries développe au sein du biofilm des gradients en facteurs biologiquement importants (nutriments, température,  $O_2$ , potentiel d'oxydo-réduction, pH, cations, produits terminaux de métabolisme), qui mènent à la formation de micro-habitats propices à la croissance de populations microbiennes différentes. Ceci conduit à une stratification horizontale et verticale du biofilm qui s'apparente alors à une mosaïque de microenvironnements<sup>54</sup>. Cette hétérogénéité

---

<sup>53</sup> Ibid.

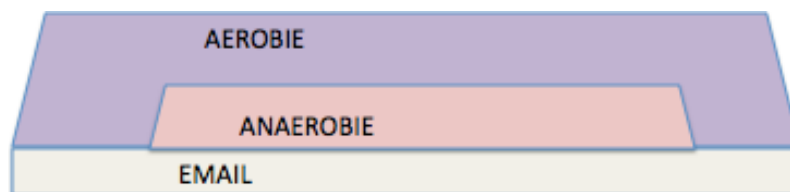
<sup>54</sup> Ibid.

environnementale sur des distances relativement courtes permet la coexistence d'espèces qui seraient autrement incompatibles dans un environnement homogène<sup>55</sup> et induit la distribution spatiale des bactéries. En effet, les espèces ne sont pas distribuées au hasard dans le biofilm mais sont spatialement et fonctionnellement organisées. Le biofilm mature ressemblerait ainsi à un organisme multicellulaire primitif<sup>56</sup>.

### Gradient en oxygène

Plus le biofilm croît, plus il devient anaérobie. On observe une augmentation du niveau de mutations et une surexpression des gènes nécessaires à la croissance anaérobie<sup>57</sup>. Seules les bactéries capables de survivre en anaérobie partielle voire totale vont pouvoir rester au contact des tissus dentaires minéralisés (*S. gordonii* et *S. mutans* essentiellement). Alors que la surface du biofilm est aérobie, avec une croissance bactérienne et une activité métabolique importantes<sup>58</sup>. Se forme alors un gradient décroissant d'O<sub>2</sub> de la surface du biofilm à la surface dentaire, ce qui permet la croissance de bactéries avec différentes tolérances à l'O<sub>2</sub>.

Figure 8 : Répartition des zones aérobie et anaérobie dans le biofilm dentaire mature



Source : Auteur

Le biofilm se développe dans un milieu aérobie puis sa maturation va conduire à la formation de zones dépourvues en oxygène (le centre des microcolonies) où les conditions anaérobies vont prévaloir comme l'illustre le schéma.

### Gradients pH

Les bactéries sont sensibles au pH de leur environnement. Certaines, et c'est le cas de nombreuses bactéries majoritaires en situation de santé, ne peuvent tolérer qu'une brève exposition à des pH bas

---

<sup>55</sup> Ibid.

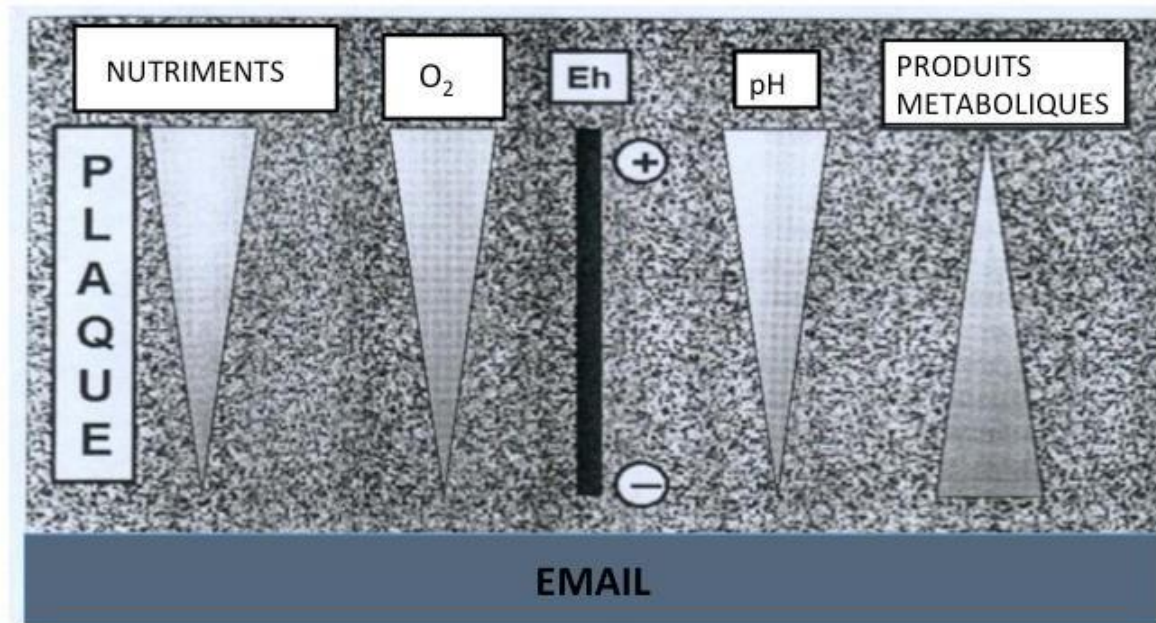
<sup>56</sup> Høiby et al., « The clinical impact of bacterial biofilms ».

<sup>57</sup> Ibid.

<sup>58</sup> Ibid.

et seront inhibées ou tuées par une exposition plus fréquente ou prolongée à des conditions acides<sup>59</sup>. Ce type de situations est favorable au développement des espèces aciduriques telles que *Streptococcus mutans* et les lactobacilles qui sont normalement des composants minoritaires du microbiote buccal. Des changements de pH peuvent ainsi causer des changements majeurs dans la composition du biofilm dentaire et prédisposer la surface à des caries.

Figure 9 : Gradients au sein de la plaque dentaire



Source : Dr Michel, Le biofilm, données actuelles, département de parodontologie de l'université de Rennes  
Eh : potentiel Redox

### 1.3.5. Propriétés des bactéries au sein du biofilm dentaire

L'organisation des bactéries au sein du biofilm dentaire leur confère des propriétés que l'on n'observe pas chez les espèces considérées individuellement notamment une virulence accrue à l'égard de l'hôte<sup>60</sup>.

#### 1.3.5.1. Communication entre les bactéries au sein du biofilm

Les bactéries communiquent entre elles au sein du biofilm dentaire en utilisant le Quorum Sensing

<sup>59</sup> Svensäter et al., « Acid tolerance response and survival by oral bacteria ».

<sup>60</sup> Marsh et Zaura, « Dental biofilm : ecological interactions in health and disease ».

(QS)<sup>61</sup>. Ce processus correspond à une signalisation bactérienne *via* des molécules-signal sécrétées par les bactéries elles-mêmes<sup>62</sup>.

Le nombre de molécules de QS dans une niche va dépendre du nombre de bactéries. C'est donc une communication cellule-cellule dépendante de la densité cellulaire qui permet aux bactéries de mesurer la concentration des autres bactéries présentes dans le micro-environnement.

Certaines bactéries utilisent le QS pour coordonner et réguler leur expression génique en fonction de la densité cellulaire, ce qui impacte leurs différentes fonctions comme la virulence, la tolérance, la croissance et la formation du biofilm<sup>63</sup>. Par exemple, à partir d'une certaine concentration, les molécules de QS peuvent activer des gènes responsables de la production de facteurs de virulence et rendre les bactéries pathogènes. Les bactéries ne sont donc pas des pathogènes totalement armés avant d'avoir atteint une certaine concentration et que le QS soit activé<sup>64</sup>. En contrôlant la communication entre les bactéries, le QS module la croissance de la colonie et la formation du biofilm<sup>65</sup>.

#### 1.3.5.2. Modification de l'expression des gènes bactériens dans le biofilm

L'expression génique des bactéries peut changer considérablement quand elles adhèrent à une surface. Cela conduira à des bactéries aux phénotypes radicalement différents une fois attachées à une surface. Ainsi, les bactéries du biofilm expriment des gènes non exprimés par ces mêmes bactéries en phase planctonique<sup>66</sup>. On considère que cette découverte a été faite au travers de l'étude de la plaque dentaire par le pionnier et inventeur de la microbiologie, Antoni Van Leeuwenhoek. L'histoire raconte qu'il parvenait à "tuer" les bactéries de la plaque dentaire quand celle-ci était préalablement retirée de ses molaires et mélangée à du vinaigre de vin *in vitro*, alors que cette même solution vinaigrée était inefficace utilisée en bain de bouche<sup>67</sup>.

L'étude de l'expression des gènes bactériens a montré que 40% des protéines exprimées par les bactéries dans le biofilm pouvaient être différentes de celles trouvées dans les cellules planctoniques.

---

<sup>61</sup> Marsh, « Dental plaque : biological significance of a biofilm and community life-style ».

<sup>62</sup> Avila, Ojcius, et Yilmaz, « The oral microbiota : living with a permanent guest ».

<sup>63</sup> Høiby et al., « The clinical impact of bacterial biofilms ».

<sup>64</sup> Ibid.

<sup>65</sup> Avila, Ojcius, et Yilmaz, « The oral microbiota : living with a permanent guest ».

<sup>66</sup> Arweiler et Netuschil, « The oral microbiota ».

<sup>67</sup> Marsh et Bradshaw, « Dental plaque as a biofilm ».

### 1.3.5.3. Résistance augmentée aux agents antimicrobiens (antiseptiques et antibiotiques).

Les bactéries incluses dans un biofilm sont souvent plus résistantes aux agents antimicrobiens (AAMs)<sup>68</sup>. Cette résistance peut s'expliquer par différentes hypothèses que nous énumérons ci-après :

- les bactéries acquièrent des gènes de résistance aux antibiotiques par le biais de transfert horizontal de gènes (voir paragraphe II.5.1.2).
- la matrice extracellulaire du biofilm est peu perméable aux AAMs et sert d'amarrage à des enzymes bactériennes capables de les inhiber. Cette barrière est d'autant plus efficace que le biofilm est mature<sup>69</sup>.
- l'AAM s'adsorbe aux bactéries en surface, les inhibe et laisse ainsi les bactéries en profondeur non affectées<sup>70</sup> ; les bactéries mortes en surface du biofilm suite à l'action de l'AAM peuvent ensuite agir comme une barrière physique protégeant les autres bactéries du biofilm.
- la bactérie présente un nouveau phénotype bactérien après avoir adhéree à une surface. Ce nouveau phénotype pourrait résulter en une sensibilité réduite aux AAMs, une modification de la cible de l'AAM ou sa non-expression.
- la croissance est faible dans les couches profondes du biofilm où certaines bactéries ne se divisent plus. Elles ne seraient donc plus sensibles aux antibiotiques qui n'attaquent que les bactéries en division.
- l'âge du biofilm joue dans la résistance aux AAMs : les « vieux » biofilms de *S. sanguis* ou *Actinobacillus actinomycetemcomitans* sont plus tolérants à la chlorhexidine (CHX, antiseptique couramment utilisé dans les bains de bouche) et aux antibiotiques que les « jeunes » biofilms.

Ceci implique l'utilisation de concentrations plus importantes en antiseptique afin de neutraliser une espèce en biofilm par rapport à son homologue planctonique. Par exemple, la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) en CHX pour neutraliser *Streptococcus sobrinus* inclus dans un biofilm est 300 fois plus élevée que celle utilisée pour une culture planctonique<sup>71</sup>.

Ce phénomène de résistance aux AAMs des bactéries en biofilm est augmenté par la notion de communauté microbienne ; c'est-à-dire dans les biofilms multi-espèces comme le biofilm dentaire. On y observe un phénomène de protection d'une bactérie sensible par une bactérie voisine capable

---

<sup>68</sup> Marsh, « Dental plaque : biological significance of a biofilm and community life-style ».

<sup>69</sup> Michel, « Question d'internat n°94 : biofilm, plaques bactériennes : mode de formation, composition, mécanisme d'adhésion ».

<sup>70</sup> Marsh, « Dental plaque : biological significance of a biofilm and community life-style ».

<sup>71</sup> Ibid.

de sécréter des enzymes neutralisant l'AAM<sup>72</sup>. Ainsi, une étude sur modèle animal montre que *S. pyogenes*, une bactérie pathogène sensible à la pénicilline, est toujours capable d'induire une infection létale malgré un traitement antibiotique, et ce, grâce à la protection d'une  $\beta$ -lactamase produite et libérée dans l'environnement proche par une bactérie commensale<sup>73</sup>.

#### 1.3.5.4. Transfert de gènes horizontal, échange génétique de facteurs de virulence

La proximité des bactéries au sein du biofilm offre des conditions idéales pour des transferts horizontaux de gènes<sup>74</sup>. L'ADN peut être transféré par i) transduction via des bactériophages ; ii) conjugaison entre une bactérie donneuse et une bactérie receveuse ; et iii) transformation impliquant des bactéries naturellement compétentes pour intégrer cet ADN. En plus de ces mécanismes, l'ADN peut également être transféré par des vésicules membranaires issues de bactéries Gram<sup>-75</sup>.

Le transfert horizontal de gènes permet aux bactéries orales de prélever dans un immense métagénome et d'augmenter leur potentiel à s'adapter aux changements de l'environnement oral<sup>76</sup>. Ce transfert est considéré comme le mécanisme principal d'acquisition des gènes de résistance aux antibiotiques qui sont richement présents dans la cavité orale<sup>77</sup>. La plaque peut fonctionner comme un "réservoir génotypique" en cultivant des éléments et des gènes mobiles, transférables<sup>78</sup>.

#### 1.3.5.5. Augmentation de la diversité et de l'efficacité métaboliques

La co-adhésion bactérienne au sein du biofilm facilite de nombreuses interactions synergiques comme la mise en commun et la combinaison de différentes enzymes pour métaboliser des substrats non métabolisables par une seule espèce bactérienne. Le métabolisme des glycoprotéines et protéines de l'hôte nécessite en effet une coopération microbienne et le partage d'un large répertoire de glycosidases et de protéases. De nombreuses molécules complexes de l'hôte ne peuvent pas être dégradées par une bactérie seule mais le sont par un consortium bactérien<sup>79</sup>. Des cultures pures de bactéries orales croissent faiblement voire pas du tout sur des substrats à base de

---

<sup>72</sup> Ibid.

<sup>73</sup> Ibid.

<sup>74</sup> Marsh et Devine, « How is the development of dental biofilms influenced by the host ? »

<sup>75</sup> Marsh et Zaura, « Dental biofilm : ecological interactions in health and disease ».

<sup>76</sup> Ibid.

<sup>77</sup> Ibid.

<sup>78</sup> Marsh, « Dental plaque : biological significance of a biofilm and community life-style ».

<sup>79</sup> Ibid.



### 1.3.5.6. Un plus large choix d'habitats et une meilleure résistance aux stress environnementaux

Les premières bactéries à coloniser la surface (appelées colons précoces) modifient l'environnement local et rendent les conditions favorables à l'adhésion d'autres bactéries<sup>83</sup>.

Elles permettent aussi à bactéries de persister dans des environnements hostiles Les espèces qui consomment de l'oxygène créent par exemple des conditions environnementales adaptées pour la colonisation de la plaque par les anaérobies obligatoires<sup>84</sup>. C'est le cas de *Neisseria* qui permet aux anaérobies obligatoires de croître au sein d'un biofilm dans des conditions aérobies<sup>85</sup>.

### 1.3.5.7. Virulence augmentée et synergie pathogène.

Les bactéries organisées en biofilm présentent une capacité renforcée à causer des maladies. Les abcès dentaires sont un exemple d'infections polymicrobiennes dans laquelle des bactéries qui, individuellement, ne peuvent pas causer de pathologies en sont capables quand elles sont présentes sous forme de biofilm polymicrobien<sup>86</sup>.

### 1.3.5.8. Antagonisme bactérien, résistance à la colonisation.

Les bactéries du biofilm dentaire peuvent empêcher la colonisation par des microorganismes exogènes souvent pathogènes pour l'hôte par i) compétition pour les récepteurs de l'adhésion, ii) compétition pour les nutriments endogènes essentiels et les différents cofacteurs, iii) création d'un environnement défavorable à la croissance d'espèces exogènes et iv) production de substances inhibitrices.

On parle **d'antagonisme bactérien** au sein du biofilm dentaire à l'encontre des bactéries exogènes pathogènes, ce qui joue un rôle protecteur contribuant à l'état de santé<sup>87</sup>.

---

<sup>83</sup> Marsh, « Dental plaque : biological significance of a biofilm and community life-style ».

<sup>84</sup> Bradshaw et al., « Effect of oxygen, inoculum composition and flow rate on development of mixed-culture oral biofilms ».

<sup>85</sup> Wade, « The oral microbiome in health and disease ».

<sup>86</sup> Marsh, « Dental plaque : biological significance of a biofilm and community life-style ».

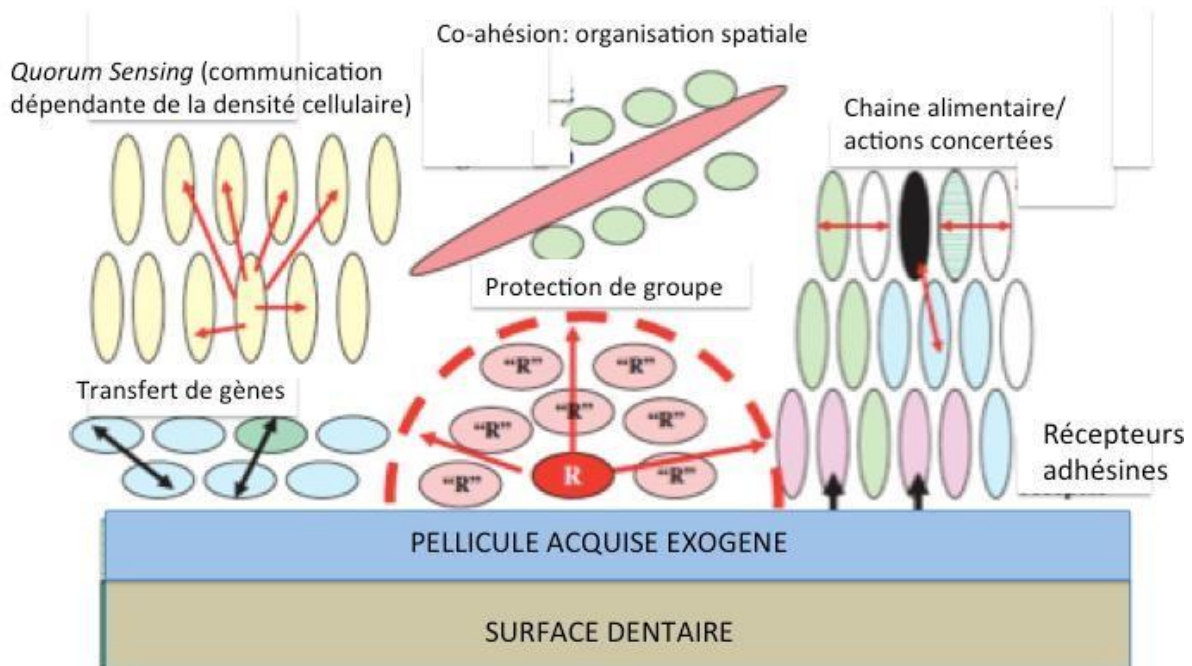
<sup>87</sup> Michel, « Question d'internat n°94 : biofilm, plaques bactériennes : mode de formation, composition, mécanisme d'adhésion ».

Tableau 2 : Propriétés générales des biofilms et des communautés microbiennes

Propriétés générales	Illustrations dans la plaque dentaire
<b>Architecture ouverte</b>	Présence de canaux et de pores
<b>Protection contre les défenses de l'hôte, dessiccation, etc</b>	Production de polymères extracellulaires pour former une matrice fonctionnelle ; protection physique contre la phagocytose
<b>Tolérance accrue aux AAM</b>	Sensibilité réduite à la CHX et aux AB, transferts de gènes
<b>Neutralisation des inhibiteurs</b>	Production de Béta lactamase par des cellules voisines pour protéger les organismes sensibles
<b>Signalisation cellule-cellule</b>	Production de CSP, AI-2, etc et communication croisée avec les cellules épithéliales de l'hôte
<b>Hétérogénéité spatiale et environnementale</b>	Gradients de pH et d'O <sub>2</sub>
<b>Augmentation de l'efficacité métabolique</b>	Catabolisme complet des macromolécules complexes de l'hôte par un consortium ; chaîne alimentaire
<b>Virulence augmentée</b>	Synergisme pathogène dans les abcès et les maladies parodontales
<b>Un plus large choix d'environnements</b>	Les anaérobies obligatoires dans un environnement majoritairement aérobie ; hétérogénéité environnementale dans la plaque

Source : traduit, d'après Marsh, « Dental plaque : biological significance of a biofilm and community life-style », 2005

Figure 11 : Interactions entre les membres d'une communauté microbienne organisée en biofilm



Source : traduit, d'après Marsh, « Dental plaque : biological significance of a biofilm and community life-style », 2005

## 2: Le microbiote oral, entre santé et maladie

---

### 2.1. Le biofilm dentaire associé à la santé

#### 2.1.1. Portrait du biofilm dentaire associé à la santé

Les bactéries du biofilm dentaire vivent en symbiose avec l'hôte. La relation est mutuellement bénéfique entre les membres des communautés microbiennes ainsi qu'entre ces communautés et leur hôte, avec des degrés variables d'avantages. La santé dentaire et parodontale peut être considérée comme un état d'équilibre dans lequel la population bactérienne coexiste avec l'hôte et où aucun dommage irréparable n'apparaît dans les tissus de l'hôte.

Le biofilm associé à la santé inclut les genres : *Neisseria*, *Streptococcus*, *Actinomyces*, *Veillonella*, et *Grafiulicatella*.

Les bactéries du biofilm entretiennent en situation de santé un environnement avec un pH neutre grâce à une balance active entre des taux lents de production d'acides et une génération alcaline compensatoire. Ces conditions aident à stabiliser la composition du biofilm associé à la santé tout en limitant la croissance des microorganismes associés aux caries et aux maladies parodontales<sup>88</sup>.

Les études ont prouvé que la biodiversité est cruciale à la santé et que le microbiote sain est plus diversifié que le microbiote malade. On note ainsi que le microbiote oral des enfants souffrant de caries sévères est bien moins diversifié que celui des enfants en bonne santé bucco-dentaire et qu'il en est de même au niveau endodontique entre les infections asymptomatiques et symptomatiques. Ce besoin en biodiversité pour la santé pourrait suggérer que chaque espèce a un rôle spécifique nécessaire pour le maintien de l'équilibre et de l'homéostasie dans la cavité buccale.

Une balance écologique et un microbiote diversifié qui pratique le commensalisme avec lui-même et le mutualisme avec son hôte semblent être les points-clé de la santé orale.

##### 2.1.1.1. Homéostasie bucco-dentaire

Une fois établie sur un site, la composition du microbiote reste stable malgré les défenses de l'hôte et l'exposition à des stress environnementaux. Cette stabilité est appelée « homéostasie microbienne ». Les mécanismes biologiques qui permettent cette coexistence constructive et qui

---

<sup>88</sup>Zaura et al., « Defining the healthy "core microbiome" of oral microbial communities ».

permettent tout de même à l'hôte de se défendre contre les bactéries exogènes, sont en train d'être disséqués mais sont encore loin d'être entièrement élucidés. La recherche s'affaire à explorer comment l'hôte tolère le microbiote résident et laisse le biofilm proliférer sans initier une réponse inflammatoire dommageable, tout en étant capable de monter une défense efficace contre les pathogènes.

#### 2.1.1.2. Communisme commensal et paradigme d'Henderson

Les bactéries orales résidentes déterminent l'expression normale des médiateurs de l'immunité comme les neutrophiles. Les bactéries résidentes de la plaque sous-gingivale aident à maintenir le tissu sain en régulant des niveaux faibles d'expression de molécules 1 d'adhésion intracellulaire (E selectin et IL1), qui à leur tour peuvent réguler l'établissement d'une couche protectrice de neutrophiles stratégiquement positionnés entre le biofilm sous-gingival et l'épithélium de jonction.

#### 2.1.2. Rôle du biofilm dentaire dans le maintien de la santé

La plaque dentaire se forme naturellement sur les dents et les bactéries commensales sont essentielles à notre santé buccale. Par leur simple présence dans la bouche, elles nous protègent contre l'invasion de bactéries exogènes et souvent pathogènes<sup>89</sup>. Effectivement, elles colonisent toutes les surfaces et ne laissent que très peu de sites d'attache disponibles pour de nouvelles bactéries. On observe l'importance de cet effet après une utilisation prolongée d'antimicrobien ce qui perturbe le microbiote commensal et facilite l'invasion par des bactéries exogènes<sup>90</sup>.

Certaines sont antagonistes des pathogènes, comme *S. salivarius* souche K12 qui produit une substance inhibitrice des bactéries Gram -, associées aux parodontites<sup>91</sup>. Les bactéries ne deviennent pas pathogènes, causant infections et maladies, tant qu'elles n'ont pas passé la barrière constituée par les bactéries commensales<sup>92</sup>.

### 2.2. Rôle de la salive dans le maintien de la santé orale : le bouclier salivaire

La salive joue un rôle clé dans le maintien de l'homéostasie buccale et la promotion de la santé bucco-dentaire. Elle est l'élément majeur du système de défense de l'hôte contre les agressions physico-chimiques, bactériennes et virales, on parle de bouclier salivaire.

---

<sup>89</sup> Avila, Ojcius, et Yilmaz, « The oral microbiota : living with a permanent guest ».

<sup>90</sup> Wade, « The oral microbiome in health and disease ».

<sup>91</sup> Ibid.

<sup>92</sup> Avila, Ojcius, et Yilmaz, « The oral microbiota : living with a permanent guest ».

Résultat d'un processus de sécrétion par un ensemble complexe de glandes exocrines, les glandes salivaires, la salive contient 99% d'eau et 1% d'enzymes et de protéines (protéines et glycoprotéines telles que les mucines, facteurs antimicrobiens tels que les lysozymes, les lactoferrines, les systèmes sialoperoxydases et les anticorps (IgA, IgG et IgM)). On distingue également le fluide gingival (ou fluide crévicaire) qui est un exsudat d'origine plasmatique s'écoulant dans le sillon gingivo-dentaire.

Les composants salivaires sont la principale source de nutriments pour la croissance microbienne et sont nécessaires au développement d'un microbiote équilibré. Un grand nombre de composants salivaires régulent directement et indirectement le microbiote, afin de maintenir son équilibre<sup>93</sup>. Mais alors que la salive permet aux biofilms de se développer, elle élimine aussi, en les détachant, les couches de plaque et contient de nombreuses protéines, minéraux et enzymes antimicrobiennes<sup>94</sup>. La salive contrôle ainsi la construction du biofilm et son activité. Par exemple, un composant salivaire, l'hypothiocyanite, exerce des effets antimicrobiens directs en inhibant la glycolyse bactérienne. Un autre composant salivaire avec un potentiel antimicrobien est le nitrite, transformé à partir de nitrates alimentaires par des bactéries orales. Le nitrite est encore réduit en oxyde nitrique qui peut inhiber la croissance de bactéries cariogènes et peut ainsi contribuer à protéger contre les caries<sup>95</sup>.

Les autres fonctions essentielles de la salive sont : la lubrification des surfaces orales, afin de faciliter la mastication, l'ingestion et la parole, l'aide à la digestion, le maintien de l'intégrité structurelle des dents en réduisant la déminéralisation grâce à son effet tampon sur les acides produits par le métabolisme des bactéries du biofilm (qui permet de maintenir un pH moyen compris entre 6,75 et 7,25), nettoyage des débris alimentaires et enfin la promotion de la reminéralisation.

Il faut noter que chez les patients atteints de xérostomie (diminution du flux salivaire), le risque carieux est augmenté.

---

<sup>93</sup> Kilian et al., « The oral microbiome - an update for oral healthcare professionals ».

<sup>94</sup> Ibid.

<sup>95</sup> Ibid.

## 2.3. Microbiote oral et maladies

Le biofilm est requis pour le développement de caries et maladies parodontales, principales causes de la perte des dents.

### 2.3.1 Dysbiose, origine des caries et des parodontites

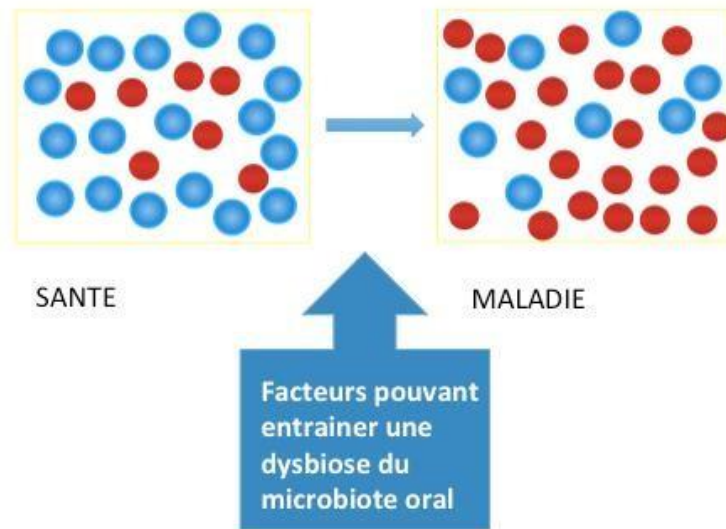
Contrairement aux microbiotes commensaux trouvés dans d'autres sites du corps, qui typiquement, vivent en harmonie avec l'hôte, le microbiote normal de la bouche, sous la forme du biofilm dentaire, est responsable des deux maladies les plus fréquentes de l'homme : la maladie carieuse et la maladie parodontale. Ces maladies sont des maladies bactériennes mais elles ne sont pas infectieuses dans le sens classique du terme à savoir qu'elles sont provoquées par la transmission d'un microorganisme ou d'un agent infectieux (selon le postulat de Koch). Elles ne sont pas causées par un unique agent pathogène mais sont le résultat d'une action concertée d'un certain nombre d'espèces bactériennes. On considère que c'est un consortium de bactéries qui est impliqué et pas une bactérie unique. Ainsi, on parle de **microbiote pathogène** qui est différent de celui associé à la santé.

Les transitions qui induisent ce changement de microbiote font l'objet de nombreuses études. Il est aujourd'hui largement accepté qu'il a pour origine une modification de l'environnement ou de l'écologie locale : c'est l'hypothèse de la plaque écologique, proposée par Marsh dès 1994. Elle suggère l'existence d'une relation directe et dynamique entre l'environnement et les espèces présentes, en terme de diversité et d'abondance.

Les principales caractéristiques de cette hypothèse sont : i) la sélection des bactéries pathogènes est directement associée à des changements de l'environnement ; ii) les maladies n'ont pas une étiologie spécifique, dès lors que de nombreuses espèces bactériennes pourraient participer au processus de maladie et iii) les caries et les maladies parodontales peuvent être combattues en inhibant directement les pathogènes impliqués et en interférant avec les facteurs environnementaux qui conduisent à la sélection et l'enrichissement de ces bactéries. En fin de compte, cette approche mènerait au rétablissement d'une plaque composée de bactéries compatibles avec la santé.

Les bactéries de la plaque dentaire sont fréquemment confrontées à des facteurs environnementaux qui vont compromettre l'équilibre du microbiote buccal et induire une dysbiose. Ces principaux facteurs sont l'exposition à une quantité importante de sucre, la fumée du tabac, une Hygiène Bucco-Dentaire (HBD) insuffisante, le vieillissement, les facteurs génétiques, et les changements immunitaires de l'hôte. Ces conditions environnementales varient sur un même site de l'état sain à l'état malade et les bactéries répondent alors à ces changements et s'y adaptent en modifiant leur expression génétique.

Figure 12 : Dysbiose, modification de la composition du microbiote oral



Source : Auteur

### 2.3.2 La maladie carieuse et la plaque cariogène

La maladie carieuse est la dissolution de la structure dentaire par l'acide issu du métabolisme bactérien (la fermentation des glucides alimentaires le plus souvent, et le métabolisme des glucanes et fructanes extracellulaires et de composants stockés en intracellulaire en l'absence de sucres alimentaires<sup>96</sup>. Elle a longtemps été considérée comme une maladie infectieuse simple dont *S. mutans* était l'agent pathogène spécifique, et les recherches et traitements étaient concentrés sur cette seule espèce. Aujourd'hui, il est reconnu que la cause directe des caries est la **plaque cariogène**. Le métabolisme des glucides résulte en une acidification de la plaque (pH<5) et, face à une exposition très fréquente aux glucides, l'équilibre se rompt et la plaque devient cariogène, dominée par de nombreuses espèces acidogéniques (productrices d'acide) et aciduriques (supportant de faible pH), dont *S. mutans*, *S. sobrinus*, des lactobacilles, des bifidobactéries, des propionibactéries et *Scardoria* qui sont communément associés aux caries. Cependant, *S. mutans* reste l'espèce ayant l'influence la plus importante sur la prévalence et l'incidence des lésions carieuses. Elle est capable de survivre dans le milieu extrêmement acide créé, auquel la plupart des autres bactéries, les bactéries neutrophiles associés à la santé de l'émail en particulier, ne résistent pas (c'est sa capacité acidurique)<sup>97</sup>. Les lésions carieuses sont traditionnellement traitées par élimination du tissu infecté et restaurées selon la perte de substance.

<sup>96</sup> Zaura et al., « Defining the healthy "core microbiome" of oral microbial communities ».

<sup>97</sup> Ibid.

### 2.3.3. La maladie parodontale

#### 2.3.3.1. Définitions

La maladie parodontale est le reflet de la réponse inflammatoire de la gencive et des tissus environnants à l'accumulation de la plaque dentaire. Nous distinguerons deux types de maladies parodontales : la gingivite et la parodontite.

La gingivite est mesurée cliniquement comme l'inflammation de la gencive et la parodontite intervient quand l'attache entre l'os et la dent est atteinte et qu'une perte osseuse peut être observée. Avec une prévalence d'environ 90%, la gingivite serait la maladie bactérienne la plus commune chez l'homme. Elle n'est pas causée par une bactérie spécifique mais se déclare lorsque la plaque dentaire s'accumule. Elle est totalement réversible et un retour à la santé s'opère dès lors qu'une hygiène orale est restaurée. Sa sévérité est dépendante de la quantité de plaque présente et de sa maturité.

La parodontite quant à elle résulterait d'une réaction inflammatoire inappropriée dirigée contre le microbiote normal, exacerbée par la présence de quelques espèces bactériennes dites parodontopathogènes (bactéries anaérobies à Gram -), dont les exemples les plus connus sont : *Porphyromonas gingivalis* (PG), *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia* (TF), *Treponema denticola* (TD), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (AA), *Peptostreptococcus micros*, *Fusobacterium nucleatum*, *Campylobacter rectus* et *Eikenella corrodens*. Elles sont présentes sous la forme commensale (elles sont en équilibre avec l'hôte, n'induisant pas de pathologie) et c'est une rupture de l'équilibre entre la proportion de ces bactéries et les capacités de défense du système immunitaire qui signe le développement de la maladie parodontale. La composante microbiologique indispensable à sa formation n'est cependant pas suffisante au développement de la maladie parodontale. En effet, l'inflammation *in situ*, le stress, les désordres endocriniens ou le tabac constituent autant de facteurs qui sont également impliqués. En l'absence de traitement anti-bactérien, le biofilm (ou plaque dentaire ou tartre) s'accumule donc, engendrant une réaction inflammatoire qui va détruire progressivement les tissus parodontaux jusqu'à causer la perte de l'enracinement des dents.

Elle est normalement traitée par détartrage, surfaçage, assainissement parodontal... Et chez certains individus, un traitement antibiotique peut être prescrit et administré par voie systémique. Une des classes d'antibiotiques les plus fréquemment prescrits est celle des tétracyclines.

### 2.3.3.2. Etablissement d'un écosystème parodontopathogène

L'accumulation de plaque au contact de la gencive marginale induit une réponse inflammatoire. Ce qui résulte en une augmentation du flux du fluide gingivo-dentaire, qui délivre les composants de la défense de l'hôte (immunoglobulines, neutrophiles, cytokines), mais aussi, par inadvertance, des molécules de l'hôte qui peuvent être substrats pour les **bactéries protéolytiques**. Certaines de ces molécules contiennent de l'hème, qui est un cofacteur essentiel pour la croissance des bactéries potentiellement parodontopathogènes comme PG<sup>98</sup>. Le changement dans les conditions de l'environnement local associé à l'inflammation vont altérer la compétitivité et le résultat des multiples interactions entre les bactéries qui constituent le microbiote sous gingival, menant à des changements substantiels dans la composition du biofilm<sup>99</sup>. Le biofilm parodontopathogène est dominé par des bactéries Gram -, anaérobies et protéolytiques. Les espèces considérées comme pathogènes majeurs sont les suivantes : PG, TD, TF et AA.

En général, les caractéristiques fonctionnelles des communautés microbiennes associées aux maladies parodontales sont i) la capacité à perturber les réponses immunitaires et inflammatoires de l'hôte, ii) la capacité à prévaloir dans un environnement anaérobie et prendre avantage de l'altération de la disponibilité en nutriments, de substrats potentiels venant du sang ou du fluide gingival créviculaire.

### 2.3.4. Microbiote oral et maladies systémiques.

Les bactéries orales accèdent facilement au flux sanguin par le sillon gingivo-dentaire et les lésions carieuses non traitées, faisant du microbiote oral un réservoir bactérien infectieux pour d'autres sites du corps. Une mauvaise Hygiène Bucco-Dentaire (HBD) peut augmenter les risques de caries et de maladie parodontale et affecter négativement la santé générale d'un individu.

Par exemple, il existe une forte association entre maladies parodontales et diverses formes de maladies pulmonaires<sup>100</sup>. Le microbiote oral peut servir de réservoir aux pathogènes respiratoires pour les patients en soins intensifs : l'utilisation d'antibiotiques, d'antiseptiques et de bains de bouche à base de CHX a ainsi réduit significativement le nombre de pneumonies chez les patients hospitalisés<sup>101</sup>.

---

<sup>98</sup> Olczak et al., « Iron and heme utilization in porphyromonas gingivalis ».

<sup>99</sup> Marsh et Zaura, « Dental biofilm : ecological interactions in health and disease ».

<sup>100</sup> Avila, Ojcius, et Yilmaz, « The oral microbiota : living with a permanent guest ».

<sup>101</sup> Ibid.

Les maladies parodontales peuvent aussi impacter la grossesse. Il existe i) une corrélation importante (facteur 7) entre la sévérité de la maladie parodontale et le risque d'enfants prématurés de faible poids<sup>102</sup> ; et ii) une association significative entre la parodontite généralisée et le risque de pré-éclampsie<sup>103</sup>.

La présence d'une parodontite constitue aussi un facteur de risque de mauvais équilibre glycémique chez les diabétiques et le contrôle des infections parodontales doit être considéré comme une part intégrante du contrôle de la glycémie.

De nombreuses études épidémiologiques montrent une corrélation entre des maladies systémiques et les maladies parodontales<sup>104</sup>.

Il existe une relation bidirectionnelle entre dysbiose de la cavité buccale et maladies métaboliques. En effet, l'hyperglycémie, la dyslipidémie ou l'inflammation systémique chronique, sont susceptibles de modifier le pH et l'humidité au niveau de la cavité buccale et donc la composition bactérienne de la plaque dentaire, entraînant ainsi une pression de sélection sur les microbiotes et le développement de la dysbiose. La mauvaise HBD ou les conditions environnementales facilitent ainsi le développement d'une dysbiose pouvant accompagner les maladies métaboliques<sup>105</sup>.

---

<sup>102</sup> Jeffcoat et al., « Periodontal infection and preterm birth: successful periodontal therapy reduces the risk of preterm birth ».

<sup>103</sup> Nabet et al., « Maternal periodontitis and the causes of preterm birth: the case-control Epipap study ».

<sup>104</sup> D'Aiuto et al., « Association of the metabolic syndrome with severe periodontitis in a large U.S. population-based survey ».

<sup>105</sup> Demmer et al., « Periodontal Bacteria and Prediabetes Prevalence in ORIGINS ».

## **3 : Stratégies préventives et thérapeutiques pour maintenir l'équilibre du microbiote oral**

---

La nature mondiale des maladies carieuses et parodontales et le coût élevé de leurs traitements ont motivé la recherche pour améliorer les moyens de contrôle de la plaque dentaire. Nous allons faire un point sur ces recherches dans les paragraphes suivants.

### **3.1. Les trois grands concepts des futurs traitements**

#### **3.1.1. Rétablissement de l'homéostasie orale**

Le paradigme historique qui stipulait que les maladies carieuses et parodontales soient causées par un petit nombre de microorganismes a mené à des stratégies préventives, thérapeutiques et diagnostiques avec des cibles spécifiques. Depuis, il a été montré que les stratégies antimicrobiennes classiques ne seraient pas efficaces contre les maladies bucco-dentaires. En effet, les découvertes récentes stipulent que ces deux groupes de maladies sont en fait associés à des communautés microbiennes orales dans un état dysbiotique, complexes et variables d'un individu à l'autre. Les approches futures devraient donc reconnaître cette étiologie microbienne multifactorielle et de nouvelles approches basées sur la restauration de la balance écologique microbienne dans la cavité orale sont en cours<sup>106</sup>, en vue de maintenir ou de restaurer un « microbiote santé »<sup>107</sup>.

Beaucoup d'attention a été portée sur l'identification des bactéries qui causent les maladies orales. Mais, il est d'égale importance d'identifier les bactéries associées à la santé afin d'établir des objectifs microbiens pour des traitements les favorisant<sup>108</sup>. Si on définit bien la composition de la plaque dentaire chez l'homme sain, on pourra trouver de nouvelles pistes pour maintenir cette situation d'homéostasie du microbiote buccal.

---

<sup>106</sup> López-López et al., « Health-associated niche inhabitants as oral probiotics : the case of streptococcus dentisani ».

<sup>107</sup> Marsh et Bradshaw, « Dental plaque as a biofilm ».

<sup>108</sup> Filoche, Wong, et Sissons, « Oral biofilms : emerging concepts in microbial ecology ».

### **3.1.2. Contrôle du biofilm dentaire, un facteur de risque important des maladies bucco-dentaires**

Aujourd'hui, la prévention repose sur la désorganisation précoce du biofilm dentaire par des moyens mécaniques et chimiques simples comme le brossage et les bains de bouche, afin de le maintenir en composition et quantité compatibles avec la santé. Comme il est très difficile d'accéder à toutes les surfaces de la dent, on cherche donc des produits pour aider à éliminer et contrôler ce biofilm.

Bien qu'il soit responsable des maladies bucco-dentaires, le biofilm ne doit cependant pas être complètement éradiqué au risque de perdre les bénéfices apportés par les bactéries le constituant. En effet, il est nécessaire à notre santé notamment du fait des nombreuses interactions compétitives par lesquelles il empêche la colonisation par des microorganismes indésirables. Il faut réussir néanmoins à contrôler sa composition et donc ses fonctions<sup>109</sup>. Contrôler le biofilm dentaire en interférant avec sa formation, sa structure, son profil de développement déjà évoqué en 1995 par Marsh et Bradshaw reste encore un objectif d'actualité.

### **3.1.3. Dentisterie personnalisée**

La variation inter-individuelle est un véritable challenge pour le traitement des affections polymicrobiennes que sont la carie et les maladies parodontales. Comme développé précédemment, différentes bactéries pourraient être responsables de ces maladies chez différentes personnes. Ainsi, comme déjà envisagé au niveau des traitements de pathologies intestinales impliquant le microbiote<sup>110</sup>, on s'orienterait vers des prises en charge personnalisées des maladies bucco-dentaires (pour définir et rétablir le microbiote santé pour un individu en particulier<sup>111</sup>).

## **3.2. Les probiotiques**

L'une des pistes les plus prometteuses et les plus étudiées actuellement est l'utilisation de bactéries probiotiques. Depuis une vingtaine d'années, elles suscitent l'engouement des scientifiques et les publications sur le sujet ont été multipliées par 5000 en trente ans (PubMed, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/probiotics+AND+1987>, le 4 septembre 2017). Aujourd'hui notamment utilisées au niveau intestinal pour lutter contre les bactéries indésirables, elles seraient

---

<sup>109</sup> Ibid.

<sup>110</sup> Sekirov et al., « Gut microbiota in health and disease ».

<sup>111</sup> Filoche, Wong, et Sissons, « Oral biofilms : emerging concepts in microbial ecology ».

plutôt utilisées au niveau buccal pour rétablir la balance santé du microbiote oral<sup>112</sup>. Le challenge est ici de définir la bonne espèce probiotique à utiliser ainsi que sa forme galénique.

### 3.2.1. Définitions

Les **probiotiques** sont définis comme « des micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont ingérés en quantité adéquate, exercent des effets bénéfiques sur la santé de l'hôte, au-delà des effets nutritionnels traditionnels » (définitions de L'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) et l'Organisation mondiale de la santé (OMS) 2002).

On associera souvent l'administration des bactéries probiotiques à des **prébiotiques**, qui sont des fibres alimentaires non fermentescibles par l'hôte et utilisées comme source de nutriments par les bactéries probiotiques. Leur fermentation par les bactéries probiotiques induit des changements spécifiques dans la composition et/ou dans l'activité du microbiote avec des bénéfices sur la santé<sup>113</sup>. On parle alors de **synbiotiques**, des compléments alimentaires apportant à la fois des probiotiques et des prébiotiques. Ils influencent favorablement l'hôte en favorisant la croissance de bactéries probiotiques au sein du microbiote<sup>114</sup>.

### 3.2.2. Les propriétés d'une souche probiotique idéale en santé bucco-dentaire.

Une souche probiotique idéale en santé bucco-dentaire doit présenter les propriétés suivantes :

- non pathogène
- parfaite innocuité hygiénique (non toxique)
- non expression de gènes résistants aux antibiotiques
- adhérence et colonisation, au moins temporaire, du milieu (les bactéries probiotiques ne colonisent pas l'hôte de manière permanente, ce qui n'est pas nécessaire à l'obtention des effets bénéfiques<sup>115</sup>)
- interaction avec les cellules immunitaires de l'hôte
- production de substances antimicrobiennes et compétition avec les agents pathogènes pour les sites de liaison
- capacité à persister dans la cavité buccale
- doit être vivant et d'origine humaine

---

<sup>112</sup> López-López et al., « Health-associated niche inhabitants as oral probiotics : the case of streptococcus dentisani ».

<sup>113</sup> Leduc, « Les probiotiques en odontologie: qu'en est-il en 2016? »

<sup>114</sup> Ibid.

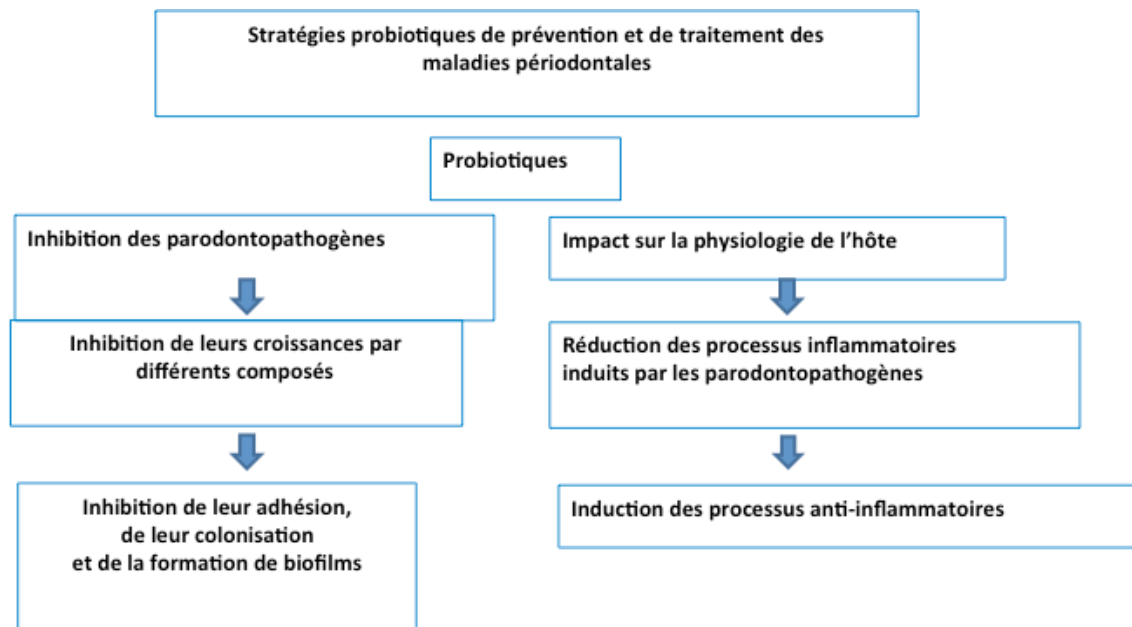
<sup>115</sup> Twetman et Keller, « Probiotics for caries prevention and control ».

- doit pouvoir être produit en grande quantité afin de répondre à des objectifs industriels de grande ampleur
- doit rester stable durant son utilisation et son stockage

### 3.2.3. Les principaux modes d'action des probiotiques contre les pathogènes oraux

- Interactions directes en produisant des métabolites antibactériens
- Exclusion compétitive au niveau des nutriments et/ou des niches écologiques
- Modulation de la réponse immunitaire locale et systémique de l'hôte

Figure 13 : Les principaux modes d'action des probiotiques contre les parodontopathogènes



Source : document personnel de P. Langella

### 3.2.4. Les probiotiques traditionnels.

#### 3.2.4.1. Généralités.

Ces probiotiques sont des bactéries qui figurent sur des listes officielles européennes (QPS pour *Qualified Presumption of Safety*) et américaines (GRAS pour *Generally Recognized As Safe*) de bactéries pouvant être utilisées chez l'Homme et les animaux. Il s'agit essentiellement de lactobacilles et de bifidobactéries qui sont des bactéries largement utilisées dans des aliments et

autres compléments alimentaires notamment pour des applications en santé gastro-intestinale<sup>116</sup>. Ces deux familles de bactéries sont considérées comme étant d'une parfaite innocuité hygiénique et sont actuellement les probiotiques les plus utilisés en santé bucco-dentaire.

#### 3.2.4.2. Les lactobacilles.

Les lactobacilles ont été les premiers probiotiques utilisés en santé bucco-dentaire. De nombreux tests et essais cliniques contrôlés et indépendants, à grande échelle et à long terme, ont été effectués afin de démontrer leur réelle efficacité dans la prévention des maladies orales ainsi que leur parfaite innocuité.

Cependant, du fait de la capacité des lactobacilles à fermenter des sucres et à produire des acides organiques associés à la maladie carieuse, un soin particulier a été porté à la sélection des souches. La recherche s'est donc orientée vers des souches aux capacités faibles de fermentation des sucres comme *L. reuteri*, *L. rhamnosus* et *L. paracasei* (incapables de fermenter le saccharose)<sup>117</sup> et on a écarté les souches de l'espèce *L. salivarius* qui étaient les seules trouvées impliquées dans la maladie carieuse<sup>118</sup>.

##### ***Lactobacillus reuteri*.**

*L. reuteri* est l'espèce bactérienne la plus largement étudiée en santé bucco-dentaire et dont les effets bénéfiques ont été prouvés dans de nombreuses études expérimentales et cliniques. D'une part, elle possède des propriétés antibactériennes par la conversion du glycérol en reutéline, bactériocine capable d'inhiber la croissance de bactéries Gram + et Gram - et d'autre part, par sa forte capacité d'adhérence aux tissus de l'hôte qui la met en compétition avec les bactéries pathogènes. Elle possède également des propriétés anti-inflammatoires qui peuvent être à l'origine d'un effet bénéfique direct ou indirect sur les patients atteints de maladie parodontale. En 2014, Szkaradkiewicz *et al* ont effectué un essai clinique randomisé, contrôlé par placebo, dont l'objectif était d'évaluer l'effet de l'administration par voie orale d'une souche de *L. reuteri* sur des patients atteints de parodontite chronique<sup>119</sup>. Les résultats ont permis d'observer i) une diminution significative chez 75% des patients du groupe test des taux des cytokines pro-inflammatoires analysées (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  et IL-17) dans le fluide gingival des poches parodontales ; ii) une amélioration

---

<sup>116</sup> Ibid.

<sup>117</sup> Hedberg et al., « Sugar fermentation in probiotic bacteria--an in vitro study ».

<sup>118</sup> Piwat et al., « Lactobacillus species and genotypes associated with dental caries in Thai preschool children ».

<sup>119</sup> Szkaradkiewicz, Stopa, et Karpiński, « Effect of oral administration involving a probiotic strain of Lactobacillus reuteri on pro-inflammatory cytokine response in patients with chronic periodontitis ».

des paramètres cliniques (indice de saignement, profondeur de poche, niveau d'attache) du groupe test ; et iii) une absence d'amélioration significative des paramètres cliniques et maintien des taux des cytokines pro-inflammatoires à des niveaux élevés dans le groupe témoin.

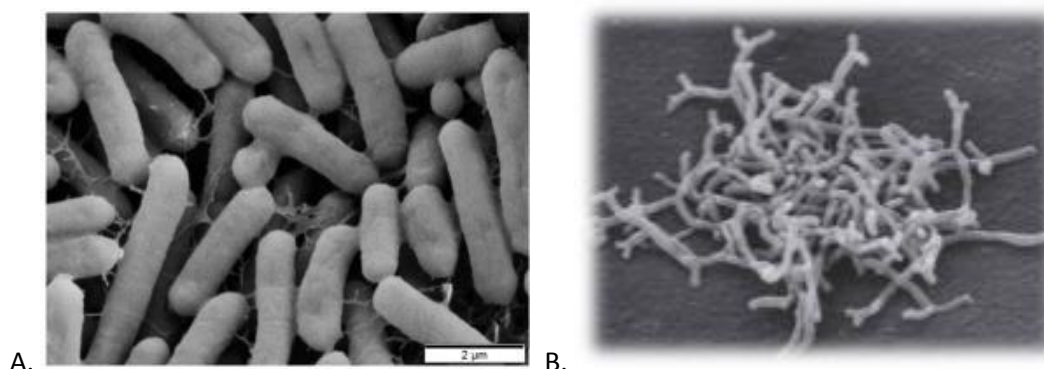
#### ***L. rhamnosus.***

*L. rhamnosus* est le probiotique présentant la meilleure capacité d'adhérence, similaire au colonisateur précoce *S. sanguinis*, ainsi qu'une forte capacité d'antagonisme envers d'importants pathogènes buccaux *via* la production de substances inhibitrices. Des souches de *L. rhamnosus* ont ainsi été testées avec succès en combinaison, dans des études expérimentales et cliniques (en double aveugle contre placebo), pour réduire chez l'Homme la quantité de plaque dentaire et par conséquent l'inflammation gingivale. On notait donc une diminution significative de la profondeur de la poche gingivale chez les patients ayant reçu la souche de *L. rhamnosus* SP1 en plus de la thérapeutique parodontale initiale de détartrage et de surfaçage.

#### 3.2.4.3. Les bifidobactéries.

Ce sont des bactéries Gram +, anaérobies, naturellement présentes dans la cavité buccale. Elles sont acidogènes et peuvent jouer un rôle dans la progression des caries dentinaires profondes. Un ensemble de preuves suggère qu'elles apportent un certain nombre d'avantages sur la santé générale (maintien de l'homéostasie intestinale, réduction de la sensibilité aux infections, réduction des allergies, réduction de l'intolérance au lactose). Il est généralement admis qu'elles combinent des effets locaux et systémiques impliquant adhérence, co-agrégation, inhibition compétitive, production d'acides organiques et de bactériocines, et modulation immunitaire. La souche probiotique *Bifidobacterium animalis* BB-12 est, avec la souche de *L. rhamnosus* LGG, la souche dont les effets bénéfiques sur la santé humaine notamment des pathologies intestinales sont les plus documentés. De ce fait, on la retrouve dans de nombreux produits probiotiques oraux.

Figure 14 : Lactobacilles (A) et Bifidobactéries (B) par microscopie électronique à balayage



Source : Murtey et al., « Sample preparations for scanning electron microscopy », 2016 ; B. document de P. Langella

### 3.2.5. Les probiotiques de nouvelle génération

Jusqu' alors, les nombreuses souches bactériennes testées comme des microorganismes potentiellement promoteurs de santé orale ont souvent été isolées à partir de niches (notamment à partir d'échantillons fécaux) différentes de celles où elles doivent exercer leur pouvoir probiotique<sup>120</sup>(tableau en annexe). Effectivement, les chercheurs se sont concentrés pendant longtemps sur les lactobacilles et les bifidobactéries, qui sont des bactéries probiotiques très efficaces et d'une parfaite innocuité hygiénique au niveau intestinal, mais elles sont acidogéniques et certaines souches peuvent être impliquées dans les caries<sup>121</sup>. Leur utilisation comme probiotique comporte donc le risque d'acidifier la plaque. Les probiotiques traditionnels présentent donc des propriétés non désirables en tant que probiotiques pour la santé bucco-dentaire.

Les approches moléculaires du microbiote buccal ont permis l'identification des souches buccales. La tendance actuelle est d'appliquer les mêmes stratégies que pour le microbiote intestinal à savoir considérer le microbiote oral comme une source potentielle de probiotiques de nouvelle génération (appelées aussi NGPs pour *Next-Generation Probiotics*). Ces NGPs sont donc des souches commensales de la cavité buccale et peuvent être identifiées par comparaison de microbiotes oraux à l'équilibre et dysbiotiques. On pourra ainsi choisir une bactérie largement présente à l'équilibre et absente à l'état dysbiotique, l'identifier et l'administrer pour rétablir l'homéostasie orale. Ces NGPs conserveraient les propriétés probiotiques essentielles tout en étant idéalement adaptés au contexte buccal (leur site d'action) et ne présentant pas les propriétés indésirables telles que la production excessive d'acides organiques. De plus, le choix d'une espèce de la plaque dentaire comme

<sup>120</sup> López-López et al., « Health-associated niche inhabitants as oral probiotics : the case of streptococcus dentisani ».

<sup>121</sup> Ibid.

probiotique permet la quantification des espèces chez les individus sans carie, afin d'utiliser ces niveaux comme la dose d'administration appropriée, plutôt que d'utiliser les dosages habituellement utilisés pour les probiotiques intestinaux. Les NGPs doivent être isolés chez des individus sains et pouvoir s'implanter au niveau du site où la maladie prend place. Par exemple pour la carie dentaire, la recherche se focalise désormais sur le développement de bactéries probiotiques qui soient des habitants naturels de la plaque supragingivale des individus sains. Ce qui va garantir entre autres, une bonne colonisation du probiotique utilisé et administré.

De plus, le consortium bactérien responsable des caries varie grandement d'un individu à l'autre et chez un même individu d'une lésion carieuse à l'autre, et les organismes pathogènes peuvent être isolés chez l'individu sain aussi. Les propriétés antimicrobiennes des probiotiques traditionnels ne sont pas suffisantes pour prévenir efficacement la carie dentaire. Ainsi, la capacité à restaurer la balance écologique microbienne après une acidification du pH, par exemple par production alcaline, est un profil de probiotique prometteur. La production d'ammonium à partir d'urée ou d'arginine par plusieurs bactéries orales exerce un pouvoir tampon sur le pH salivaire et a pu déjà être associée à la réduction du risque carieux<sup>122</sup>.

### ***Streptococcus dentisani*, exemple de NGP, un colonisateur actif<sup>123</sup>**

L'équipe d'Alex Mira (Centro Superior de Investigación en Salud Pública, Valence, Espagne) propose *S. dentisani* comme un probiotique actif contre les caries. *S. dentisani* est un colonisateur précoce, isolé à partir de plaque dentaire de sujets sans carie (détecté dans 98% des échantillons prélevés chez individus sains)<sup>124</sup>. En plus d'avoir la capacité de coloniser la dent, il aurait une double action probiotique : i/ antibactérienne : inhibitrice de la colonisation pathogène par production de bactériocines et ii/ anti-acide : exerce d'un pouvoir tampon sur le pH par une voie arginolytique qui transforme l'arginine en ammonium. Sa caractéristique majeure est d'agir contre *Fusobacterium nucleatum* qui a un important rôle de co-aggrégation et qui est le pont principal entre les colons précoces et tardifs. Son inhibition stopperait la maturation de la plaque dentaire qui augmente considérablement la chute de pH après un repas<sup>125</sup>. *F. nucleatum* est également associée à l'halitose.

---

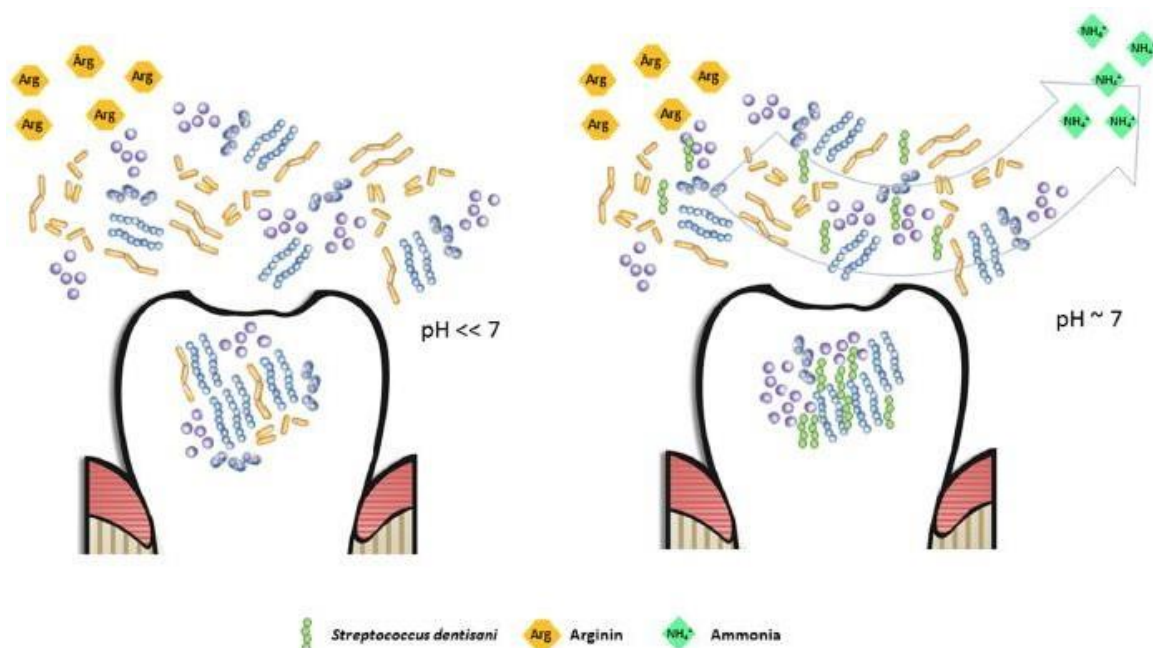
<sup>122</sup> Ibid.

<sup>123</sup> Ibid.

<sup>124</sup> Ibid.

<sup>125</sup> Ibid.

Figure 15 : Effet tampon potentiellement obtenu après enrichissement de la plaque dentaire en *S. Dentisani*



Source : López-López et al., « Health-associated niche inhabitants as oral probiotics : the case of streptococcus dentisani », 2017.

À droite : quand de l'arginine est disponible, soit comme un prébiotique apporté ou comme un produit de dégradation peptidique, et que *S. Dentisani* est établi à la surface dentaire, la chute de pH due à l'accumulation d'acides organiques peut être maîtrisée par la production d'ammonium par la voie arginolytique, maintenant ainsi un pH neutre. À gauche : absence de *S. dentisani* ou quantité insuffisante, on observe une acidification du milieu et une dégradation de l'émail qui s'en suit.

### 3.2.6. Point sur le marché actuel des probiotiques oraux

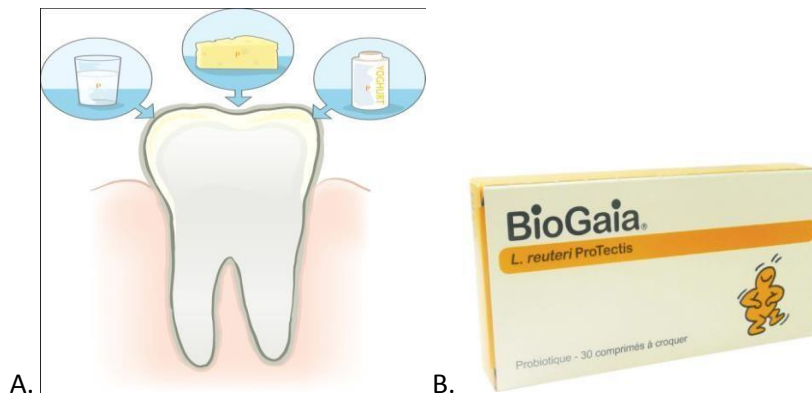
Sur le marché actuel des probiotiques à usage bucco dentaire, on retrouve majoritairement les laboratoires BioGaia®, Oragenics® et Blis®<sup>126</sup>. Ils peuvent être ingérés sous forme de concentré de culture ajouté aux boissons (comme des jus de fruit), de compléments alimentaires (comprimés, gommages à mâcher, pailles) ou encore inoculés dans du lait et des aliments à base de lait (comme des boissons lactées, yaourts, fromages, kéfir). Ils sont souvent considérés comme appartenant à la catégorie des aliments fonctionnels (compléments alimentaires), et ne sont pas soumis aux mêmes normes rigoureuses de réglementation que les médicaments. Une des complexités du contrôle

<sup>126</sup> Leduc, « Les probiotiques en odontologie: qu'en est-il en 2016? »

qualité des probiotiques réside notamment en la concentration en micro-organismes vivants qui doit rester élevée et stable de la phase de production à la fin de la phase de commercialisation.

Les souches probiotiques sont souvent utilisées en combinaison afin d'amplifier les bénéfices<sup>127</sup>, et des fibres prébiotiques sont également ajoutées afin de former des synbiotiques et de favoriser ainsi la croissance de bactéries probiotiques.

Figure 16 : Formats possibles de probiotiques oraux



Source : A. document de P Langella B. Boîte de comprimés BioGaia® du laboratoire PediAct

### 3.2.7. Formes d'administration des probiotiques oraux

Au niveau intestinal, le temps d'exposition aux probiotiques administrés par voie alimentaire sont longs du fait de cycles digestifs longs alors qu'au niveau buccal, les aliments sont mastiqués puis le bol alimentaire est avalé très rapidement. Le temps d'exposition aux probiotiques bucco-dentaires administrés par voie alimentaire est donc faible et insuffisant pour garantir une bonne action. Les solutions proposées ont été les chewing gums, des bains de bouche ou encore des pastilles mais elles ne sont pas optimales. Certaines équipes testent aujourd'hui des gouttières à porter la nuit avec le produit probiotique diffusé en continu.

### 3.3. Les inhibiteurs du *quorum sensing* (QSI)

Il a été découvert fortuitement que certaines algues n'étaient jamais recouvertes de bactéries car elles produisaient des furanones halogénés qui sont des molécules d'activité QSI<sup>128</sup> (pour *quorum sensing inhibitor*). *In vitro* et *in vivo* sur animaux, ces molécules ont montré leur efficacité jusqu'à élimination complète du biofilm. Leur utilisation est envisagée pour traiter les infections par

<sup>127</sup> Devine et Marsh, « Prospects for the development of probiotics and prebiotics for oral applications ».

<sup>128</sup> Høiby et al., « The clinical impact of bacterial biofilms ».

biofilm<sup>129</sup>. Pour autant, cela ne constituera pas une solution pour la cavité buccale car comme mentionné précédemment, l'objectif des traitements futurs n'est pas l'élimination totale du biofilm mais la restauration de son équilibre.

L'étude du *quorum sensing* aboutit aujourd'hui au développement de traitements alternatifs ayant pour cible les molécules signal des systèmes AI2 et CSP visant à affaiblir la virulence bactérienne en interférant avec la communication cellule-cellule.

### **3.4. Dissoudre et désorganiser la matrice**

Pour faciliter la pénétration des agents antimicrobiens, il est indispensable de dissoudre chimiquement ou de désorganiser mécaniquement le biofilm. Un traitement basé sur la dissolution et la désorganisation de la matrice permettrait donc d'augmenter la susceptibilité du biofilm aux antibiotiques et à la phagocytose.

### **3.5. Peptides antimicrobiens ciblés spécifiquement (STAMPS)**

Il a récemment été mis au point une nouvelle classe de peptides antimicrobiens ciblés spécifiquement, les STAMPS<sup>130</sup> (Brevet PCT/US2007/077795 déposé le 27 novembre 2008). Ces antimicrobiens ont une structure à deux faces. L'une présente un domaine peptidique espèce- spécifique qui va permettre l'adhérence spécifique du STAMP à une bactérie, et l'autre face présente un peptide antibactérien à large spectre (non spécifique) qui tue la bactérie ciblée après fixation.

Il a été suggéré que les STAMPS, qui ont été construits avec des peptides dérivés de *Competence-Stimulating Peptides* (CSP) de *S. mutans*, sont potentiellement capables d'éliminer *S. mutans* des biofilms multi-espèces sans affecter les espèces étroitement apparentées tels que *S. gordonii* et *S. sanguinis*.

Ainsi, ces STAMPS pourraient devenir des antibiotiques « probiotiques » qui élimineraient sélectivement les pathogènes tout en préservant le microbiote sain protecteur<sup>131</sup>.

### **3.6. Dentifrice ZENDIUM**

Le docteur Henk Hoogendoorn, microbiologiste néerlandais, a émis l'hypothèse qu'un dentifrice contenant une combinaison adéquate d'enzymes et de protéines pourrait renforcer le système naturel de protection antibactérienne de la bouche. Cet éminent microbiologiste a ainsi travaillé

---

<sup>129</sup> Ibid.

<sup>130</sup> Eckert et al., « Targeted killing of streptococcus mutans by a pheromone-guided "smart" antimicrobial peptide ».

<sup>131</sup> Ibid.

pour créer un dentifrice renforçant des réactions enzymatiques naturelles. Entre autre la production **d'hypothiocyanite**, qui présente un effet antibactérien naturel contre les streptocoques présents dans la plaque dentaire<sup>132</sup>, par le biais du peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Toutefois, les taux naturels d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> sont souvent trop faibles pour déclencher la réaction enzymatique et les chercheurs ont travaillé sur une formule pour augmenter sa disponibilité dans la salive.

Ces travaux ont abouti à la création du dentifrice Zendium qui agit avec la salive pour stimuler les défenses antimicrobiennes naturelles de la bouche et contribue à contrôler les bactéries de la plaque dentaire.

Il contient

- 3 enzymes qui agissent en cascade pour catalyser la formation d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> et au final d'hypothiocyanite : l'amyloglucosidase, la glucose oxydase, la lactoperoxydase. Zendium renforce les taux d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> d'au moins 60% (*Unilever data on file*).
- 3 protéines se trouvant naturellement dans la salive, ayant pour propriété d'inhiber la croissance bactérienne :
  - le lysozyme, qui rend les bactéries inoffensives en endommageant leur paroi cellulaire,
  - la lactoferrine, qui fixe le fer, nécessaire pour la croissance des bactéries, et inhibe ainsi leur croissance
  - le colostrum comme source d'immunoglobuline G (IgG) fournit une résistance contre les infections.
- fluor à 1450 ppm : renforce l'émail et protège des caries.

Zendium agit avec la salive, en interaction avec le système de défense naturelle de la bouche pour lutter contre les bactéries responsables des problèmes dentaires. Il offre une protection pour les dents et plus généralement l'ensemble de la bouche.

---

<sup>132</sup> Hoogendoorn et al., « Hypothiocyanite ion; the inhibitor formed by the system lactoperoxidase-thiocyanate-hydrogen peroxide. I. Identification of the inhibiting compound ».

## CONCLUSION

La communauté microbienne qui constitue le microbiote buccal est finement réglée et présente une diversité naturelle qu'il est important de maintenir pour se protéger des maladies. Les modes de vie modernes peuvent perturber et bouleverser l'équilibre de ce microbiote, et notre objectif clinique devrait être de le rétablir par tous les moyens nécessaires et adaptés au patient. Pour cela, il est essentiel que les patients et les professionnels de santé adoptent le concept d'un microbiote oral équilibré et intègre son importance dans la santé buccodentaire et systémique. Les séances de traitement devraient inclure des stratégies de prévention, telles que des conseils sur les pratiques d'hygiène bucco-dentaire et sur l'alimentation et le tabagisme. Comme première approche, la maintenance active de la santé plutôt que la gestion de la maladie devrait être la principale préoccupation pour les soignants et les patients. Les professionnels de la santé bucco-dentaire peuvent y parvenir en éduquant les patients sur des choix de mode de vie appropriés et en appliquant des techniques efficaces de contrôle de la plaque dentaire, c'est à dire des techniques qui préservent les biofilms dentaires à des niveaux compatibles avec la santé bucco-dentaire. Cette approche permet de maintenir les propriétés bénéfiques du microbiote résidentiel et de diminuer le risque de maladie bucco-dentaire résultant d'une accumulation excessive de plaque. Une fois que la dysbiose se produit, l'objectif du traitement devrait être de rétablir l'équilibre perdu. L'utilisation indiscriminée d'antibiotiques pour le traitement des maladies bucco-dentaires devrait être évitée, afin de préserver le microbiote oral bénéfique et d'éviter la résistance aux antibiotiques. Pour le contrôle des caries, en plus de l'utilisation topique de fluorures, des mesures pourraient être prises pour limiter l'acidification du milieu buccal. Ceci en limitant la consommation de saccharose et de boissons acides (même si celles-ci ne contiennent pas de sucre), et en promouvant l'utilisation de suppléments avec des agents qui peuvent réduire la production d'acide et/ou favoriser la production alcaline dans la plaque dentaire. Pour la maladie parodontale, les stratégies de traitement devraient viser à réduire par retrait mécanique la plaque accumulée afin de la ramener à des niveaux compatibles avec la santé bucco-dentaire. Cela réduirait l'inflammation et l'augmentation du flux de fluide crévulaire associée, et favoriserait un micro-environnement favorable pour la formation d'un microbiote équilibré. Le cas échéant, les patients devraient également être informés sur l'arrêt du tabagisme et le contrôle du diabète. Notre compréhension actuelle de ce domaine scientifique en pleine évolution soutient l'idée que la pratique clinique doit passer d'une gestion historique des maladies carieuse et parodontale par l'élimination du microbiote, à une nouvelle orientation par une gestion proactive de la santé bucco-dentaire grâce à une approche écologique.

## Bibliographie

---

Arweiler, N. B., et L. Netuschil. « The oral microbiota ». In *Microbiota of the human body : implications in health and disease*, par A. Schwartz, 45- 60. Cham: Springer, 2016.

Avila, M., D. M. Ojcius, et O. Yilmaz. « The oral microbiota : living with a permanent guest ». *DNA and cell biology* 28, n° 8 (2009): 405- 11. doi:10.1089/dna.2009.0874.

Bradshaw, D. J., P. D. Marsh, C. Allison, et K. M. Schilling. « Effect of oxygen, inoculum composition and flow rate on development of mixed-culture oral biofilms ». *Microbiology (reading, england)* 142 ( Pt 3) (1996): 623- 29. doi:10.1099/13500872-142-3-623.

Costerton, J. W. « Overview of microbial biofilms ». *Journal of industrial microbiology* 15, n° 3 (1995): 137- 40.

Curtis, M. A., C. Zenobia, et R. P. Darveau. « The relationship of the oral microbiota to periodontal health and disease ». *Cell host & microbe* 10, n° 4 (2011): 302- 6. doi:10.1016/j.chom.2011.09.008.

D'Aiuto, F., W. Sabbah, G. Netuveli, N. Donos, A. D. Hingorani, J. Deanfield, et G. Tsakos.  
« Association of the metabolic syndrome with severe periodontitis in a large U.S. population-based survey ». *The journal of clinical endocrinology and metabolism* 93, n° 10 (2008): 3989- 94. doi:10.1210/jc.2007-2522.

Darveau, R. P., A. Tanner, et R. C. Page. « The microbial challenge in periodontitis ». *Periodontology* 2000 14 (1997): 12- 32.

Demmer, R. T., D. R. Jacobs, R. Singh, A. Zuk, M. Rosenbaum, P. N. Papapanou, et M. Desvarieux.  
« Periodontal bacteria and prediabetes prevalence in origins : the oral infections, glucose intolerance, and insulin resistance study ». *Journal of dental research* 94, n° 9 Suppl (2015): 201S- 11S. doi:10.1177/0022034515590369.

Dethlefsen, L., M. McFall-Ngai, et D. A. Relman. « An ecological and evolutionary perspective on human-microbe mutualism and disease ». *Nature* 449, n° 7164 (2007): 811- 18. doi:10.1038/nature06245.

Devine, D. A., et P. D. Marsh. « Prospects for the development of probiotics and prebiotics for oral applications ». *Journal of oral microbiology* 1, n° 1 (2009): 1- 11. doi:10.3402/jom.v1i0.1949.

Dominguez-Bello, M. G., E. K. Costello, M. Contreras, M. Magris, G. Hidalgo, N. Fierer, et R. Knight.  
« Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns ». *Proceedings of the national academy of sciences of the united states of america* 107, n° 26 (2010): 11971- 75. doi:10.1073/pnas.1002601107.

Eckert, R., J. He, D. K. Yarbrough, F. Qi, M. H. Anderson, et W. Shi. « Targeted killing of streptococcus mutans by a pheromone-guided “smart” antimicrobial peptide ». *Antimicrobial agents and chemotherapy* 50, n° 11 (2006): 3651- 57. doi:10.1128/AAC.00622-06.

Filoche, S., L. Wong, et C. H. Sissons. « Oral biofilms : emerging concepts in microbial ecology ». *Journal of dental research* 89, n° 1 (2010): 8- 18. doi:10.1177/0022034509351812.

Hedberg, M., P. Hasslöf, I. Sjöström, S. Twetman, et C. Stecksén-Blicks. « Sugar fermentation in probiotic bacteria--an in vitro study ». *Oral microbiology and immunology* 23, n° 6 (2008): 482- 85. doi:10.1111/j.1399-302X.2008.00457.x.

Høiby, N., O. Ciofu, H. K. Johansen, Z. Song, C. Moser, P. Ø. Jensen, S. Molin, M. Givskov, T. Tolker-Nielsen, et T. Bjarnsholt. « The clinical impact of bacterial biofilms ». *International journal of oral science* 3, n° 2 (2011): 55- 65. doi:10.4248/IJOS11026.

Hoogendoorn, H., J. P. Piessens, W. Scholtes, et L. A. Stoddard. « Hypothiocyanite ion; the inhibitor formed by the system lactoperoxidase-thiocyanate-hydrogen peroxide. I. Identification of the inhibiting compound ». *Caries research* 11, n° 2 (1977): 77- 84.

Human Microbiome Project Consortium. « Structure, function and diversity of the healthy human microbiome ». *Nature* 486, n° 7402 (2012): 207- 14. doi:10.1038/nature11234.

Jakubovics, N. S., et J. G. Burgess. « Extracellular DNA in oral microbial biofilms ». *Microbes and infection* 17, n° 7 (2015): 531- 37. doi:10.1016/j.micinf.2015.03.015.

Jeffcoat, M., S. Parry, M. Sammel, B. Clothier, A. Catlin, et G. Macones. « Periodontal infection and preterm birth: successful periodontal therapy reduces the risk of preterm birth ». *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology* 118, n° 2 (2011): 250- 56. doi:10.1111/j.1471-0528.2010.02713.x.

Kilian, M., I. L. C. Chapple, M. Hannig, P. D. Marsh, V. Meuric, A. M. L. Pedersen, M. S. Tonetti, et al. « The oral microbiome - an update for oral healthcare professionals ». *British dental journal* 221, n° 10 (2016): 657- 66. doi:10.1038/sj.bdj.2016.865.

Kornman, K. S., et W. J. Loesche. « The subgingival microbial flora during pregnancy ». *Journal of periodontal research* 15, n° 2 (1980): 111- 22.

Leduc, A. « Les probiotiques en odontologie: qu’en est-il en 2016? » Thèse d’exercice : chirurgie dentaire, Paris Descartes, 2016.

López-López, A., A. Camelo-Castillo, M. D. Ferrer, Á. Simon-Soro, et A. Mira. « Health-associated niche inhabitants as oral probiotics : the case of streptococcus dentisani ». *Frontiers in microbiology* 8 (2017): 379. doi:10.3389/fmicb.2017.00379.

Marsh, P. D. « Dental plaque as a biofilm: the significance of pH in health and caries ». *Compendium of continuing education in dentistry* 30, n° 2 (2009): 76- 78, 80, 83-87, 90.

———. « Dental plaque : biological significance of a biofilm and community life-style ». *Journal of*

*clinical periodontology* 32 Suppl 6 (2005): 7- 15. doi:10.1111/j.1600-051X.2005.00790.x.

———. « Microbiological aspects of the chemical control of plaque and gingivitis ». *Journal of dental research* 71, n° 7 (1992): 1431- 38. doi:10.1177/00220345920710071501.

Marsh, P. D., et D. J. Bradshaw. « Dental plaque as a biofilm ». *Journal of industrial microbiology* 15, n° 3 (1995): 169- 75.

Marsh, P. D., et Deirdre A. Devine. « How is the development of dental biofilms influenced by the host ? » *Journal of clinical periodontology* 38 Suppl 11 (2011): 28- 35. doi:10.1111/j.1600-051X.2010.01673.x.

Marsh, P. D., et E. Zaura. « Dental biofilm : ecological interactions in health and disease ». *Journal of clinical periodontology* 44 Suppl 18 (2017): S12- 22. doi:10.1111/jcpe.12679.

Michel, J. F. « Question d'internat n°94 : biofilm, plaques bactériennes : mode de formation, composition, mécanisme d'adhésion ». *Université Rennes 1*, 2004. [http://ancien.odonto.univ-rennes1.fr/old\\_site/qip94.htm](http://ancien.odonto.univ-rennes1.fr/old_site/qip94.htm).

Nabet, C., N. Lelong, M-L Colombier, M. Sixou, A-M Musset, F. Goffinet, et M. Kaminski. « Maternal periodontitis and the causes of preterm birth: the case-control Epipap study ». *Journal of clinical periodontology* 37, n° 1 (2010): 37- 45. doi:10.1111/j.1600-051X.2009.01503.x.

Nyvad, B., et M. Kilian. « Microbiology of the early colonization of human enamel and root surfaces in vivo ». *Scandinavian journal of dental research* 95, n° 5 (1987): 369- 80.

Olczak, T., W. Simpson, X. Liu, et C. A. Genco. « Iron and heme utilization in porphyromonas gingivalis ». *FEMS microbiology reviews* 29, n° 1 (2005): 119- 44. doi:10.1016/j.femsre.2004.09.001.

Parahitiyawa, N. B., C. Scully, W. K. Leung, W. C. Yam, L. J. Jin, et L. P. Samaranayake. « Exploring the oral bacterial flora : current status and future directions ». *Oral diseases* 16, n° 2 (2010): 136- 45. doi:10.1111/j.1601-0825.2009.01607.x.

Penders, J., C. Thijs, C. Vink, F. F. Stelma, B. Snijders, I. Kummeling, P. A. van den Brandt, et E. E. Stobberingh. « Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy ». *Pediatrics* 118, n° 2 (2006): 511- 21. doi:10.1542/peds.2005-2824.

Piwat, S., R. Teanpaisan, S. Thitasomakul, A. Thearmontree, et G. Dahlén. « Lactobacillus species and genotypes associated with dental caries in Thai preschool children ». *Molecular oral microbiology* 25, n° 2 (2010): 157- 64. doi:10.1111/j.2041-1014.2009.00556.x.

Porter, J. R. « Antony van Leeuwenhoek: tercentenary of his discovery of bacteria ». *Bacteriological reviews* 40, n° 2 (1976): 260- 69.

Ritz, H. L. « Microbial population shifts in developing human dental plaque ». *Archives of oral biology* 12, n° 12 (1967): 1561- 68.

Sekirov, I., S. L. Russell, L. C. M. Antunes, et B. B. Finlay. « Gut microbiota in health and disease ». *Physiological reviews* 90, n° 3 (2010): 859- 904. doi:10.1152/physrev.00045.2009.

Socransky, S. S., A. D. Haffajee, M. A. Cugini, C. Smith, et R. L. Kent. « Microbial complexes in subgingival plaque ». *Journal of clinical periodontology* 25, n° 2 (1998): 134- 44.

Stamatova, I., et J. H. Meurman. « Probiotics: health benefits in the mouth ». *American journal of dentistry* 22, n° 6 (2009): 329- 38.

Svensäter, G., U. B. Larsson, E. C. Greif, D. G. Cvitkovitch, et I. R. Hamilton. « Acid tolerance response and survival by oral bacteria ». *Oral microbiology and immunology* 12, n° 5 (1997): 266- 73.

Szkaradkiewicz, A. K., J. Stopa, et T. M. Karpiński. « Effect of oral administration involving a probiotic strain of *Lactobacillus reuteri* on pro-inflammatory cytokine response in patients with chronic periodontitis ». *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis* 62, n° 6 (2014): 495- 500. doi:10.1007/s00005-014-0277-y.

Theilade, E., W. H. Wright, S. B. Jensen, et H. Löe. « Experimental gingivitis in man. II. A longitudinal clinical and bacteriological investigation ». *Journal of periodontal research* 1 (1966): 1- 13.

Turnbaugh, P. J., Ruth E. Ley, M. Hamady, C. M. Fraser-Liggett, R. Knight, et J. I. Gordon. « The human microbiome project ». *Nature* 449, n° 7164 (2007): 804- 10. doi:10.1038/nature06244.

Twetman, S., et M. K. Keller. « Probiotics for caries prevention and control ». *Advances in dental research* 24, n° 2 (2012): 98- 102. doi:10.1177/0022034512449465.

Wade, W. G. « The oral microbiome in health and disease ». *Pharmacological research* 69, n° 1 (2013): 137- 43. doi:10.1016/j.phrs.2012.11.006.

Zaura, E., B. J. F. Keijsers, S. M. Huse, et W. Crielaard. « Defining the healthy “core microbiome” of oral microbial communities ». *BMC microbiology* 9 (2009): 259. doi:10.1186/1471-2180-9-259.

Zijngel, V., M. B. M. van Leeuwen, J. E. Degener, F. Abbas, T. Thurnheer, R. Gmür, et H. J. M. Harmsen. « Oral biofilm architecture on natural teeth ». *PloS One* 5, n° 2 (2010): e9321. doi:10.1371/journal.pone.0009321.

## Table des figures

---

Figure 1 : Portraits historiques .....	6
Figure 2 : Limites de la cavité buccale .....	10
Figure 3 : Mise en évidence de plaque dentaire par utilisation d'un indicateur de plaque .....	12
Figure 4 : Les complexes bactériens de la plaque dentaire.....	15
Figure 5 : Schéma des cinq étapes de développement du biofilm une fois la PAE mise en place .....	17
Figure 6 : Schéma de la colonisation bactérienne orale.....	17
Figure 7 : Modélisation des microcolonies, de la matrice polysaccharidique et des canaux aqueux au sein d'un biofilm bactérien .....	19
Figure 8 : Répartition des zones aérobie et anaérobie dans le biofilm dentaire mature.....	20
Figure 9 : Gradients au sein de la plaque dentaire.....	21
Figure 10 : "Chaîne alimentaire", exemples d'interactions nutritionnelles entre les micro-organismes oraux.....	25
Figure 11 : Interactions entre les membres d'une communauté microbienne organisée en biofilm ..	27
Figure 12 : Dysbiose, modification de la composition du microbiote oral.....	32
Figure 13 : Les principaux modes d'action des probiotiques contre les parodontopathogènes .....	39
Figure 14 : Lactobacilles (A) et Bifidobactéries (B) par microscopie électronique à balayage .....	42
Figure 15 : Effet tampon potentiellement obtenu après enrichissement de la plaque dentaire en <i>S. Dentisani</i> .....	44
Figure 16 : Formats possibles de probiotiques oraux .....	45

## Table des tableaux

---

Tableau 1 : Les 11 phyla bactériens représentés de manière certaine dans le microbiote buccal.....	14
Tableau 2 : Propriétés générales des biofilms et des communautés microbiennes .....	27

## Annexes

### Annexe 1 : Bactéries testées comme probiotiques oraux dans le cadre d'essais cliniques

**TABLE 1 | Bacteria tested in clinical trials as oral care probiotics.**

Strain	Origin	Brand	Disease	Reference <sup>1</sup>
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	Human intestinal tract		Caries	Aminabadi et al., 2011
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> LB21	Human intestinal tract		Caries	Stecksén-Blicks et al., 2009
<i>Lactobacillus reuteri</i> 55730 + PTA 5289	Woman breast milk	Prodantis™	Ginivival health, plaque reduction and caries	Krasse et al., 2006; Caglar et al., 2008a
<i>Lactobacillus brevis</i> CD2	Dairy products	Inersan®	Periodontal disease and caries	Riccia et al., 2007; Campus et al., 2014
<i>Lactobacillus paracasei</i> SD1	Human oral cavity		Caries	Ritthagol et al., 2014
<i>Bifidobacterium animalis</i> DN-173 010	Dairy products	ACTIVA®	Caries	Caglar et al., 2005
<i>Bifidobacterium animalis subsp. lactis</i> BB-12®	Dairy cultures	BB-12®	Caries	Caglar et al., 2008b
<i>Streptococcus salivarius</i> M18	Saliva of a healthy child	BLIS M18®	Plaque reduction	Burton et al., 2013
<i>Lactobacillus salivarius</i> WB21	Mammalian digestive tract		Gingival health, periodontal disease, halitosis and caries	Shimauchi et al., 2008; Mayanagi et al., 2009; Iwamoto et al., 2010; Suzuki et al., 2014
<i>Streptococcus oralis</i> KJ3®, <i>Streptococcus uberis</i> KJ2® and <i>Streptococcus rattus</i> JH145®	Healthy mouths	ProBiora(3)®	Caries, periodontal disease and halitosis	Zahradnik et al., 2009
<i>Weissella cibaria</i> CMU, CMS-1, CMS-2 and CMS-3	Children's saliva		Halitosis and plaque reduction	Kang et al., 2006a,b
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 + PTA 5289	Human saliva	BioGaia ProDentis	Halitosis	Keller et al., 2012
<i>Lactobacillus plantarum</i> 7481 and <i>Lactobacillus brevis</i> 7480	Children's saliva	AB:Dentis®	Halitosis and gingivitis	WO 2012022773 A1*
<i>Streptococcus salivarius</i> K12	Children's saliva	BLIS K12®	Halitosis	Burton et al., 2006
<i>Lactobacillus acidophilus</i> NK1 + 100ash + K3III24	Human intestinal tract	Acilact (solely Russia)	Periodontal disease	Pozharitskaia et al., 1994
<i>Bifidobacterium bifidum</i> N1 and <i>Lactobacillus acidophilus</i> NK1	Human intestinal tract	Bifidumbacterin + Acilact (solely Russia)	Periodontal disease	Grudianov et al., 2002
<i>Lactobacillus casei</i> 37	Human intestinal tract		Periodontal disease	Volozhin et al., 2004
<i>Lactobacillus paracasei</i> GMNL-33 (ADP-1)	Human oral cavity	Dental-Lac™	Periodontal disease	Chuang et al., 2011
<i>Lactobacillus salivarius</i> TI 2711 (LS 1)	Human saliva		Periodontal disease	Matsuoka et al., 2006
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG (53103) + LC705	Human intestinal tract		Oral candidiasis	Hatakka et al., 2007

<sup>1</sup>Reference = Publication with results of clinical trial; \*Patent number.

Source : A. López-López et al., Health-associated niche inhabitants as oral probiotics, 2017



Vu, le Directeur de thèse

Vu, le Doyen de la Faculté de Chirurgie dentaire  
de l'Université Paris Descartes

Docteur Philippe LANGELLA

Professeur Louis MAMAN

Vu, le Président de l'Université Paris Descartes

Professeur Frédéric DARDEL

Pour le Président et par délégation,

Le Doyen Louis MAMAN



# **Le biofilm dentaire et l'équilibre du microbiote oral : des concepts majeurs pour le maintien de la santé buccale**

## **Résumé :**

Le corps humain compte plusieurs microbiotes (intestinal, cutané, vaginal) mais le microbiote buccal, à travers la plaque dentaire, est l'unique manifestation naturelle de ces microbiotes sous forme de biofilm. Effectivement, dans la bouche, contrairement aux autres sites du corps, les bactéries peuvent adhérer à des surfaces dures, les dents, se multiplier et co-adhérer pour former un biofilm : la plaque dentaire. La formation de ce biofilm est un processus hautement spécialisé, et dynamique. . On y observe de nombreuses espèces bactériennes vivant en harmonie entre elles et avec leur hôte. Elles s'organisent autour d'une chaîne alimentaire très structurée, afin d'éviter toute compétition nutritionnelle entre les différents membres du biofilm, aménagent différents environnements au sein du biofilm grâce à des gradients de pH, d'oxygène et de nutriments, afin que toutes puissent survivre selon leurs besoins. Une forme de communication, le *quorum sensing*, est également mise en place à partir d'un certain stade de maturation, et permet, entre autres, l'expression coordonnée de gènes. Le biofilm offre à chaque bactérie résidente une gamme de milieux de vie sur mesure et une meilleure résistance aux stress environnementaux. La présence de ce microbiote oral est naturelle et bénéfique pour notre santé. Certaines situations peuvent cependant perturber cet équilibre et mener à ce qu'on appelle des dysbioses du microbiote oral, et des plaques dentaires pathogènes (cariogène et parodontopathogène) vont se développer et causer des maladies (carieuse et parodontale). Alors que les anciennes stratégies pour rester en bonne santé générale consistaient à se protéger des micro-organismes qu'on associait presque systématiquement à des pathologies, les stratégies actuelles visent à accepter que nous vivions en symbiose avec des milliards de bactéries qui nous protègent. Les nouveaux concepts de médecine préventive tendent donc à utiliser des bactéries bien ciblées qui pourront enrichir et renforcer nos microbiotes afin de prévenir toute dysbiose. Les stratégies thérapeutiques ont pour objectifs de rétablir l'équilibre du microbiote oral et l'homéostasie bucco-dentaire. Nous aborderons les produits probiotiques, les concepts de la dentisterie personnalisée, mais aussi des inhibiteurs du *quorum sensing*, et des STAMPS, une nouvelle classe de peptides antimicrobiens.

## **Discipline :**

Microbiologie dentaire

## **Mots clés fMesh et Rameau :**

Microflore -- Thèses et écrits académiques ; biofilms -- Thèses et écrits académiques ; plaque dentaire -- Dissertations universitaires ; probiotiques -- Dissertations universitaires

Université Paris Descartes  
Faculté de Chirurgie dentaire  
1, rue Maurice Arnoux  
92120 Montrouge