



Fusobacterium spp. au CHU de Rennes : épidémiologie des bactériémies chez les alcoolodépendants

Fateata Lenoir

► To cite this version:

Fateata Lenoir. Fusobacterium spp. au CHU de Rennes : épidémiologie des bactériémies chez les alcoolodépendants. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-02147451

HAL Id: dumas-02147451

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02147451>

Submitted on 4 Jun 2019

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.

THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1

sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée par

Fateata Lenoir

***Fusobacterium spp.*
au CHU de Rennes :
épidémiologie des
bactériémies chez les
alcoolodépendants**

**Thèse soutenue à Rennes
le 30 novembre 2018**

devant le jury composé de :

Laurent VERNHET

Professeur à la Faculté Pharmacie de Rennes I /
Président

Anne GOUGEON

Professeur à la Faculté Pharmacie de Rennes I /
Directeur

Isabelle DE LUCA

Pharmacien d'officine à la Pharmacie de
l'Hermitage/ Membre du Jury

Listes des enseignants-chercheurs de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Année 2017-2018

PROFESSEURS		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
1	BOUSTIE Joël	X	HDR	
2	BURGOT Gwenola	X	HDR	X
3	DONNIO Pierre Yves	X	HDR	X
4	FAILI Ahmad		HDR	
5	FARDEL Olivier	X	HDR	X
6	FELDEN Brice	X	HDR	
7	GAMBAROTA Giulio		HDR	
8	GOUGEON Anne	X	HDR	
9	LAGENTE Vincent	X	HDR	
10	LE CORRE Pascal	X	HDR	X
11	LORANT (BOICHOT) Elisabeth		HDR	
12	MOREL Isabelle	X	HDR	X
13	SERGENT Odile	X	HDR	
14	SPARFEL-BERLIVET Lydie	X	HDR	
15	TOMASI Sophie	X	HDR	
16	URIAC Philippe	X	HDR	
17	VAN DE WEGHE Pierre		HDR	
18	VERNHET Laurent	X	HDR	

PROFESSEURS ASSOCIES		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
1	BUREAU Loïc	X		
2	DAVOUST Noëlle	X		

PROFESSEURS EMERITES		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
1	CILLARD Josiane	X	HDR	
2	GUILLOUZO André		HDR	

MAITRES DE CONFERENCES

			Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
1	ABASQ-PAOFAT	Marie-Laurence			
2	ANINAT	Caroline	X	HDR	
3	AUGAGNEUR	Yoann			
4	BEGRICHE	Karima			
5	BOUSARGHIN	Latifa		HDR	
6	BRANDHONNEUR	Nolwenn			
7	BRUYERE	Arnaud	X		
8	BUNETEL	Laurence	X		
9	CHOLLET-KRUGLER	Marylène	X		
10	COLLIN	Xavier	X		
11	CORBEL	Jean-Charles	X	HDR	
12	DAVID	Michèle	X	HDR	
13	DELALANDE	Olivier			
14	DELMAIL	David			
15	DION	Sarah			
16	DOLLO	Gilles	X	HDR	X
17	GICQUEL	Thomas	X		X
18	GILOT	David		HDR	
19	GOUAULT	Nicolas		HDR	
20	HITTI	Eric			
21	JEAN	Mickaël			
22	JOANNES	Audrey			
23	LECUREUR	Valérie		HDR	
24	LE FERREC	Eric	X		
25	LE GALL-DAVID	Sandrine			
26	LE PABIC	Hélène			
27	LEGOUIN-GARGADENNEC	Béatrice			
28	LOHEZIC-LE DEVEHAT	Françoise	X		
29	MARTIN-CHOULY	Corinne		HDR	
30	MINET	Jacques	X	HDR	
31	NOURY	Fanny			
32	PINEL-MARIE	Marie-Laure			
33	PODECHARD	Normand			
34	POTIN	Sophie	X		X
35	RENAULT	Jacques	X	HDR	
36	ROUILLON	Astrid			

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE (AHU)				
---	--	--	--	--

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
1	BACLE	Astrid	X	
2	BOUVRY	Christelle	X	

ATER

1	PALAZZO	Claudio		
2	VICTONI	Tatiana	X	

Table des matières

Listes des illustrations	7
Liste des abréviations.....	8
Introduction	9
Partie I – Généralités sur le genre <i>Fusobacterium</i>	10
1) Les microbiotes ^{2,3}	10
A. Généralités.....	10
B. Rôles	14
2) Le genre <i>Fusobacterium</i>	20
A. Caractéristiques du genre ²⁰⁻²²	20
B. Localisation	20
C. Détection	21
D. Facteurs de virulence.....	25
E. Sensibilité aux antibiotiques.....	26
F. Pathologies associées	27
Partie II – Pourquoi microbiote et maladies liées à l'alcool sont intimement liés.....	40
1) Consommation d'alcool	40
A. Épidémiologie	40
B. Pharmacocinétique.....	41
C. Toxicité.....	42
2) La translocation bactérienne	47
3) Impact du microbiote sur la pathologie alcoolique	48
A. Sensibilisation à la maladie alcoolique hépatique	48
B. Dépendance à l'alcool.....	49
C. Formation d'abcès ⁵⁴	49
Partie III – Recueil de données épidémiologiques sur les <i>Fusobacteria</i> spp. au CHU de Rennes de 2011 à 2017.....	52
1) Objectif de l'étude	52
2) Matériel et méthodes	52
A. Organisation des laboratoires du CHU de Rennes.....	52

B.	Utilisation des bases de données	53
C.	Échantillon de patients utilisé.....	53
3)	Résultats	53
A.	Population touchée	53
B.	Espèces observées	56
C.	Portes d'entrée de la bactériémie	58
D.	Issue de l'infection	59
4)	Discussion	60
Partie III – Aspect préventif en pharmacie d'officine		63
1)	Suivre les patients alcoolo-dépendants	63
A.	Les précautions	63
B.	Les traitements adjuvants au sevrage	67
2)	Éviter l'infection à <i>Fusobacterium spp.</i>	70
A.	Les bases de l'hygiène dentaire ¹⁰⁹⁻¹¹¹	70
B.	Intérêt des probiotiques	71
Conclusion.....		73

Listes des illustrations

Figure 1 : Principales espèces composant les microbiotes et pathologies associées à leur déséquilibre ^{2,3,8,12}	14
Figure 2 : Microbiote et maturation du système immunitaire	17
Figure 3 : <i>F. nucleatum</i> après coloration de Gram (accompagné de spirochètes) © Emilie Prat.....	23
Figure 4 : Translocation à l'embryon de <i>F. nucleatum</i> ²⁷	33
Figure 5 : Dysbiose du microbiote intestinal observé chez les patients présentant des pathologies alcooliques ^{88,89}	46
Figure 6 : Age des patients atteints de bactériémie à <i>Fusobacterium sp.</i>	55
Figure 7 : Répartition de l'âge des patients bactériémiques en fonction du germe.....	56
Figure 8 : Les différentes espèces incriminées dans les bactériémies à <i>Fusobacterium</i>	58
Figure 9 : Prévalence des comorbidités alcool, tabac et cancer chez les patients décédés	59
Tableau 1 : Caractéristiques métaboliques des différentes espèces de <i>Fusobacterium</i> ²²	24
Tableau 2 : Calcul du score de SOFA	39
Tableau 3 : Principaux germes observés lors d'un abcès hépatique ⁵⁴	50
Tableau 4 : Espèces associées au genre <i>Fusobacterium sp.</i> lors des bactériémies.....	57
Tableau 5 : Médicaments dépresseurs du système nerveux central ⁹⁷	64
Tableau 6 : Traitements induisant un effet antabuse ⁹⁷	65
Tableau 7 : Traitements impliqués dans les hépatites iatrogènes ⁹⁷	66
Tableau 8 : Souches homéopathiques utilisables lors de la première phase de sevrage alcoolique	69
Tableau 9 : Souches homéopathiques utilisables lors de la deuxième phase de sevrage alcoolique	69
Tableau 10 : Principaux probiotiques et symbiotiques à souches bactériennes sur le marché en 2018 ¹¹⁴	72

Liste des abréviations

- AC : patients alcooliques sans complications
- ADH : alcool déshydrogénase
- ALDH : aldéhyde déshydrogénase
- AMP : peptide antimicrobien
- ANPAA : association de prévention en alcoologie et en addictologie
- API (galerie) : *analytical profile index*
- ARNr : acide ribonucléique ribosomal
- CAGE ou DETA : *Cut-down, Annoyed, Guilty, Eye-opener* ou Diminuer, Entourage, Trop, Alcool
- CAP : patients ayant une pancréatite alcoolique chronique
- CHU : centre hospitalo-universitaire
- CSAPA : centre de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie
- ESI : *ElectroSpray ionisation*
- FadA : *Fusobacterium adhesin A*
- Fap2 : *fusobacterial apoptosis protein 2*
- FIP ou FIPA : *fusobacterial immunosup- pressive protein*
- GABA : acide gamma-aminobutyrique
- IFN-gamma : interféron-gamma
- IL : interleukine
- INSEE : institut national de la statistique et des études économiques
- LPS : lipopolysaccharide
- MALDI-TOF: *Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation - Time of Flight*
- MUC : mucine
- NAD : nicotinamide adénine dinucléotide
- NADPH : nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
- ONPG (test) : ortho-nitrophényl-bêta-galactoside
- ORL : oto-rhino-laryngologie/gique
- PCR : *polymerase chain reaction*
- Reg3: *regenerating islet-derived protein 3*
- SAH : patients ayant une hépatite alcoolique sévère
- SIRS : syndrome inflammation systémique
- SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*
- Spp : *species*
- Th : lymphocyte T helper
- Tigit (récepteur) : *T cell immunoglobulin and ITIM domain*
- TLR : *toll like receptor*
- TNF-alfa: *tumor necrosis factor-alfa*
- Treg : lymphocyte T régulateur
- VIH : virus de l'immunodéficience humaine
- ZO : *zona occludens*

Introduction

Bien que le pharmacien soit la plupart du temps confronté à aider les patients dans une visée curative, il doit aussi « contribuer à l'information et à l'éducation du public en matière sanitaire et sociale. Il contribue notamment à la lutte contre la toxicomanie, les maladies sexuellement transmissibles et le dopage » (article R4235-2 du code de la Santé Publique).

Ce n'est pas toujours une mince affaire lorsqu'il y a une notion de dépendance. C'est le cas notamment des patients dépendants à la consommation alcoolique. Cette addiction est un fardeau pour la qualité de vie du patient et son rapport à la société. En effet, la dépendance entraîne entre autres à l'exclusion sociale, qui peut à terme aboutir à une perte d'emploi voir à une perte de logement. De plus, au niveau sanitaire, les séjours hospitaliers liés à l'alcool sont en France une des toutes premières causes d'hospitalisation. On peut même dire que ce nombre d'hospitalisation augmente malgré que la consommation globale d'alcool diminue depuis les années 1960 ¹.

Cette thèse, partie d'une étude épidémiologique sur le genre *Fusobacterium* au CHU de Rennes, a pour but de faire un point sur le lien entre la consommation excessive d'éthanol et la cohabitation avec nos chers hôtes du microbiote.

Une consommation excessive en éthanol modifie-t-elle les relations entre un microbiote et son hôte ? Rend-t-elle plus sensible aux infections ? Si oui, par quel biais ? Quels sont les moyens de prévention utilisable pour les officinaux ?

Dans une première partie, nous aborderons les généralités sur les microbiotes et leurs rôles avec une partie sur les pathologies que peuvent induire une de ses bactéries : les bactéries du genre *Fusobacterium*. La seconde partie est dédiée au lien existant entre le microbiote et la maladie alcoolique, notamment au niveau hépatique. La troisième partie expose les résultats de mon étude menée au CHU de Rennes sur les bactériémies à *Fusobacterium*. La quatrième et dernière partie évoque quelques clés pour aider à mettre en place une stratégie préventive face à un public ayant des troubles de dépendance à l'éthanol, notamment pour l'aspect interactions, aide au sevrage et prévention des infections dues aux germes bucco-dentaires et intestinaux.

Partie I – Généralités sur le genre *Fusobacterium*

1) Les microbiotes ^{2,3}

A. Généralités

a. Définition

Le microbiote, que l'on a aussi appelé flore microbienne, regroupe l'ensemble des micro-organismes présents dans notre organisme, vivant en symbiose avec celui-ci. Il compte aussi bien des bactéries, que des virus, des champignons et des parasites qui sont dits commensaux. La dernière étude recensant le nombre de bactéries chez l'homme estime qu'un homme de 70 kg abrite $3,8 \cdot 10^{13}$ bactéries sur tout son corps ⁴.

Sa mise en place se fait dès la naissance avec un contact avec la flore vaginal de la mère lorsque l'accouchement se fait par voie basse ou avec un contact avec l'environnement et la flore cutané lorsque l'accouchement se fait par césarienne. Lors des premiers repas, le tube digestif est tout d'abord colonisé par des micro-organismes aérobies. Puis lorsque l'oxygène du tube digestif a été consommé, la colonisation par les micro-organismes anaérobies est favorisée. Ainsi, le microbiote se met en place progressivement avec une certaine stabilité, atteinte aux alentours de 2 à 4 ans.

La diversification alimentaire, le niveau d'hygiène, le patrimoine génétique des hôtes, l'interaction avec l'environnement, les traitements médicaux et les taux d'hormones sont des facteurs qui vont influencer le microbiote humain. Parmi les traitements médicaux, le traitement antibiotique va évidemment être celui qui entraînera les plus profondes modifications qualitatives et quantitatives, et ce sur plusieurs jours, plusieurs semaines, voire de façon définitive.

Tout au long de sa vie, chaque individu développe un microbiote (qui va lui être propre) et doit maintenir un équilibre entre les différentes espèces micro-organiques qui cohabitent avec ses propres cellules.

b. Localisations et composition générale

On discerne plusieurs types de microbiotes qui sont fonction de la localisation anatomique. On discerne actuellement différents microbiotes : intestinal, bucco-dentaire et respiratoire, vaginal, cutané et nasal.

Ce travail se focalisera sur les microbiotes bactériens. Comme pour tous les êtres vivants, la taxonomie bactérienne renvoie à une classification comportant plusieurs niveaux : le règne (Procaryotæ), le domaine (Bacteria), le phylum, la classe, l'ordre, la famille, le genre et l'espèce. C'est cette classification phylogénétique qui sera utilisée par la suite.

I. Les microbiotes digestifs

Le nombre de bactéries augmente progressivement de l'estomac au côlon. La quantité et la diversité des bactéries le long du tube digestif varient en fonction de plusieurs facteurs, dont le péristaltisme intestinal, le temps de transit du bol alimentaire, le pH, le niveau d'oxygène et la disponibilité des nutriments. La croissance de certains micro-organismes dépend de leur compétition avec les autres micro-organismes pour l'accès aux nutriments. Les populations sont normalement en équilibre, mais certains nutriments peuvent favoriser la croissance de micro-organismes précis aux dépens des autres. Le microbiote intestinal est localisé essentiellement au niveau de l'intestin grêle et du colon puisqu'au niveau gastrique, l'acidité est telle que le microbiote y est quasiment absent.

Le microbiote intestinal est le plus important des microbiotes. Il pèse environ deux kilos. Ce microbiote regroupe 10^{12} à 10^{14} micro-organismes qui peuvent compter environ 160 espèces communes à tous les êtres humains, mais il a été identifié plus de 1000 espèces chez l'ensemble des individus.

Parmi les embranchements, ou phylum, bactériens, on peut, majoritairement, trouver :

- (1) les Firmicutes (*Butyrivibrio*, ***Clostridium***, *Eubacterium*, *Faecalibacterium*, Lactobacilles, ***Ruminococcus*** et Streptocoques) ;
- (2) les Bacteroidetes (***Bacteroides***, *Porphyromonas* et ***Prevotella***) ;
- (3) les Actinobacteria (*Atobopium*, *Bifidobacteria* et *Collinsella*) ;
- (4) les Proteobacteria (*Escherichia*) ;
- (5) les Verrumicrobia (*Akkermansia*).⁵

Les espèces bactériennes essentiellement prépondérantes appartiennent aux genres *Bacteroides*, *Prevotella* ou à l'ordre des *Clostridiales* (*Clostridium*, *Ruminococcus*, ...).

Concernant les espèces bactériennes retrouvées, les anaérobies représentent 90% de ce microbiote.

II. Les microbiotes bucco-dentaires et respiratoires

Au niveau bucco-dentaire, les espèces des microbiotes se regroupent en biofilm, ou plaque dentaire, qui est un film composé d'une ou plusieurs espèces bactériennes adhérant à une surface submergée (dent ou gencive) ou soumise à un environnement aqueux (salive ou fluide gingival). Des microbiotes différents ont été mis en évidence selon la localisation anatomique au sein de la cavité buccale (plaque, langue, sillon gingival...) ⁶.

Le biofilm dentaire se constitue au fur et à mesure avec une première colonisation du revêtement dentaire par *Streptococcus spp.* et *Actinomyces spp.* Une fois que ces bactéries sont attachées, elles servent ensuite de substrat pour la liaison à d'autres bactéries, y compris *Fusobacterium nucleatum*, qui fonctionne comme un pont entre les premiers colonisateurs et les agents pathogènes caractéristiques d'une plaque dentaire mature, en vertu de sa capacité à se lier physiquement aux espèces colonisatrices. Chaque individu peut héberger environ 10^{10} bactéries réparties dans environ 1 000 espèces différentes. ⁶⁻⁸

Au niveau respiratoire, on peut observer une dominance de Firmicutes avec la présence d'Actinobactéries, de Bacteroidetes et de Proteobacteria. Au niveau du genre, *Streptococcus*, *Prevotella*, *Actinomyces* et *Veillonella* dominent ⁹. Le climat, la géographie et l'exposition à l'environnement et aux animaux domestiques influencent sa composition. Le mucus produit par les cellules bronchiques en piège une partie et les expulse des poumons, grâce aux mouvements des cellules épithéliales ciliées. En cas pathologies pulmonaires chroniques, la diversité bactérienne du microbiote est modifiée et on a alors tendance à trouver des germes atypiques tels que *Haemophilus* et *Neisseria*. Lorsqu'il y a diminution du niveau d'oxygène, du fait d'une pathologie pulmonaire, il peut aussi y avoir croissance de bactéries anaérobies.

III. Le microbiote vaginal

Si le microbiote normal de l'organe génital masculin est encore mal connu, le microbiote vaginal est largement documenté. La composition du microbiote vaginal varie en fonction de

facteurs endogènes tels que le cycle menstruel et l'origine ethnique, ainsi qu'en fonction de facteurs exogènes comme les rapports sexuels et les traitements aux antibiotiques. Le microbiote vaginal est dominé par différentes espèces de bactéries comme les lactobacilles et le genre *Prevotella* qui produisent de l'acide lactique, mais aussi d'autres micro-organismes connus en tant que pathogènes mais présents à l'état commensal tels que *Candida albicans*. L'acide lactique agit comme un système de défense contre les infections en diminuant le pH à moins de 4,5.

Outre le pH vaginal acide, le microbiote défend son habitat contre les pathogènes notamment par compétition en utilisant les ressources nutritives limitées et en bloquant l'adhérence de ces pathogènes à l'épithélium vaginal.

Les lactobacilles peuvent également produire du peroxyde d'hydrogène et des bactériocines qui peuvent inactiver les autres bactéries.

Lorsque l'équilibre du microbiote est modifié, les défenses naturelles s'abaissent et les infections surviennent.

La plus courante est la mycose vaginale, due à la levure *C. albicans*. Son accroissement peut avoir des causes multiples comme par exemple les troubles hormonaux.

Lorsque le microbiote est dominé par *Gardnerella vaginalis* ou *Atopobium vaginae*, on parle de vaginose bactérienne ¹⁰. Ces pathologies altèrent le microbiote et les maladies sexuellement transmissibles à *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, ainsi qu'à *Trichomonas vaginalis* ont alors plus de chance d'être observées.

IV. Les microbiotes cutanés

La peau est constamment en contact direct avec l'environnement et ses micro-organismes. Son microbiote est donc constamment modifié et, pour éviter la propagation par des pathogènes, l'hygiène corporelle et notamment des mains limite cette population de micro-organismes au niveau de la peau. Le microbiote cutané est constitué d'environ 1 000 espèces bactériennes majoritairement à coloration de Gram positive : Actinobactéries (52%), Firmicutes (24%), Protéobactéries (17%) et Bacteroidetes (6%). Le genre *Propionibacterium* est celui qui regroupe le plus de bactéries ; il est suivi par les genres *Streptococcus*, *Staphylococcus* et *Corynebacterium*. La majorité du microbiote est localisé dans les couches superficielles de l'épiderme et dans les follicules pileux.

La proportion de chacune des espèces au sein du microbiote varie en fonction de la zone et du type de peau (sèche, humide ou sébacée). Elle varie aussi d'un individu à un autre. Par exemple, on peut retrouver 100% de microbiote sur la paume d'une main et seulement 17% sur celle de l'autre main. Si on compare le microbiote d'une paume de main de deux personnes différentes, on ne trouvera qu'environ 13% d'homologie ¹¹.

Certaines bactéries du microbiote cutané sont associées à des maladies de peau. C'est le cas par exemple de *Staphylococcus aureus* qui peut induire une dermatite atopique ou encore les espèces *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermidis* et corynébactéries qui peuvent être à l'origine de l'acné. On peut aussi citer la bactérie *S. epidermidis* qui a un lien avec le développement de la rosacée, ou couperose. Mais en générale, ces troubles du microbiote restent localisées.

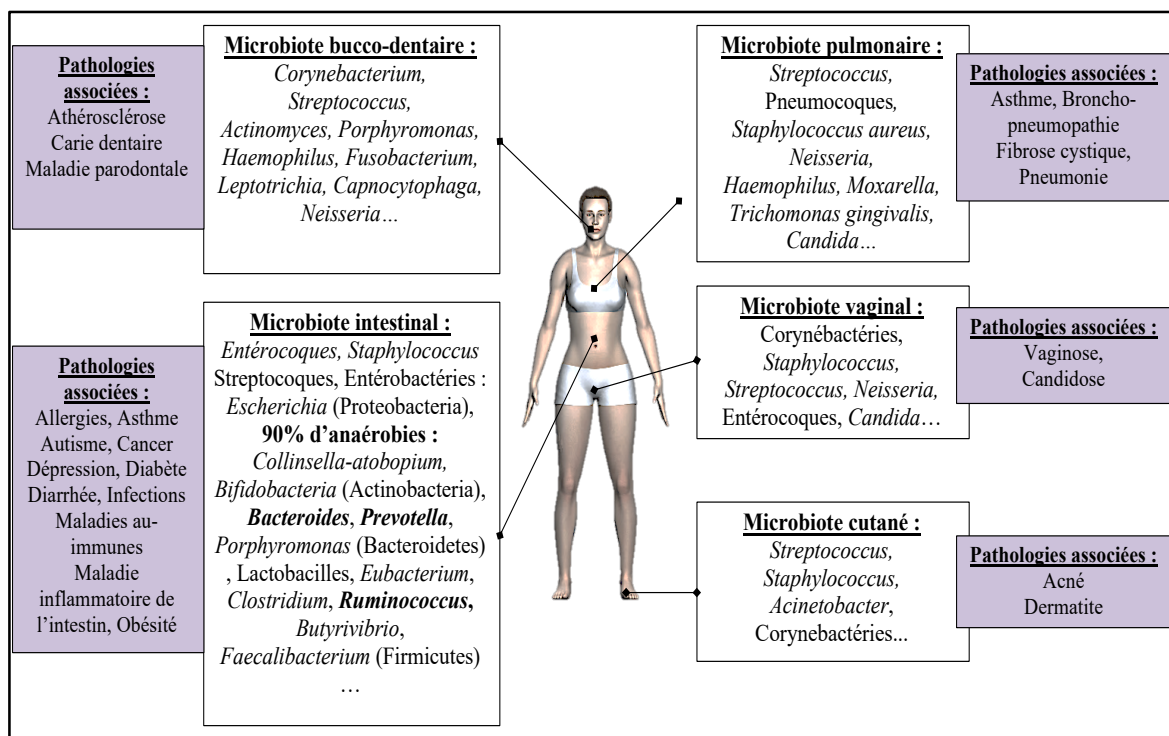


Figure 1 : Principales espèces composant les microbiotes et pathologies associées à leur déséquilibre ^{2,3,8,12}

B. Rôles

Si les microbiotes sont présents partout dans l'organisme, le plus important d'entre eux est le microbiote intestinal. Nous n'évoquerons que ses fonctions qui vont de la digestion, aux fonctions immunitaires, métaboliques et neurologiques.

a. Fonction digestive

Certains micro-organismes de l'intestin humain participent à l'hydrolyse des aliments en utilisant des enzymes qui sont absentes d'un tube digestif stérile. Ils libèrent ainsi des nutriments assimilables par l'organisme, dont ils tirent également profit pour leur propre métabolisme.

Concernant les glucides, les enzymes humaines permettent seulement la digestion du lactose, du saccharose et l'amidon qui représente seulement 0,03% des sucres complexes ingérés par un individu. Les autres sucres complexes sont digérés par les micro-organismes. C'est le cas des **fibres alimentaires** qui sont des polysaccharides. Dans cette catégorie on peut retrouver entre autres de l'amidon cru, appelé aussi amidon résiduel ou résistant, ainsi que les composants des parois de cellules végétales, d'algues ou de champignons (dont la cellulose, les hémicelluloses, les pectines, la lignine et les glycoprotéines).

Pour obtenir certains substrats, l'hydrolyse ne suffit pas. Les anaérobies interviennent alors pour fermenter les produits d'hydrolyse afin d'obtenir des acides gras à chaîne courte assimilable comme le butyrate, qui est le principal substrat, l'acétate et le propionate ⁵.

Malheureusement, le microbiote permet aussi l'absorption des **acides biliaires** non utilisés. En effet, 5 % des acides biliaires sécrétés dans la bile parviennent au côlon et y sont métabolisés (notamment par déconjugaison, oxydation et épimérisation) par les bactéries du microbiote en acides biliaires secondaires. La déconjugaison rend les acides biliaires plus hydrophobes, ce qui favorise leur absorption passive.

Dans la bile, on retrouve majoritairement de l'acide cholique et chénodésoxycholique qui sont transformés par les bactéries du microbiote colique en acides désoxycholique et lithocholique. Cependant, ces acides biliaires secondaires pourraient avoir des effets carcinogènes sur la muqueuse colique.

b. Fonction immunitaire

V. L'effet de barrière

Une des fonctions les plus importantes du microbiote est d'assurer un effet de barrière protectrice à l'organisme. Il le remplit de deux manières : tout d'abord en bloquant les

pathogènes exogènes, mais aussi en évitant la propagation de certaines espèces endogènes pouvant devenir pathogènes lorsque leur taux augmente. C'est le cas par exemple des bactéries du type staphylocoques, streptocoques, entérocoques, entérobactéries, des *Klebsiella*, *Neisseria* ou encore des *Fusobacteria*. Le passage d'un état bénéfique ou neutre à un état pathogène semble de plus en plus lié à un déséquilibre entre populations bactériennes.

Les micro-organismes sont constamment en compétition pour les nutriments et les sites d'adhérence épithéliaux. Les bactéries commensales sont plus adaptées que les bactéries pathogènes à l'écosystème intestinal et gagnent majoritairement cette compétition, permettant de protéger leur habitat. De plus, certaines espèces permettent la production de bactériocines, qui sont des substances bactéricides et induisent la production par les cellules épithéliales d'une grande partie des peptides antimicrobiens. Enfin, le microbiote stimule la production des IgA sécrétoires et renforce les jonctions serrées entre les cellules épithéliales.¹³

Si cette barrière est altérée, notamment par la prise d'antibiotiques, l'organisme devient alors la cible de pathogène tel que *Clostridium difficile*. L'infection par *C. difficile*, associée à une prise d'antibiotique dans 80% des cas, est caractérisée par la production de toxines induisant une colite pseudomembraneuse. Les diarrhées qui sont induites peuvent être fatales chez les sujets âgés ou fragilisés, surtout en absence de traitement. Le traitement approprié est une antibiothérapie voire une transplantation de microbiote fécal, consistant à remplacer le microbiote anormal par celui d'un donneur « sain », en cas de récurrences multiples.¹⁴

VI. La maturation du système immunitaire

Si le microbiote a un effet de barrière protectrice pour l'organisme, il permet aussi le développement et la maturation du système immunitaire. Les micro-organismes vivent en synergie avec l'hôte grâce au fait que le système immunitaire les tolère au même titre que des cellules du soi ou que la nourriture ingérée.

Des études comparant des souris axéniques, c'est-à-dire sans microbiote, à des souris témoins ont montré que les animaux axéniques ont de nombreuses anomalies au niveau du système immunitaire intestinal :

- hypoplasie des plaques de Peyer,
- nombre de lymphocytes intra-épithéliaux réduits avec déficit de certaines populations de lymphocytes T,

- sécrétion intestinale d'immunoglobulines A réduite, concentration d'immunoglobulines sériques et production de cytokines limitées.

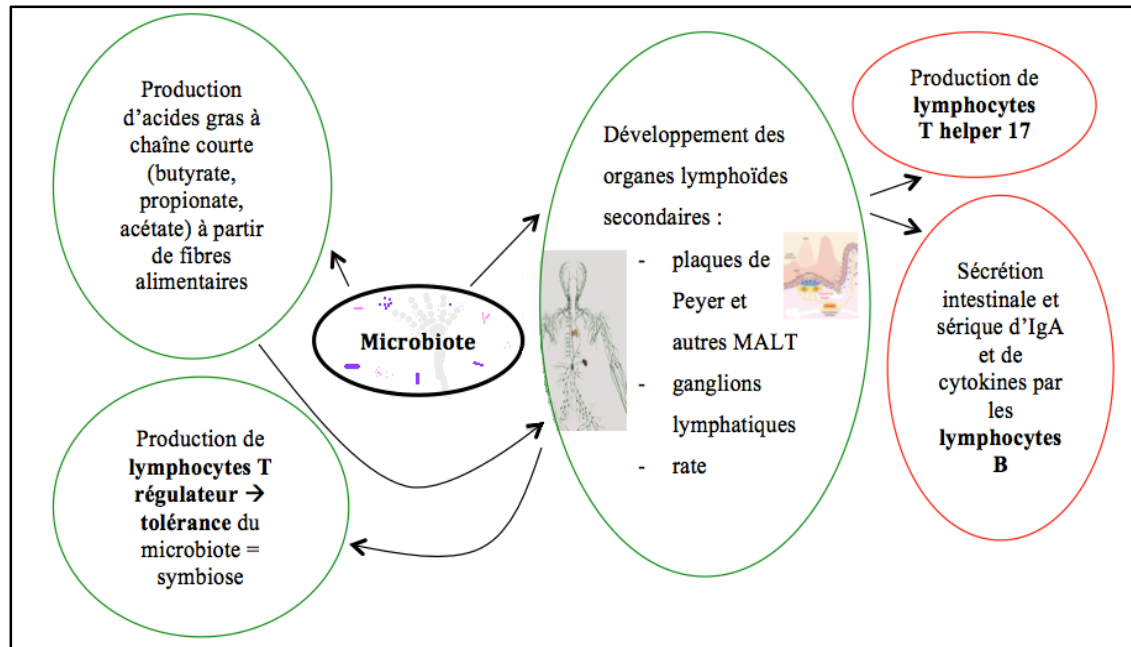


Figure 2 : Microbiote et maturation du système immunitaire

L'épithélium intestinal n'est pas la seule zone touchée puisque la rate et les ganglions lymphatiques des animaux axéniques ne sont pas structurés et présentent des zones lymphocytaires atrophiées. Or, si on inocule un microbiote issu d'une souris témoin à une souris axénique, les anomalies disparaissent.

Certaines bactéries stimulent plus particulièrement les lymphocytes T *helper* 17 T_{h17} intestinales alors que d'autres stimulent les lymphocytes T régulateurs (Treg), notamment par le biais des acides gras à chaîne courte comme le butyrate. La composition du microbiote joue donc un rôle dans l'équilibre entre les différentes populations de lymphocytes (T_{h17} et T_{reg}).

En effet, dans le processus de maturation des lymphocytes et des cellules dendritiques, un passage dans la muqueuse intestinale est l'occasion pour ces cellules d'être en contact avec les micro-organismes commensaux et d'apprendre à déclencher ou non une réaction inflammatoire. Après maturation, lymphocytes et cellules dendritiques peuvent être répartis dans tout l'organisme. L'équilibre entre activation et inhibition des réactions immunitaires est essentiel pour la santé.¹³

Un exemple d'activation excessive des réactions immunitaires est l'allergie. Caractérisée par la libération d'histamine et d'anticorps IgE par les cellules du système immunitaire (immunité innée et humorale), cette réaction peut être déclenchée de façon inopportune si le système immunitaire n'a pas pu être suffisamment au contact d'allergènes.

Le phénomène a été mis en évidence par l'augmentation récente de la fréquence d'asthme et d'allergies dans les pays développés. L'hygiène corporelle, parfois excessive dans ces pays, réduit les contacts avec les bactéries commensales et pathogènes immédiatement après la naissance. Les nouveau-nés possèdent d'emblée une immunité innée et développent plus favorablement une immunité humorale stimulée par les Th2. L'immunité cellulaire stimulée par les Th1 se développe après, grâce au contact avec les microbiotes. Si l'hygiène est excessive, la mise en place du microbiote est inhibée. L'immunité cellulaire ne se développe pas suffisamment et laisse place à l'immunité humorale, qui est alors déclenchée préférentiellement.

L'excès d'hygiène n'est pas le seul facteur qui favorise les allergies. La consommation pauvre en fibres alimentaires réduit la production d'acides gras à chaînes courtes par les bactéries ayant un effet anti-inflammatoire. Pire encore, les traitements antibiotiques à large spectre, qui sont moins automatiquement prescrits, conduisent à une perte du microbiote peut aussi contribuer à l'augmentation de l'incidence d'allergie.

Contrairement aux allergies, le cancer est un exemple d'inhibition des réactions immunitaires. Des bactéries ont d'ores et déjà été reliées à différents types de cancers. C'est le cas d'*Helicobacter pylori* qui favoriserait le cancer de l'estomac, ou encore certaines souches d'*Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis* et *F. nucleatum* qui favoriseraient le cancer du colorectal.

c. Fonction métabolique

Le microbiote participe à plusieurs voies métaboliques comprenant l'absorption des acides gras, évoqué préalablement, du calcium, du magnésium, mais aussi la synthèse de certaines vitamines (vitamines K, B8 et B12). Il permettrait aussi d'accélérer la motricité du tube digestif.

De part ces fonctions, des recherches sur son influence vis à vis de l'obésité ont été entrepris. Certaines bactéries qui font partie du genre *Prevotella*, ou du phylum Firmicutes sont significativement plus abondantes chez les personnes obèses que chez les personnes dont le

poids est normal. On suppose qu'elles sont plus efficaces à extraire les glucides des aliments que les espèces qui dominent le microbiote d'une personne mince, ce qui favoriserait le stockage de graisses qui est à l'issue du métabolisme des sucres. Les besoins énergétiques de l'hôte sont alors normalement plus bas.

De façon plus générale, il a été défini qu'un microbiote réduisant les risques d'obésité correspond à un microbiote ayant une grande biodiversité, qui permet une meilleure adaptation à un régime riche en polysaccharides végétaux, mais pas en graisses ⁵.

Parmi les bactéries dominantes dans le microbiote de personnes minces, une bactérie en particulier possède des capacités à empêcher le développement de l'obésité. Il s'agit d'*Akkermania muciniphila* dont le taux diminue chez les personnes atteintes d'obésité, de diabète de type II et de syndrome métabolique. Son potentiel, notamment en tant que probiotique, est actuellement à l'étude. ¹⁵

Outre les relations microbiote et extraction de glucides, il a été remarqué que l'administration d'un microbiote de sujet sain mince à des patients atteints de syndrome métabolique peut induire une diminution de l'insulinorésistance de l'hôte. ¹⁶

d. Fonction neurologique ou l'axe cerveau-intestin

L'intestin, ou plutôt le système nerveux entérique, est considéré comme le deuxième cerveau de l'organisme. Cette dénomination lui vient du nombre impressionnant de neurones qui le compose, qui va de 200 à 600 millions ¹⁷. La fonction première de ce réseau est d'assurer la motricité intestinale et de transmettre l'information au cerveau. Mais cette information peut être influencée par le microbiote, ce qui peut être un facteur favorisant le déclenchement de maladies neuropsychiatriques.

Plusieurs expériences cliniques ont rapporté un lien entre maladies neuropsychiatriques et microbiotes, comme celle qui a mis en évidence une amélioration significative de symptômes autistiques à la suite d'un traitement antibiotique. Sur les souris, les chercheurs ont remarqué que si la composition de leurs microbiotes était significativement modifiée durant une période précise de leur croissance, elles pouvaient développer un comportement d'anxiété et une automutilation. L'hypothèse qu'un phénomène similaire surviendrait chez les enfants, qui favoriserait le développement de l'autisme est en cours d'étude.

Ainsi, comme pour l'autisme, le rôle du microbiote a été évoqué dans de nombreuses maladies neuropsychiatriques : la schizophrénie, l'anxiété, la dépression ou encore les troubles bipolaires.

Plus récemment, le lien entre les maladies neurodégénératives (maladie d'Alzheimer, de Parkinson) et le microbiote commencent à intéresser les chercheurs.

Pour toutes ces maladies, l'influence du microbiote associée à de nombreux autres facteurs (génétique, épigénétique, environnementaux, psychologiques, etc.) joue un rôle déterminant dans le déclenchement de ces maladies.

De nombreuses thérapeutiques pourraient être développée à partir de ces recherches, comme la possibilité de traiter les patients montrant des symptômes d'anxiété ou de dépression par des probiotiques. ²

Dans les nombreux travaux sur le système nerveux et le microbiote, on peut aussi citer les travaux menés dernièrement par l'Inserm sur la bactérie antidouleur. Une souche d'*E. coli* appelé *Nissle 1917* (dénomination commerciale Mutaflor®) produirait du GABA (acide gamma aminobutyrique) directement lié à un acide aminé et à un acide gras. L'ensemble forme un lipopeptide, qui permet au GABA de passer la barrière intestinale. Or sans acide gras, le GABA n'a pas la capacité de la franchir seul. Il peut ensuite se fixer sur son récepteur, ce qui induit une diminution de l'activation des neurones sensitifs c'est-à-dire une diminution de la douleur viscérale. Le traitement probiotique est notamment utilisé dans certains pays d'Europe comme traitement alternatif de la douleur viscérale associée au syndrome de l'intestin irritable. ^{18,19}

2) Le genre *Fusobacterium*

A. Caractéristiques du genre ²⁰⁻²²

Le genre *Fusobacterium* est composé de bacilles anaérobies stricts, à coloration de Gram négative non sporulés. *F. nucleatum* a un aspect caractéristique de longs bacilles aux extrémités effilées. Effectivement, ces bacilles mesurent 3 à 10 µm, et peuvent aller jusqu'à 100 µm de long. Ce genre comprend actuellement dix-neuf espèces dont les espèces pathogènes chez l'homme sont : *F. necrophorum*, *F. nucleatum*, *F. mortiferum*, *F. necrogenes*, *F. varium*, *F. periodonticum*, *F. gonidiaformans*, *F. perfoetans*, *F. naviforme*, *F. russi*, *F. ulcerans*.

B. Localisation

On retrouve quatre espèces du genre *Fusobacterium* (*F. naviforme*, *F. necrophorum*, *F. nucleatum* et *F. periodonticum*) à l'état commensal au niveau de la cavité buccale, plus particulièrement dans la salive, les muqueuses linguales et gingivales ainsi que dans la plaque supra- et sous-gingivale. On peut retrouver ces mêmes espèces ainsi que d'autres au niveau du

tractus gastro-intestinal et des voies génitales féminines (notamment *F. gonidiaformans*, *F. perfoetans*, *F. varium*).

A l'état commensal, *Fusobacterium spp.* est normalement en faible proportion. Lorsque sa proportion augmente, le risque pathogène augmente avec lui.

C. Détection

a. Isolement et mise en culture

La mise en culture s'effectue sur gélose riche au sang en milieu anaérobie strict.

Le délai d'incubation est long, c'est-à-dire environ 72 à 96 heures. Les colonies à isoler pour identification et antibiogramme seront déterminées en fonction de l'aspect des colonies et à la coloration de Gram. Les cultures peuvent s'avérer négative à cause de la fragilité importante de la bactérie : en particulier pendant son transport vers le laboratoire qui se doit d'être le plus court possible, des conditions de conservation rigoureuses notamment en milieu anaérobie (moins de 1 % d'oxygène), la nécessité d'un échantillon de bonne qualité, les infections décapitées par administration préalable d'antibiotique.

L'identification présomptive s'effectue grâce à la sensibilité à certains antibiotiques, qui permet de discerner *Fusobacterium spp.* des autres bacilles à coloration de Gram négative anaérobies stricts : on observe normalement une résistance à la vancomycine, une sensibilité à la kanamycine et à la colistine. A ce stade, on peut tester la présence d'une nitrate-réductase, qui est absente, et la faculté à pousser en présence d'un inhibiteur qu'est le vert brillant.

b. La spectrométrie de masse

Le MALDI-TOF (*matrix assisted laser desorption ionisation time-of-flight*) ou ESI (*electrospray ionisation*) est une technique de spectrométrie de masse à ionisation douce.

L'échantillon est mélangé à une matrice puis l'ensemble est déposé sur une plaque métallique. La plaque est introduite dans le spectromètre de masse, au sein duquel le dépôt est soumis à un rayon laser ultraviolet. L'échantillon se vaporise en ions de masses différentes, qui vont se déplacer au sein d'un champ électrique. En fonction de leur masse et de leur charge (m/z), les ions parcourent une certaine distance, en un temps donné appelé le « temps de vol ». La somme des « temps de vol » forme un spectre caractéristique de l'échantillon.

La spectrométrie de masse permet d'identifier un pathogène en quelques minutes, peut être utilisée par tous les techniciens de laboratoire et est peu coûteuse, ce qui en fait une technique majoritairement utilisée en routine ²³.

c. La détection de l'ARN16S ribosomal

La PCR séquençage de l'ARN 16S est utilisée pour l'identifier de façon précise des souches peu décrites, rarement isolées, phénotypiquement difficiles à identifier (car elles ont peu de caractères biochimiques connus), ou de croissance longue.

A partir d'un échantillon, le gène ARNr 16S (gène commun à toutes les bactéries) est ciblé, puis un séquençage est effectué et comparé aux banques de données pour identifier la bactérie en cause. Cette technique permet de dissocier plusieurs genres de bactéries présentant des caractéristiques cliniques similaires.

Le test détecte la bactérie avant que le traitement antibiotique n'ait pu interférer avec le diagnostic (inhibition de la culture). Cette technique reste cependant assez coûteuse, nécessite une certaine expertise et est réservée aux identifications difficiles ²⁴.

d. L'observation au microscope

Outre, la validation du caractère bacille à coloration de Gram négative, l'observation au microscope peut permettre d'orienter l'identification. Si *F. necrophorum* et *F. mortiferum* ont un aspect polymorphe avec des formes très irrégulières. *F. nucleatum* a l'aspect caractéristique long de bacilles aux extrémités effilées (voir figure n°3). La plupart des cellules mesurent 3 à 10 microns de long et elles ne possèdent ni *fimbrae*, ni *pili*, ni flagelle mais peuvent parfois posséder une capsule mucopolysaccharidique.

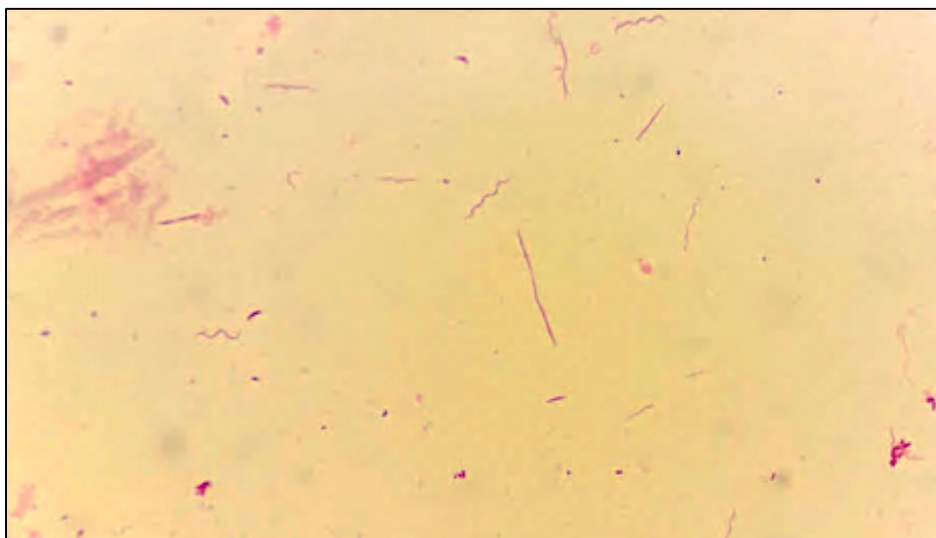


Figure 3 : *F. nucleatum* après coloration de Gram (accompagné de spirochètes) © Émilie Prat.

e. Métabolisme et caractéristiques biochimiques

Fusobacterium spp. est dépourvu d'oxydase, de catalase (dû au caractère anaérobie strict), de superoxyde-dismutase et d'uréase. *F. nucleatum* produit du polyglutamate ²⁴, de l'acétate, du lactate, peu de propionate, succinate, formate et alcools à chaînes courtes, de l'indole, des ions ammoniums mais comme toutes les espèces du genre, *Fusobacterium* est surtout caractérisé par la production d'acide butyrique en tant que principal produit de fermentation. *Fusobacterium* utilise comme source d'énergie les peptides et les acides aminés produits par l'hydrolyse des protéines, et les assimilent mieux que d'autres pathogènes. La fermentation du glucose est variable en fonction de l'espèce. Les caractéristiques métaboliques des différentes espèces sont regroupées dans le tableau ci-dessous. Ces caractéristiques sont utiles notamment pour l'identification enzymatique et biochimique (type galerie API).

	Indole	Lipase	Bile-gr	Galactose	Thréonine	Hydr-Amidon	H-esculine	ONPG	Phosphatase
<i>F. necrophorum</i>	+	+	±	-	+	-	-	-	+
<i>F. nucleatum</i>	+	-	-	-	+	-	-	-	-
<i>F. necrogenes</i>	-	-	+	±	+	-	+	-	+
<i>F. mortiferum</i>	-	-	+	-	+	-	+	+	-
<i>F. russi</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	+
<i>F. naviforme</i>	+	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>F. periodonticum</i>	+	-	-	+		-	-	-	
<i>F. varium</i>	+	-	+	-	+	-	-	-	-
<i>F. gonidiaformans</i>	+	-	+	-	+	+	-	-	-

Tableau 1 : Caractéristiques métaboliques des différentes espèces de *Fusobacterium* ²²

I. L'espèce *F. nucleatum*

L'espèce *F. nucleatum* est la plus commune. Elle comprend cinq sous-espèces dont quatre sont retrouvés chez l'homme : *F. nucleatum ssp. nucleatum*, *fusiforme*, *polymorphum*, *vincentii*.

L'espèce est productrice d'indole. Ses colonies ont des caractéristiques variables (lisses, brillantes, muqueuses ou irrégulières, sèches ou rugueuses) avec des diamètres allant de 0,5 à 2 millimètres. Elles présentent une fluorescence jaune sous ultraviolets et produisent un verdissement de la gélose au sang après exposition à l'air dû à la production de peroxyde d'hydrogène. On peut les confondre avec :

- *Capnocytophaga* : mais ce dernier est micro-aérophile et indole négatif
- *Leptotrichia* : mais les colonies sont plus larges avec des bordures faisant penser à des circonvolutions cérébrales.

II. L'espèce *F. necrophorum*

L'espèce *F. necrophorum* peut être très virulent (sous-espèce *funduliforme*, productrice de lipase et d'hémagglutinine) ²⁵ et responsable d'infections sévères (angines, phlegmons amygdaliens ou périamygdaliens) pouvant se compliquer d'un syndrome de Lemierre qui touche classiquement des sujets jeunes sans pathologie sous-jacente.

Cette espèce comprend deux sous-espèces : *F. necrophorum ssp. funduliforme* et *F. necrophorum ssp. necrophorum*. De façon générale, l'espèce produit de l'indole et une lipase. Ses colonies ont un aspect mamelonné caractéristique et on peut aussi observer un verdissement de la gélose au sang après exposition à l'air.

D. Facteurs de virulence

Actuellement, les facteurs de virulence connus pour le genre sont majoritairement décrits pour l'espèce *F. nucleatum* au vu de son impact sur l'oncogénèse et pour *F. necrophorum* car ce dernier est largement décrit comme cause du syndrome de Lemierre ²⁵⁻²⁷. Ce syndrome sera décrit plus précisément ultérieurement.

F. necrophorum sécrète des facteurs de virulence qui vont lui permettre de se protéger contre la phagocytose par les neutrophiles et les cellules de Kupffer, grâce à sa sécrétion de leucotoxines. La bactérie colonise l'hôte par fixation aux cellules via son hémagglutinine et des adhésines et progresse en décomposant les tissus, notamment l'épithélium, à l'aide de protéases, d'une lipase et d'une toxine dermonécrotique. Les derniers facteurs de virulence lui servent à créer un environnement anaérobie au sein de l'organisme avec une endotoxine (l'antigène O du lipopolysaccharide LPS, composant de la paroi cellulaire) et un facteur d'agrégation plaquettaire qui entraînent une coagulation intravasculaire, à l'origine des thromboses impliquées dans le syndrome de Lemierre. Enfin, une hémolysine lui permet d'effectuer la lyse des érythrocytes afin de récupérer du fer au profit de sa croissance bactérienne ²⁶.

F. nucleatum, quant à lui, a des facteurs de virulence qui vont plus favoriser l'apparition de tumeurs. On retrouve l'endotoxine pro-inflammatoire précitée (le LPS) auquel on ajoute une

adhésine spécifique de *F. nucleatum* : la FadA (*Fusobacterium adhesin A*). Cette adhésine permet son adhésion aux cellules épithéliales de l'hôte, plus précisément sur une E-cadhérine, ce qui active une voie de signalisation entraînant la prolifération cellulaire ainsi que des réactions pro-inflammatoires favorisant la perméabilité de ces tissus. Ce processus peut aboutir au développement de tumeur. L'espèce sécrète aussi une exotoxine FIP ou FIPA (*fusobacterial immunosup- pressive protein*) à activité immunosuppressive ainsi qu'une endotoxine, la protéine Fap2 (*fusobacterial apoptosis protein 2*) qui entraîne une inhibition de l'activité anti-tumorale du système immunitaire de l'hôte. Plus précisément, la protéine Fap2 interagit avec le récepteur Tigit des cellules immunitaires, ce qui entraîne l'inhibition des *natural killers* NK et des lymphocytes T. ^{25,27}. Enfin, *F. nucleatum* peut adhérer aux polynucléaires neutrophiles, entraîner leur agrégation, la production d'ions superoxyde et le relargage de lysozyme ²⁰.

E. Sensibilité aux antibiotiques

On sait que *Fusobacterium spp.* est naturellement résistant aux macrolides (bas niveau), aux quinolones, aux aminosides et au triméthoprime. Chez *F. nucleatum*, une résistance à la pénicilline par la production de pénicillinases est de plus en plus fréquente (27% en Europe) ²¹. Il a été observé une résistance à la rifampicine chez *F. mortiferum* et *F. varium* ²⁸.

F. Pathologies associées

Les bactéries du genre *Fusobacterium spp.* sont impliquées dans de nombreuses pathologies : buccales, oto-rhino-laryngologiques, bactériémies et septicémies, pulmonaires, intestinales, hépatiques, cardio-vasculaires, cérébrales, articulaires et osseuses, ainsi que dans des infections responsables d'accouchement prématurés.

a. La parodontite

L'infection à *F. nucleatum* est la principale et la plus fréquente cause de gingivite et de maladie parodontale. On peut toutefois retrouver dans ce type d'infection l'espèce *F. periodonticum*. La gingivite est diagnostiquée lorsqu'il y a rougeur, œdème, hypertrophie et hyperplasie gingivale, saignement au sondage mais sans perte d'attache dentaire. Lorsqu'il y a perte d'attache, on parle de parodontite. Dans les deux cas, la profondeur des poches parodontales sont mesurés, afin de quantifier l'état d'avancement de la maladie parodontale, ainsi que la quantité de plaque dentaire.

Concernant la physiopathologie, le genre *Fusobacterium spp.* est un des composants de la plaque dentaire. La bactérie possède des capacités de coagrégation avec d'autres espèces bactériennes (dont *Porphyromonas gingivalis*) qui lui permettent de former des amas bactériens en épis de maïs et de participer à la ramification de la fraction bactérienne de la plaque dentaire. Le genre n'intervient dans la maturation de la plaque qu'aux environs de 7 jours après nettoyage des dents, en condition expérimentale.²⁰

Fusobacterium spp. possède aussi des capacités d'adhésion aux cellules eucaryotes, notamment aux cellules épithéliales, et participe à l'inflammation de la gencive (gingivite) et du tissu osseux attenant (parodontite). Ce processus peut aboutir à un déchaussement des dents mais aussi au passage de la bactérie dans la circulation sanguine générale pouvant entraîner une bactériémie ainsi que des complications extra-orales.

Le traitement passe par un détartrage, une antibiothérapie et surtout une amélioration de l'hygiène dentaire.²⁹

A la suite de la gingivite et de la parodontite, *Fusobacterium spp.* peut être impliqué dans des cellulites cervico-faciales, qui sont des infections polymicrobiennes du tissu celluloadipeux de la face et du cou. La zone infection prend des proportions démesurées. Le diagnostic est donc généralement clinique et permet de distinguer deux formes de cellulites graves : la forme pseudo-phlegmoneuse ou phlegmon, qui se traduit par un processus inflammatoire

douloureux, un trismus et des signes compressifs des voies aéro-digestives supérieures; et la forme gangréneuse ³⁰. Le traitement est médico-chirurgical (drainage et traitement du foyer dentaire) associé à une réanimation. L'antibiothérapie parentérale est d'abord probabiliste (avec comme germes suspectés les streptocoques et les anaérobies) : association d'une bétalactamine de type céphalosporine de troisième génération (ceftriaxone ou céfotaxime) ou de la clindamycine (si allergie) avec un imidazolé (métronidazole en général). L'antibiothérapie est ensuite adaptée lorsque les résultats de l'antibiogramme sont connus. La durée de l'antibiothérapie varie selon la gravité de l'infection initiale et surtout l'évolution du patient : d'un minimum de 15 jours jusqu'à plusieurs semaines ³¹.

b. Les infections ORL

Le genre *Fusobacterium spp.* peut se retrouver impliqué dans des pathologies ORL telles que l'angine, la pharyngite, la sinusite ou l'otite.

L'angine est la pathologie la plus documentée car elle est à l'origine du syndrome de Lemierre. Inflammation d'origine infectieuse des amygdales, voire de l'ensemble du pharynx, l'angine est rarement causée par une infection mono-microbienne à *Fusobacterium*.

Les micro-organismes impliqués sont entre 50 et 90% viraux (*Adénovirus*, *virus influenzae*, *virus respiratoire syncytial*, *virus parainfluenzae*, ...) selon l'âge du patient. Lorsqu'ils sont bactériens, les bactéries sont majoritairement des streptocoques du groupe A (25 à 40% des cas d'angine bactérienne chez les enfants, et 10 à 25% des cas chez les adultes), mais aussi à des streptocoques bêta-hémolytiques (C, G, E, F, ...) ou l'*Arcanobacterium haemolyticum*. ³²

F. necrophorum serait la deuxième espèce bactérienne la plus retrouvée lors d'une angine ³³. Quant à *F. nucleatum*, si l'espèce est associée à l'angine de Vincent dans certaines revues pharmaceutiques, elle n'est pas citée dans les articles scientifiques pour cette pathologie. ³⁴

L'angine mettant en cause le genre *Fusobacterium* est dénommée « angine de Vincent », où la bactérie *F. necrophorum* est associée à *Treponema vincentii*, un spirochète que l'on a aussi appelé *Borrelia vincentii*, d'où le nom d'« association fuso-spirillaire ». L'angine est ulcéreuse avec une érosion au niveau de l'amygdale voire parfois une extension au voile du palais ou à la partie postérieure du pharynx. Les autres symptômes sont la survenue d'une fièvre modérée, une haleine fétide, une odynophagie latéralisée, une ulcération unilatérale profonde, souple au toucher, recouverte de membranes grisâtres non adhérentes et une adénopathie satellite. Un des facteurs favorisant est la mauvaise hygiène bucco-dentaire. Le diagnostic est confirmé lors de

la mise en évidence des bactéries incriminées à l'examen direct d'un prélèvement de gorge, et permet d'écarter les diagnostics différentiels qui peuvent être le chancre syphilitique ou le cancer ORL. Les évolutions possibles sont le phlegmon péri-amygdalien et le syndrome de Lemierre. Le traitement est médical par prise d'amoxicilline ou métronidazole en cas d'allergie aux pénicillines, associé à une consultation dentaire ³⁵.

Chez les enfants en bas âge (2 ans et moins), c'est l'otite moyenne aiguë qui est le site d'infection le plus courant. L'infection à *Fusobacterium spp.* est une cause rare d'otite moyenne car les infections à bactéries anaérobies représentent déjà moins de 1% des cas. Les complications sont tout d'abord l'évolution en mastoïdite, puis en ostéomyélite et en bactériémie ³⁶.

c. La bactériémie et les infections secondaires

La bactérie *Fusobacterium spp.* est à l'origine de 1% des bactériémies toutes origines confondues alors que 44% des bactériémies sont liées aux bactéries anaérobies ²⁰.

Les espèces les plus retrouvées sont *F. necrophorum*, avec environ 25 à 30% des cas, et *F. nucleatum*, avec environ 60 à 70% des cas.

La première espèce est associée au syndrome de Lemierre chez une population jeune et en bonne santé. Ce syndrome sera décrit plus précisément ultérieurement.

La seconde espèce, *F. nucleatum*, est communément portée par tous au niveau oropharyngé en tant que microbiote. Cette bactérie peut être une cause d'infection métastatique extra-orale touchant entre autres : le cerveau, le foie, les articulations et le cœur. La bactériémie survient plutôt chez des individus âgés et elle est favorisée par certains facteurs de risque tels que l'immunodéficience, notamment chez les patients neutropéniques à la suite d'une chimiothérapie. La littérature mentionne par exemple le cas des cancers hématologiques lors desquels les patients développent des mucites buccales. Ces mucites deviennent des portes d'entrée pour les infections opportunistes telle que la bactériémie ³⁷.

Outre les mucites chez les patients en chimiothérapie, les facteurs de risque peuvent aussi être la dialyse, les maladies pulmonaires obstructives chroniques, le diabète, les pathologies cardiaques, l'alcoolisme, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin qui altèrent et rendent perméables les muqueuses intestinales, ou bien encore les chirurgies

dentaires et les maladies parodontales pouvant être à l'origine d'une porte d'entrée vue précédemment (voir la partie I.2)F.a.).

Le taux de mortalité associé aux bactériémies à *Fusobacterium sp.* est variable selon les études et peut aller de 5% à 47%^{38,39}.

d. Le syndrome de Lemierre

Le syndrome de Lemierre, auparavant appelé septicémie post-anginale, correspond à une thrombose septique de la veine jugulaire interne, ou d'une de ses collatérales, causée par une infection primaire ORL suffisamment sévère pour causer des métastases infectieuses. Son nom lui est attribué par André Lemierre lors de sa description faite en 1936.⁴⁰

La population touchée correspond à des jeunes de 16 à 25 ans en bonne santé, ayant développés une pharyngite dans 87,1% des cas. Les symptômes retrouvés sont la fièvre et une sensibilité à la palpation le long de la mandibule et du muscle sterno-cléido-mastoïdien. Survient alors une métastase qui est pulmonaire dans 85% des cas. La mortalité varie de 2 à 10%.³³

Au niveau physiopathologique, le syndrome serait le résultat de thrombi formés au niveau du plexus veineux pharyngé et des veines péri-amygdaliennes, qui seraient ensuite passés au niveau de la veine jugulaire interne. A partir de la veine jugulaire, des métastases se forment notamment au niveau du poumon. La thrombose initiale est formée par les bactéries, grâce à leur faculté agrégante, après qu'elles se soient infiltrées à travers la muqueuse oropharyngée altérée par l'inflammation de l'angine.⁴¹

Cependant, si la bactérie dont il est ici sujet est le genre *Fusobacterium spp.*, il n'est pas le seul pouvant induire un syndrome de Lemierre. *F. necrophorum* fait partie des bactéries majoritairement responsables avec une implication dans 81% des cas, mais ce syndrome peut aussi être dû par *Streptococcus sp.*, *Bacteroides sp.*, *Peptostreptococcus*, *Eikenella corrodens*, *Prevotella bivia*, *Porphyromonas spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp.*, ou encore *Salmonella spp.*.^{42,43}

L'incidence du syndrome de Lemierre a largement diminué depuis l'apparition des antibiotiques dans les années 1950, où le taux de mortalité était alors estimé à 90%. En 1998, l'incidence était de 0,8 cas/million/an dans la population générale. Entre 2010 et 2014, cette incidence est passée à 2,8 cas/million/an dans la population générale, et de 9,4 cas/million/an dans la population des jeunes de 15 à 24 ans. Ces résultats sont comparables avec cependant

une légère augmentation qui peut s'expliquer d'une part par la prescription non documentée d'antibiotiques menant à des mésusages responsables de l'émergence de résistances, d'autre part à une surconsommation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens lors d'infections ORL, mais aussi du fait de la diminution du nombre d'amygdalectomie depuis les années 1970 ³³. L'incidence reste cependant faible, ce qui peut expliquer qu'aujourd'hui le syndrome de Lemierre puisse être diagnostiqué tardivement, c'est-à-dire avec un retard de diagnostic pouvant aller de 3 à 8 jours. ⁴⁴⁻⁴⁶

Le diagnostic doit être confirmé rapidement, avec un scanner cervico-thoracique avec injection comme examen de référence et des examens bactériologiques (surtout dans les formes atypiques).

Une fois le diagnostic posé, le traitement de référence est une antibiothérapie prolongée (3 à 6 semaines) à posologie élevée en urgence associant une bêta-lactamine à du métronidazole. Une anticoagulation est préconisée dans les situations à haut risque liées à la thrombose, ainsi qu'un traitement chirurgical de type drainage des collections purulentes et des tissus nécrotiques ³³.

e. Les endocardites et péricardites

Quelques endocardites et péricardites sont décrites dans la littérature. Ce sont principalement les cas d'endocardites qui sont rapportés avec pour origine une infection d'origine dentaire, pharyngée, pulmonaire ou inconnue. Les bactéries incriminées sont aussi bien *F. nucleatum* que *F. necrophorum*. ⁴⁷

Une équipe américaine rapporte, par exemple, le cas d'un homme de 25 ans sans comorbidité qui présentait des abcès hépatiques et spléniques ainsi qu'une endocardite. Le traitement a été aussi bien médicamenteux, avec une antibiothérapie pipéracilline-tazobactam et relai avec de la pénicilline G, que chirurgical avec un drainage des abcès et un remplacement de la valve touchée par une valve mécanique. ⁴⁸

f. Infections génitales, foetales et accouchements prématurés

Diverses études sur le lien existant entre *F. nucleatum* et les issues défavorables de la grossesse ont été menées. Une des premières études est celle de l'équipe d'Offenbacher, qui a constaté que 18,2% des accouchements prématurés été associés à une maladie parodontale, qui

est alors à partir de ce moment, identifiée comme un facteur de risque.⁴⁹ Un certain nombre d'études⁵⁰ montre que, de façon générale, les bactéries, issues principalement de la cavité buccale, sont isolées lors d'issues défavorables de la grossesse et maintient que la maladie parodontale serait un facteur de risque de rupture précoce des membranes et d'accouchement avant terme, soit au bout de 36 semaines de gestation, mais aussi de faible poids de naissance, de fausse couche ou de pré-éclampsie. Cependant, d'autres études n'ont pas trouvé de lien significatif entre ces différents événements⁵¹. Ainsi, une clarification du sujet est nécessaire même si les dernières méta-analyses indiquent que le lien existe mais qu'il est faible.

52,53

La porte d'entrée des germes qui est retenue est la dissémination hématogène, à partir du tissu gingival enflammé par la parodontite, et ce jusqu'à dissémination au niveau de l'unité foeto-placentaire où *F. nucleatum* favorise la perméabilité endothéliale permettant son passage ainsi que celui d'autres bactéries. La dissémination directe à partir du tractus génital ou encore une infection iatrogène lors de prélèvements (notamment amniocentèse) sont maintenant moins probables, mais ne sont cependant pas à exclure (voir figure n°4).²⁷

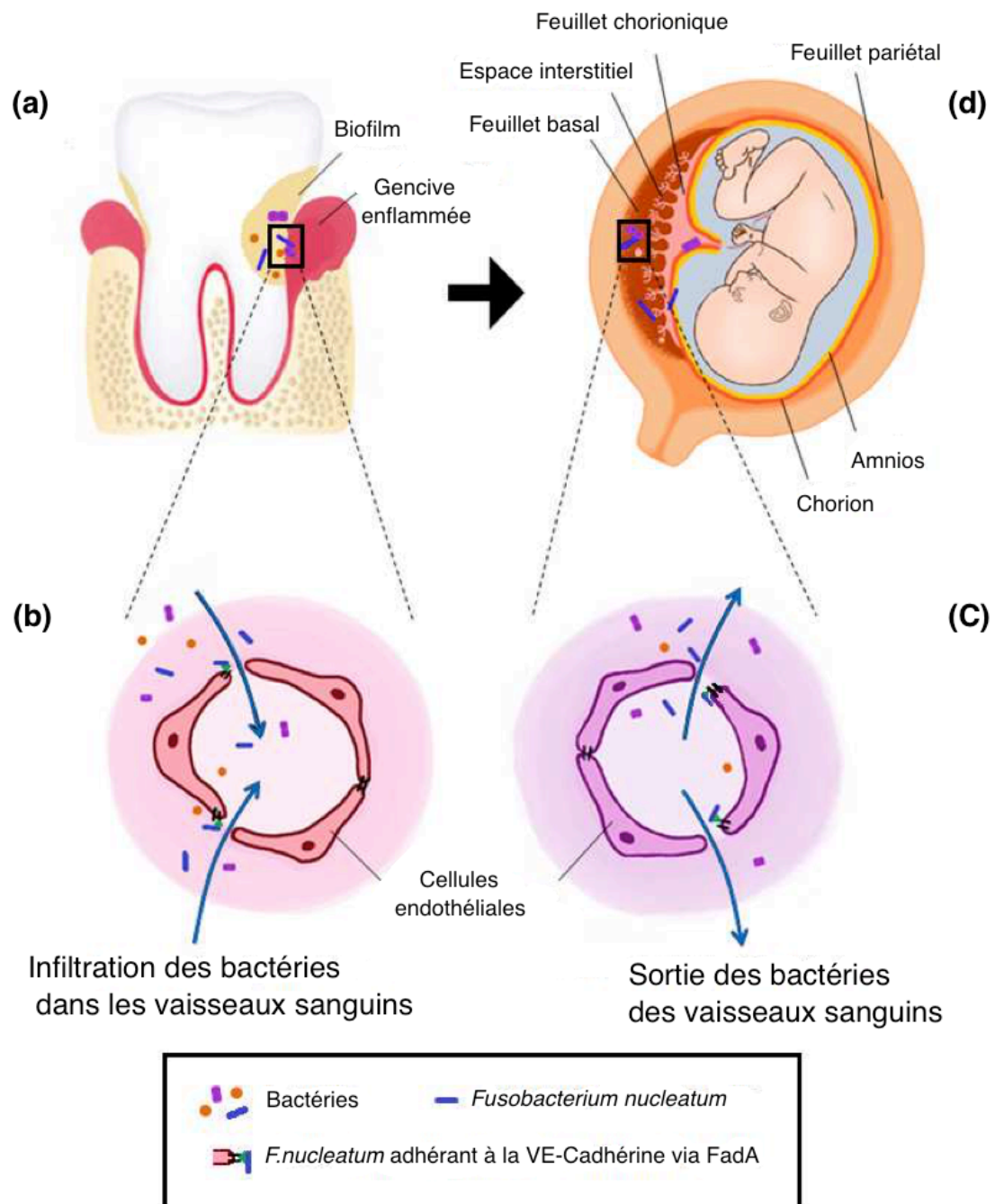


Figure 4 : Translocation à l'embryon de *F. nucleatum* ²⁷

(a) Lors de pathologies bucco-dentaires, l'inflammation permet aux bactéries du biofilm d'envahir la gencive.

(b) *F. nucleatum* se lie aux cellules endothéliales grâce à la VE-Cadhérine et crée un passage vers la circulation sanguine.

(c) De nouveau, la liaison de *F. nucleatum* aux cellules endothéliales augmente la perméabilité endothéliale et offre une sortie pour les bactéries.

(d) Les bactéries envahissent l'unité foeto-placentaire par diffusion hématogène.

g. Les abcès hépatiques pyogéniques

Les abcès bactériens du foie ont une incidence 20 pour 100 000 personnes par an avec un pic d'incidence entre 60 et 70 ans. Les facteurs prédisposants et de comorbidité principalement décrits sont le cancer, l'hypertension artérielle, le diabète, l'alcoolisme chronique et l'immunosuppression. Les symptômes, qui se mettent en place progressivement, sont une douleur de la région hépatique, continue, avec inhibition respiratoire, souvent vive, de la fièvre, une altération rapide de l'état général. L'hypochondre droit est douloureux à la palpation et à l'ébranlement. Après diagnostic, les bactéries les plus fréquemment mises en évidence sont les bacilles aérobies à coloration de Gram négative (40 à 60 %) et les bactéries anaérobies (40 à 50 %), dont *Fusobacterium spp.*.

Les abcès hépatiques pyogéniques à *Fusobacterium spp.* sont majoritairement des infections secondaires à une infection buccodentaire ou à un syndrome de Lemierre. L'infection primaire peut aussi être ORL de façon plus générale, intestinale ou encore inconnue. La dissémination de la bactérie est systémique et se fait par voie hématogène *via* la circulation artérielle et donc l'arbre artériel hépatique, par exemple lorsque l'infection primaire est une maladie parodontale, fait suite à une chirurgie gastrique ou duodénale, ou bien *via* le passage dans la circulation portale depuis le colon ou le tractus gastro-intestinal de façon plus générale (cancer du côlon éventuel ou maladie inflammation de l'intestin).

Une équipe néo-zélandaise a recensé les cas d'abcès hépatiques à *Fusobacterium spp.* dans la littérature. La plupart des cas surviennent chez des hommes jeunes ou d'âge moyen, avec une médiane à 42,5 ans, immunocompétent, présentant une maladie parodontale ou une pharyngite récente. *F. nucleatum* a été retrouvé avec la même fréquence que *F. necrophorum*.

Le diagnostic d'abcès se fait en premier lieu à l'aide d'hémocultures et d'une échographie ou d'un scanner abdominal qui permet de visualiser une image hypoéchogène ou hypodense (l'abcès), unique ou multiple. Ainsi, l'isolement des bactéries peut se faire à partir des hémocultures qui doivent être effectuées de façon systématique et répétée, mais aussi à partir du pus de l'abcès, ou d'un prélèvement de bile.

Le traitement de l'abcès est médical par antibiothérapie prolongée, associé selon les cas à un traitement chirurgical par drainage de l'abcès (abcès de plus de 5 cm de diamètre) voire une exérèse. L'issue du traitement est majoritairement favorable si le diagnostic est posé rapidement. ^{54,55}

h. Les abcès pulmonaires

Le poumon est la localisation septique secondaire la plus fréquente lors d'un syndrome de Lemierre. Cette localisation a été identifiée dès 1936 et elle est en cause dans 85% des cas avec la survenue d'abcès, mais aussi d'embolies septiques, d'infiltrats, d'empyèmes, d'épanchements pleuraux et exceptionnellement de pneumothorax. L'association à une hypotension artérielle sévère lors d'un choc septique laisse redouter un fort risque de mortalité avec un risque de syndrome de détresse respiratoire aiguë ³³.

La dissémination de l'infection peut s'effectuer par dissémination hématogène, ou par inhalation de salive ou de plaque dentaire notamment chez les personnes âgées ayant des troubles de la déglutition. ⁵⁶

Le traitement passe par l'antibiothérapie et le drainage.

i. Les abcès cérébraux

Les abcès cérébraux à *Fusobacterium spp.* restent rares du fait de la faible incidence des abcès cérébraux en général qui est entre 0,3 et 1/100 000 habitants/an.

Lorsque les abcès cérébraux surviennent, les bactéries anaérobies sont fréquemment impliquées. Elles sont mises en évidence dans près de 50 à 60% des cas d'abcès cérébraux et *Fusobacterium spp.* dans environ 30% des cas. L'infection est souvent plurimicrobienne. ⁵⁷

Les abcès se développent à partir d'un foyer infectieux primaire contigu ou à distance par dissémination hématogène. Le foyer infectieux primaire est dit contigu lorsque la pathologie sous-jacente est une infection bucco-dentaire, une infection auriculaire ou une sinusite. Il arrive que le foyer infectieux primaire retrouvé soit au niveau cardiaque ou pulmonaire, sans porte d'entrée évidente. ⁵⁸⁻⁶⁰ La contamination peut aussi être directe à la suite d'un traumatisme ou d'une chirurgie de type neurochirurgie. ⁶¹

Compte tenu de la localisation, le diagnostic doit être rapide pour éviter des complications et une issue fatale ⁶². Une ponction de l'abcès peut être effectuée selon les cas (si l'abcès est supérieur à 2 cm de diamètre, en fonction de la localisation, des troubles de vigilance et de l'évolution sous traitement médical), nécessitant la réalisation d'une craniectomie. La ponction permet notamment de réduire la pression intracrânienne. Le traitement antibiotique approprié serait une association de métronidazole à 500 mg et de céfotaxime à 2 g pendant quatre à huit semaines (quatre à six semaines s'il y a eu une ponction, sinon six à huit semaines) dont deux semaines par voie intraveineuse ⁶³. L'association métronidazole et ceftriaxone (ou une autre céphalosporine) est aussi utilisée ainsi que pénicilline G et chloramphénicol ⁶².

j. Les atteintes osseuses

Les atteintes osseuses touchent surtout les grosses articulations (genoux et hanches en particulier) ou de façon plus rare la mastoïde. Quelques cas d'ostéomyélites sont rapportés, associées à une parodontite, ou à une otite moyenne (cas des mastoïdites qui évoluent en ostéomyélites en absence de traitement). ⁵⁸

Une équipe de chercheurs britanniques rapporte un cas d'arthrite septique de l'épaule chez une femme de 25 ans en bonne santé. Son diagnostic a été fait par une combinaison des résultats cliniques, radiologiques et microbiologiques. Le traitement, qui a été chirurgical et médical par antibiothérapie, a été un succès et a permis d'avoir une bonne récupération. ⁶⁴

k. La cancérogénèse

A partir de 2011, la question de la corrélation entre la prédominance de *F. nucleatum* au niveau colorectal et le développement d'un cancer se pose ⁶⁵. Le cancer du côlon est effectivement la 4^{ème} cause de cancer dans le monde et si une origine infectieuse peut être démontrée, la prévention pourrait en être facilitée. Les études en cours classent un taux élevé de *F. nucleatum* comme facteur de risque de développer un cancer colorectal, tout comme les taux élevés de *B. fragilis* et d'*E. coli*. Ces bactéries commensales ont des propriétés inflammatoires et oncogènes.

Pour *F. nucleatum*, il a été découvert que la bactérie est capable de produire une toxine immunosuppressive, la FIP ou FIPA (*fusobacterial immunosuppressive protein*), mais aussi d'inhiber l'activité anti-tumorale des cellules NK (*natural killer*) et des lymphocytes T en se

liant à ces cellules *via* un complexe Fap2 (*fusobacterial apoptosis protein 2*) –TIGIT (*T cell immunoglobulin and ITIM domain*).

F. nucleatum stimule aussi la prolifération tumorale grâce à la liaison de son adhésine FadA (*fusobacterium adhesin A*) à une cadhérine, la E-cadhérine, présente sur les cellules tumorales.

25

Les trois espèces précitées sont donc au centre de réflexions sur leur utilisation en tant que marqueurs microbiens en vue d'un pronostic voire d'un diagnostic de la maladie. ^{66,67}

Une équipe de chercheurs iraniens a publié qu'il pouvait aussi y avoir une association entre le développement du carcinome épidermoïde de la cavité buccale et la survenue chronique de parodontites, pour lesquelles *F. nucleatum* est un acteur majeur, tout comme *Porphyromonas gingivalis*. ⁶⁸

Une autre équipe de chercheurs a détecté 8,8% de *Fusobacterium* spp. dans les cancers du pancréas et ouvre une piste de recherche sur l'utilité du marqueur microbien pour le pronostic des cancers du pancréas. ⁶⁹

Ainsi la recherche, montrant l'implication d'un déséquilibre du microbiote dans la survenue de cancer, est actuellement en constante évolution.

I. Le choc septique

Depuis 1991, le choc septique était la dernière complication résultant d'un syndrome inflammation systémique (SIRS) secondaire à une infection bactériologiquement confirmée. Le SIRS correspondait à l'existence de deux ou plus des signes suivants :

- fréquence cardiaque supérieure à 90 battements/min ;
- fréquence respiratoire supérieure à 20 cycles/min ou une pression partielle en gaz carbonique inférieure à 32 mmHg ;
- température supérieure à 38°C ou inférieure à 36°C ;
- nombre de leucocytes supérieur à 12 000/mm³ ou inférieur à 4000/mm³.

Suite à la libération de toxines microbiennes et à la réponse inappropriée de l'organisme à cette agression, il y a dysfonctionnement d'un ou de plusieurs organes, altération de la conscience, coagulopathie et hypoxémie inexpliquée. C'est ce qu'on appelait un sepsis grave. Si l'on ajoute une hypotension résistante à une expansion volémique et/ou nécessitant l'emploi d'agents cardio- et/ou vasoactifs, on avait un choc septique.

Depuis 2016, un groupe de travail de la « *Society of Critical Care Medicine* » et de la « *European Society of Intensive Care Medicine* » a modifié les définitions en répartissant le niveau de gravité d'une infection en trois phases : l'infection sans complication, le sepsis et le choc septique.

Le sepsis correspond maintenant à un dysfonctionnement d'organe menaçant le pronostic vital et causé par une réponse inappropriée de l'hôte à une infection. Le patient peut être en sepsis s'il présente en plus de son infection, deux ou plus des critères suivants :

- une pression artérielle systolique inférieure ou égale à 100mmHg ;
- une fréquence respiratoire supérieure ou égale à 22/min ;
- une confusion avec un score de Glasgow inférieur ou égal à 13.

Des analyses biologiques plus poussées permettent alors de confirmer le diagnostic de sepsis grâce au score SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*). Si le score du quick SOFA est supérieur ou égal à deux points liés à l'infection (voir tableau n°2), le patient est dit en sepsis. Ce score prend en compte de nouveau la respiration (taux de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), l'état de confusion (score de Glasgow), la baisse de pression artérielle (avec l'utilisation de dopamine, ou d'adrénaline) mais aussi le dosage des plaquettes au niveau plasmatique, de la bilirubine (pour évaluer l'état du foie) et de la créatinine (pour évaluer l'état du rein). En cas de sepsis, la mortalité hospitalière est estimée aux environs de 10%

Pour le choc septique, la nouvelle définition est la suivante : un **sepsis** associé à des anomalies importantes circulatoires et métaboliques, de sorte que l'**hypotension nécessite l'utilisation de drogues vasopressives** pour maintenir une pression artérielle systolique ≥ 65 mmHg et que la **lactatémie** $> 2\text{mmol/L}$, ou 18 mg/dL . La mortalité hospitalière est alors estimée aux environs de 40%. Le traitement urgent de l'étiologie, associé à la réanimation, est vital. ^{70,71}

En Europe, on estime qu'il y a environ 400 000 à 500 000 cas d'états infectieux graves diagnostiqués annuellement. 40 à 70 % de ces cas évoluent vers un choc septique.

Parmi les bactéries identifiées, on retrouve dans 42 % des cas des Gram négatif, dont les plus fréquents sont *E. coli* (17,5 %), *Pseudomonas aeruginosa* (9,5 %), les bactéries du groupe *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia* (10,5 %) et les anaérobies stricts (6 %)

Les bactéries à coloration de Gram négative entraînent une mortalité d'environ 40 % des états infectieux graves. La mortalité peut atteindre 70 à 90 % lorsqu'un état de choc septique s'associe à une défaillance multiviscérale. ⁷²

Score SOFA (en point)	0	1	2	3	4
PaO ₂ /FiO ₂	>400	301-400	201-300	101-200 et VA	≤ 100 et VA
Plaquettes (10 ³ /mm ³)	>150	101-150	51-100	21-50	≤ 20
Bilirubine (mg/L)	<12	12-19	20-59	60-119	>120
Hypotension	PAM ≥ 70mmHg	PAM<70mmHg	Dopamine ≤5 ou dobutamine (toute dose)	Dopa>5 ou adré≤0,1 ou noradréna≤0,1	Dopa>15 ou adré>0,1 ou noradréna>0,1
Score de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	<6
Créatinine (Mg/L) ou diurèse	<12	12-19	20-34	35-49	>50

Tableau 2 : Calcul du score de SOFA

Abréviations: VA : ventilation assistée ; PAM : pression artérielle moyenne ; adré : adrénaline ; noradré : noradrénaline

Partie II – Pourquoi microbiote et maladies liées à l'alcool sont intimement liés

1) Consommation d'alcool

A. Épidémiologie

L'alcool éthylique, ou éthanol, a un usage largement répandu que ce soit dans un but récréatif pour célébrer un événement, gustatif pour accompagner un repas ou addictif pour répondre à un besoin physiologique de dépendance. Cette substance désinhibitrice a été de tout temps un motif de rassemblement et de festivité. Cependant c'est aussi une drogue licite dans laquelle certains se laissent noyer.

A forte dose ou en consommation chronique, l'alcool devient nocif et est impliqué dans environ 25 000 décès par an en France. Dans le monde, l'alcool est la 2^{ème} cause de mort évitable, c'est à dire en partie évitable par des changements de comportements et habitudes de vie, avec une implication dans les cancers du poumon, des voies aérodigestives supérieures, la psychose alcoolique et la cirrhose alcoolique ⁷³. De ce fait, l'alcool est un facteur de risque de morbidité notamment au risque infectieux.

On considère comme boisson alcoolique les boissons contenant au moins 5 g/L d'alcool et l'unité permettant de doser la consommation est le verre standard à 10 grammes d'éthanol pur. Un verre standard peut aussi bien être un verre de 10 cl de vin, de 25 cl de bière ou de 3 cl de whisky.

En France, la consommation d'alcool par personne s'élève à environ 12 L par an de vin, de cidre, de bière, de calvados, de whisky, de liqueurs ou autres boissons alcoolisées. Par rapport aux autres pays du monde, la France est parmi les pays plus consommateurs d'alcool sans être en tête de classement.

La consommation française, qui diminuait jusqu'à 2011, est maintenant stagnante entre 11 et 12 L/personne avec une consommation majoritaire de vins avec 58,5% de la consommation totale d'alcool lors de la dernière enquête de l'INSEE.

On différencie plusieurs types de consommations qui va de la consommation expérimentale, évoquée par 95% des français, à la consommation quotidienne, qui concerne un français sur dix. Ce pourcentage, qui est assez faible chez la population des 18-25 ans, augmente avec l'âge en passant de 5% à 45% chez les 65 à 75 ans. Entre ces deux extrêmes, on trouve la

catégorie de la consommation occasionnelle comme la majorité des français, la consommation régulière qui peut être hebdomadaire comme pour plus d'un quart de la population et la consommation à risque comme pour quatre français sur dix, c'est-à-dire une consommation de plus de trois verres standards par jour.

Lorsqu'une dépendance s'est installée, le buveur peut se faire aider pour limiter et arrêter sa consommation. Les patients pris en charge pour leur dépendance à l'alcool représentent la majorité des patients pris en charge par les CSAPA (Centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie), soit 52,5% de leur effectif ^{74,75}.

B. Pharmacocinétique

L'alcool éthylique est absorbé majoritairement par voie digestive. Étant une petite molécule, elle traverse la membrane intestinale par simple diffusion. L'absorption est accessoire au niveau des glandes salivaires. Elle est lente au niveau de l'estomac. La plus grande partie de l'éthanol, soit 70 à 80%, est absorbée au niveau de l'intestin grêle.

Son absorption s'achève intégralement en deux heures, au cours desquelles il commence à diffuser dans tout le secteur hydrique de l'organisme. En effet, l'éthanol est complètement miscible à l'eau et dans les liquides aqueux, ce qui explique sa large imprégnation dans tous les tissus et organes du corps humain, constitué à 70% d'eau chez l'homme et 60% chez la femme. Sa solubilité dans les organes adipeux et osseux est négligeable. On peut noter que l'alcool éthylique traverse la barrière placentaire très aisément et diffuse aussi dans le lait maternel à des concentrations proches des concentrations plasmiqes.

Il existe deux voies d'élimination de l'alcool : la détoxification hépatique, via un métabolisme oxydatif, ou l'excrétion sous forme inchangée. L'excrétion représente seulement 10 à 15% de l'alcool présent dans le sang et se fait *via* les urines, la sueur, la salive, le lait, les larmes et l'air expiré. Ainsi, l'alcoolémie va décroître à une vitesse moyenne de 0,10 à 0,15 g par litre par heure pour un sujet en bonne santé.

La métabolisation se fait majoritairement au niveau hépatique, ce qui représente 90 à 95% de la métabolisation, le reste s'effectue à 10% au niveau gastrique et de façon négligeable au niveau intestinal. La détoxification hépatique comprend deux oxydations enzymatiques. L'alcool est d'abord transformé en acétaldéhyde à l'aide d'une alcool-déshydrogénase (ADH) utilisant du NAD en co-facteur, au niveau du cytosol des hépatocytes. Ensuite, l'acétaldéhyde est lui-même oxydé en acide acétique (ou acétate) par l'aldéhyde-déshydrogénase (ALDH).

Cette enzyme NAD⁺-dépendante est présente à la fois dans le cytosol des hépatocytes, mais aussi dans leurs mitochondries. Par la suite, l'acétate est en grande partie libéré dans la circulation systémique puis transformé en acétylcoenzyme A par une acétylCoA synthétase au niveau des tissus extra-hépatiques pour enfin entrer dans le cycle de Krebs, afin d'être dégradé en dioxyde de carbone, en eau et en énergie.

En cas d'éthylisme excessif et chronique, deux autres voies de métabolisation sont possibles avec une oxydation de l'éthanol en acétaldéhyde par le cytochrome P450 2E1 ou par la catalase des peroxyosomes. La première voie s'effectue au niveau du réticulum endoplasmique des hépatocytes et nécessite de l'oxygène et du NADPH, H⁺ en co-facteurs. La seconde voie nécessite la présence d'eau oxygénée ⁷³.

C. Toxicité

a. Toxicité à court terme

Lors de la métabolisation, un métabolite intermédiaire toxique se forme : l'acétaldéhyde. Lorsque l'ingestion est supérieure à 2g/kg/24h, ce métabolite s'accumule et il peut causer en premier lieu congestion faciale, tachycardie, brûlures digestives qui correspondent aux symptômes d'un effet antabuse, voire de nausées, vomissements, céphalées ainsi que de l'asthénie. ⁷³

A deux verres standard, l'éthanol agit comme un tranquillisant avec un ralentissement des réactions psychomotrices. Entre 1 et 2 g/L, un effet désinhibiteur apparaît avec impulsivité accrue et surestime de soi. Au-delà, un tableau confusionnel s'installe et finit par aboutir sur un coma éthylique.

b. Toxicité à long terme

I. Lésions polyviscérales

En cas d'alcoolisation chronique, des organes entiers vont être touchés.

L'éthanol entraîne des érosions par contact direct avec les muqueuses digestives supérieures, qui se traduisent par des douleurs et des saignements. Un effet myorelaxant sur les sphincters et la stimulation permanente de production de suc gastrique favorisent les reflux gastro-oesophagiens. L'attaque des muqueuses est à l'origine de gastrites et d'oesophagites.

La stimulation permanente de la production d'enzymes digestives a aussi une conséquence sur le pancréas. En effet, une consommation de plus de 100 g/j d'éthanol pendant 10 à 20 ans est à l'origine de plus de 80% des pancréatites chroniques. En effet, les enzymes produites en trop grande quantité peuvent entraîner une lyse cellulaire en cas d'obstruction des canaux pancréatiques. ⁷⁶

Le foie est aussi largement touché. La **stéatose hépatique**, ou foie gras, est un premier stade de gravité des lésions provoqués par l'éthanol. A force de consommation, la bêta-oxydation des acides gras est bloquée en faveur de la réoxydation du NADH en NAD⁺, de façon à ce que le NAD⁺ soit apte à accepter l'hydrogène de l'ALDH ⁷³. Le second stade de gravité des lésions est l'hépatite avec inflammation et nécrose du tissu hépatique. Le dernier stade est la **cirrhose**. Ce stade est irréversible et est caractérisé par une fibrose due à la cicatrisation du tissu hépatique endommagé. Ce tissu cicatriciel réduit l'efficacité de la fonction dépurative du foie.

Le système nerveux est progressivement touché. Il y a apparition de polynévrites. La dégénérescence des nerfs périphériques se traduit par des douleurs, de l'atrophie musculaire, un tremblement des mains et des troubles de l'équilibre. Le système nerveux central est aussi atteint avec une atrophie cérébrale entraînant démence, et désociabilisation aussi bien professionnel que personnel. Des troubles de la mémoire apparaissent, en parties dues aux carences vitaminiques dont la vitamine B1. La mémoire à court terme est d'abord touchée. Lorsque la mémoire à long terme commence à être affectée les lésions cérébrales deviennent irréversibles. Le syndrome de Korsakoff s'installe et les compétences intellectuelles se dégradent.

II. Addictions

L'accumulation d'acétaldéhyde permet la synthèse de molécules similaires aux opioïdes à l'origine des effets psychotropes, de la dépendance psychique, puis physique. En effet, cette cascade de réactions entraîne la libération de dopamine, neuromédiateur du plaisir et de la motivation, au niveau du noyau *accumbens*. Cette sensation est recherchée en dépit des effets indésirables de l'éthanol.

III. Impact de l'alcool sur la barrière intestinale

L'imperméabilité de la muqueuse intestinale dépend de différents aspects : la barrière de défensines incorporée au mucus recouvrant la surface intra-luminale de l'épithélium intestinal, les jonctions serrées scellant les cellules épithéliales et les cellules immunitaires. La consommation d'éthanol participe à l'altération de chacun de ces aspects.

La première protection qui est altérée est le **mucus**. Le mucus forme une couche protectrice constituée de mucines (telles que la mucine-2, MUC2) produites par les cellules caliciformes. Deux différents types de mucines existent : les mucines sécrétées (dont MUC2 est la plus abondante), qui forment un gel, et les mucines liées à la membrane. Une étude chez la souris a montré que l'ingestion chronique d'éthanol pendant huit semaines peut altérer la couche de mucus par une diminution de l'expression de MUC2 ⁷⁷. Dans une étude différente, une mutation de MUC2 a permis d'obtenir une couche de mucus à épaisseur réduite mais dont l'activité antimicrobienne (avec une augmentation des taux de lectines de type Reg3 β et Reg3 γ et une absence de dysbiose intestinale) avait augmentée, la translocation bactérienne était plus faible, et on pouvait observer une réduction des lésions hépatiques. ⁷⁸

Dans le mucus sont incorporés des peptides antimicrobiens AMPs (des α et β -défensines, des cathélicidines, du lysozyme, de l'angiogénine, de la phospholipase A2 et des lectines de type C, tels que Reg3 γ). Ces molécules sont sécrétées par les entérocytes et les cellules de Paneth situés à la base de petites cryptes intestinales. Elles permettent de tuer ou d'inactiver les micro-organismes afin de maintenir l'homéostasie. Or, les Reg3 β et les Reg3 γ sont supprimés de l'intestin grêle de souris après une exposition à l'alcool pendant une durée de trois semaines. ⁷⁹

Une deuxième barrière physique est assurée par les **entérocytes**, qui sont reliés à leurs cellules voisines grâce aux jonctions serrées (via ses protéines de type occludine, zonula occludens, et claudines), aux jonctions adhérentes et aux desmosomes. Ces jonctions permettent de former une barrière physique entre l'hôte et les micro-organismes. Or, l'éthanol et son principal métabolite l'acétaldéhyde perturbent les jonctions serrées de l'épithélium, notamment en entraînant une diminution de l'expression des protéines importantes impliquées dans les jonctions serrées des cellules épithéliales : l'occludine et la zona-occludens-1, ZO-1 ^{80,81}. L'exposition chronique à l'alcool induit un stress oxydatif, qui lui-même induit une carence en zinc. Cette carence participe au désassemblage des jonctions serrées. ⁸²

Une étude de 2014 menée sur soixante patients a analysé l'effet de l'alcool sur la perméabilité de la barrière intestinale. Les résultats ont révélé que, lors du deuxième jour de sevrage alcoolique, 43% des patients dépendants à l'alcool et atteints de fibrose présentaient une élévation de la perméabilité intestinale, tandis que 57% des patients restants avaient une perméabilité intestinale normale par rapport aux sujets témoins. Un sevrage alcoolique de trois semaines a permis d'obtenir une récupération totale de la perméabilité intestinale chez les sujets alcoolodépendants avec une perméabilité intestinale élevée. L'étude conclut que l'effet de l'éthanol est cependant à relier à une dysbiose intestinale chez les patients alcoolodépendants avec une haute perméabilité intestinale⁸³. En effet, l'effet délétère de l'alcool serait dépendant de son métabolisme en acétaldéhyde par les bactéries du microbiote.⁸⁴

Enfin, l'alcool altère aussi le **système immunitaire intestinal**, notamment *via* la dysbiose du microbiote qu'il entraîne. Une augmentation des taux de cytokines pro-inflammatoires de type TNF- α chez l'humain⁸⁵ mais aussi d'IFN γ , d'IL-17, et des immunoglobulines de type A chez la souris peut être observée. Elle fait suite à l'augmentation de translocation bactérienne avec leurs endotoxines, dont les lipopolysaccharides (LPS) qui sont des composants essentiels de la face externe de membrane des bactéries à coloration de Gram négative. Lors d'une consommation excessive d'alcool, on peut aussi observer une diminution de la proportion de lymphocytes T ainsi que des altérations des cellules dendritiques et des macrophages.⁸⁶

IV. Impact de l'éthanol sur le microbiote

Différentes études ont commencé à évaluer l'influence de la consommation chronique d'éthanol sur l'équilibre du microbiote.⁸⁷⁻⁸⁹

Une première étude menée par une équipe brésilienne a comparé le microbiote sous-gingival de quarante-neuf patients alcooliques par rapport à quarante-neuf patients non alcooliques, tous de sexe masculin. L'alcoolodépendance a été évaluée selon deux critères : le questionnaire CAGE ou DETA (Diminuer, Entourage, Trop, Alcool) et la classification internationale des maladies de l'Organisation Mondiale de la Santé. Pour chaque individu, quatre prélèvements ont été effectués : deux à moins 4 mm et deux à plus de 4 mm de profondeur au niveau des poches parodontales. La poche parodontale est un espace qui se crée lors de la maladie parodontale, entre la dent et la gencive et la mesure est prise du haut de la gencive libre à l'attache de la gencive à la dent. Les résultats montrent une augmentation significative des

populations de *F. nucleatum nucleatum*, de *P. gingivalis* et d'*A. actinomycetecomitans* chez les malades alcooliques comparativement aux individus n'ayant aucune pathologie alcoolique. Ainsi, sur une pathologie identique, on distingue nettement une influence de la consommation d'alcool sur le microbiote sous-gingival.⁸⁷

Des études plus récentes menées par les équipes d'Hartmann en 2015 et Sung en 2016 se focalisent plutôt sur le microbiote intestinal. Ils observent que chez les malades alcooliques, il y a une baisse de la motilité intestinale avec un ralentissement du transit. Le pH gastrique augmente, sans doute à cause de l'inflammation constante dont est victime l'estomac et qui réduit son efficacité. Et chez les patients cirrhotiques, on peut même observer une diminution de la sécrétion d'acides biliaires. Ces modifications favorisent la prolifération bactérienne. Ainsi, certaines espèces bénéfiques se développent moins que chez une personne abstinente et laissent place à des espèces pathogènes à quantité élevée. L'évolution quantitative observée est résumée dans la figure n°5.

Les données sont contradictoires pour le phylum des Bacteroidetes. Les familles des Prevotellaceae et des Bacteroidaceae peuvent être aussi bien diminuées qu'augmentées mais sont, dans tous les cas, impactées par la dysbiose. Le phylum des Firmicutes habituellement majoritaire tend à diminuer alors que les phyla minoritaires prennent le dessus.

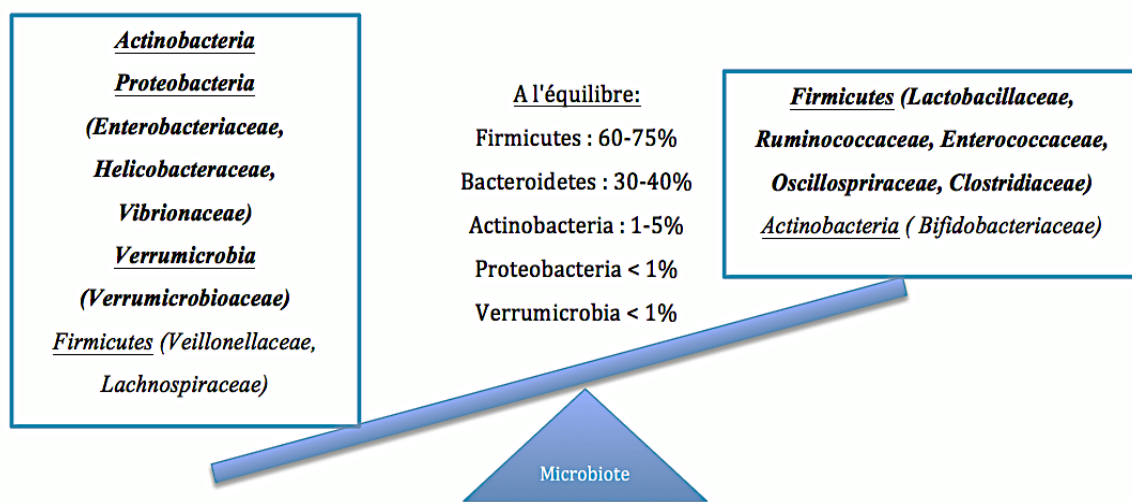


Figure 5 : Dysbiose du microbiote intestinal observé chez les patients présentant des pathologies alcooliques^{88,89}

Chez les patients présentant des pathologies alcooliques, il a été observé une diminution de la majorité des Firmicutes et des Actinobacteria de la famille des *Bifidobacteriaceae*. D'autres phyla habituellement minoritaires voient leur taux augmenter : les Verrumicrobia, les Proteobacteria, les Actinobacteria et certains Firmicutes.

2) La translocation bactérienne

L'augmentation de la perméabilité de la muqueuse intestinale associée à la dysbiose du microbiote permettent aux bactéries intestinales viables ou aux produits bactériens de rejoindre le flux sanguin, notamment intra-portal. C'est ce qu'on appelle la translocation bactérienne. La translocation bactérienne chez les patients alcoolodépendants est surtout étudiée vis-à-vis du passage vers le foie, c'est-à-dire sur l'**axe intestin-foie**. L'arrivée de ces agents pathogènes dans le foie déclenche une cascade inflammatoire ainsi que du stress oxydatif, et par conséquent des dommages hépatiques.

L'un des phénomènes les plus étudiés est l'endotoxémie. Il a été rapporté que l'endotoxémie et le dysfonctionnement de la barrière intestinale sont des événements arrivant avant le développement de toute maladie hépatique alcoolique ⁹⁰, et persistent jusqu'au stade de la cirrhose alcoolique ⁹¹. Les niveaux d'endotoxines dans le sang sont en corrélation avec la gravité de la maladie hépatique alcoolique.

Mais par quel biais l'endotoxémie participe à la maladie hépatique alcoolique ? Les LPS, qui se trouvent dans la circulation systémique, sont reconnus par le système immunitaire inné dont les récepteurs de type *Toll Like Réceptors* TLR. Parmi les TLR, le plus étudié lorsqu'il s'agit de maladie alcoolique du foie est le TLR4 que l'on retrouve notamment sur les cellules de Kupffer^a (macrophages spécifiques du foie). En effet, chez les souris déficientes en TLR4, le

^a Ces récepteurs sont alors exprimés à la surface des cellules de Kupffer KC, des cellules endothéliales, des cellules stellaires HSC, des cellules dendritiques et des hépatocytes.

complexe que forme le LPS avec son récepteur est perturbé ce qui les protège des lésions hépatiques induites par l'alcool ⁸².

La liaison LPS-TLR4 entraîne la production de cytokines inflammatoires (dont le TNF- α) et de chimiokines qui, à leur tour, attirent des neutrophiles et des monocytes au niveau du foie.

Mise à part le LPS, plusieurs autres produits microbiens peuvent passer de l'intestin à d'autres organes lors d'une intoxication à l'alcool. Ils jouent eux aussi un rôle crucial dans la progression de la maladie alcoolique du foie. Par exemple, le peptidoglycane qui est un composant des bactéries à coloration de Gram positive, est détectée chez des patients humains ayant une maladie alcoolique du foie. Lorsqu'il est injecté, le peptidoglycane entraîne une détérioration des lésions hépatiques préexistantes et une aggravation de l'inflammation chez les souris nourries à l'alcool ⁹².

3) Impact du microbiote sur la pathologie alcoolique

A. Sensibilisation à la maladie alcoolique hépatique

« Malgré une consommation d'alcool excessive certaines personnes restent en bonne santé alors que d'autres développent une maladie du foie. »⁹³ Leur atteinte hépatique peut être variable, allant de la stéatose hépatique à l'hépatite alcoolique aiguë et à la cirrhose. Cette inégalité devant la toxicité hépatique de l'alcool dépend du microbiote intestinal.

Une étude l'a démontré en utilisant des souris sans germes auxquelles il a été transféré un microbiote de patients alcooliques. Un groupe de souris a reçu le microbiote de patients alcooliques ayant une hépatite alcoolique aiguë alors qu'un autre groupe de souris a reçu le microbiote de patients alcooliques sans maladie grave du foie. Toutes les souris ont été alcoolisées. Les souris du premier groupe ont développé une inflammation du foie et du tissu adipeux, et leur perméabilité intestinale a augmentée.

Un deuxième transfert de microbiote a été effectué sur le premier groupe mais cette fois-ci, le microbiote transféré était celui de patients alcooliques sans complications. Ce transfert a amélioré les lésions hépatiques induites par l'alcool. La susceptibilité individuelle à la toxicité hépatique de l'alcool dépend donc, en grande partie, du microbiote intestinal ⁹⁴.

Une autre étude a comparé le microbiote intestinal de patients ayant une hépatite alcoolique sévère (SAH), le microbiote de patients ayant une pancréatite alcoolique chronique (CAP) au

microbiote de patients alcooliques sans complications (AC). Ils ont remarqué que les patients SAH ont une abondance plus élevée des genres bactériens *Haemophilus*, *Sutterella*, *Campylobacter*, *Lactobacillus*, *Faecalibacterium*, *Prevotella*, *Paraprevotella* et *Fusobacterium* comparativement aux patients CAP qui présentaient plutôt une abondance de *Serratia*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas* et *Enterococcus*. Ils ont noté que l'abondance d'*Haemophilus* (*H. Parainfluenzae*) était cent fois plus élevée chez les patients SAH que chez les patients CAP. Ainsi, la sensibilisation à la maladie hépatique alcoolique est clairement associée à une dysbiose spécifique.⁹⁵

B. Dépendance à l'alcool

Leclercq et son équipe ont mis en valeur que la différence de perméabilité chez les personnes alcoolo-dépendantes, altérée par le microbiote, est liée aux niveaux de dépression et d'anxiété. Chez les patients ayant une perméabilité intestinale faible, dépression et anxiété diminuent après le sevrage alors que chez les patients à forte perméabilité intestinale, elles persistent même après le sevrage. Ces sentiments mènent à un désir de boire qui les rend plus sensible à une possible rechute après sevrage. Une forte perméabilité intestinale rend donc plus dépendant à l'alcool⁸³.

C. Formation d'abcès⁵⁴

Après translocation bactérienne, le foie peut être victime d'abcès. Les germes peuvent alors plus facilement se loger au sein des hépatocytes et créer un environnement favorable à leur développement. L'abcès est défini comme une collection purulente au sein d'une cavité produite par nécrose du parenchyme hépatique. L'abcès peut être unique ou multiple et est localisé au niveau du foie droit dans plus de deux tiers des cas. Sa taille varie de quelques millimètres à plusieurs centimètres.

Les facteurs prédisposants aux abcès hépatiques sont le cancer, l'hypertension artérielle, le diabète, l'immunosuppression et l'alcoolisme chronique.

Les germes des abcès peuvent provenir de la bile dans 30 à 70% des cas ou du sang, préférentiellement par voie portale avec 10 à 20% des cas. Un autre mécanisme de contamination est la contiguïté ou la suite d'un traumatisme. Dans 10 à 30% des cas, aucune étiologie n'est mise en cause et l'abcès est dit cryptogénétique.

Les germes les plus fréquemment mis en évidence sont les bacilles aérobie gram négatif (40 à 60%) et les bactéries anaérobies (40 à 50%). Dans 5 à 10% des cas, aucun germe n'est trouvé (voir tableau 3).

Bactéries aérobie		Bactéries anaérobies	Mycose
Gram positif	Gram négatif		
<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptocoque</i> <i>Streptococcus milleri</i> <i>Enterococcus sp</i>	<i>E. coli</i> <i>Enterobacter sp</i> <i>Pseudomonas sp</i> <i>Klebsiella sp</i> <i>Yersinia sp</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Salmonella sp</i> <i>G. vaginalis</i> <i>Franciscella tularensis</i> <i>Proteus sp</i> <i>Brucella sp</i> <i>Citroba freundii</i> <i>Serratia sp</i>	<i>B. fragilis</i> <i>Bacteroides sp</i> <i>Fusobacterium sp</i> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Clostridium septicum</i> <i>Peptostreptococcus sp</i> <i>Actinomyces</i>	<i>Candida</i> <i>Cryptosporidium</i> <i>Histoplasma</i>

Tableau 3 : Principaux germes observés lors d'un abcès hépatique ⁵⁴

Les conséquences septiques d'un abcès hépatique sont variables mais d'autant plus fréquentes et graves que le terrain est fragile. Les facteurs associés à la mortalité sont encore une fois l'alcoolisme chronique, le diabète, l'immunosuppression mais aussi une origine biliaire des germes, le développement d'abcès multiples, la survenue d'un choc septique avec des hémoglobines à moins de 10 g/dl de sang et l'existence d'une insuffisance rénale. Ainsi les complications peuvent être le développement de métastases infectieuses ou la survenue de choc septique.

Concernant le traitement, une antibiothérapie est un traitement suffisant pour les abcès de moins de 5 cm, mais pour les abcès de plus de 5cm, un drainage percutané vient nécessairement s'ajouter à l'antibiothérapie.

Ainsi, la consommation excessive et chronique d'éthanol est non seulement un facteur favorisant les infections mais elle est aussi un facteur associé au risque de mortalité lors d'une infection.

Partie III – Recueil de données épidémiologiques sur les ***Fusobacteria spp.* au CHU de Rennes de 2011 à 2017**

1) Objectif de l'étude

L'étude menée au sein du laboratoire de Bactériologie du CHU de Rennes avait pour objectif de mettre en évidence une population spécifiquement atteinte par les infections à anaérobies strictes, et plus précisément par le genre *Fusobacterium spp.* et pour laquelle des actes de prévention simples pourraient être mis en place notamment au sein des officines avant d'arriver au stade d'infection systémique. Les types d'échantillons analysés étant nombreux, les efforts de recherche ont été concentrés sur le prélèvement étant le plus standardisé : les hémocultures. De plus, les hémocultures indiquant la présence de *Fusobacterium spp.* mettent forcément en valeur une infection systémique.

Pour avoir un échantillonnage de patients suffisamment significatif, l'étude a été menée de façon rétrospective sur sept ans (2011-2017).

2) Matériel et méthodes

A. Organisation des laboratoires du CHU de Rennes

Le CHU de Rennes reçoit chaque année près d'un demi-million de patients. Le CHU est divisé en cinq structures : l'hôpital Pontchaillou, l'hôpital Sud, Le Tauvrais, l'Hôtel-Dieu et le Centre de soins dentaires. Les échantillons prélevés sur les patients sont traités par le pôle Biologie qui regroupe dix services hospitalo-universitaires : les services de Biochimie - Toxicologie, Génétique moléculaire et génomique, Bactériologie et Hygiène hospitalière, Virologie, Parasitologie - Mycologie, Hématologie cellulaire - Hémostase bioclinique, Immunologie - Thérapie cellulaire et Hématopoïèse, Anatomie et Cytologie pathologiques, Cytogénétique et Biologie cellulaire et enfin Pharmacologie biologique.

Le laboratoire de Bactériologie réalise le diagnostic des infections bactériennes et la réalisation d'antibiogrammes sur les bactéries isolées. On y effectue le contrôle bactériologique de prélèvements d'origine humaine (ex : prélèvements d'urines, selles...), « environnementales » (ex : liquides de conservation des organes et tissus destinés à la greffe) ou « instrumentales » (ex : prothèses de valves, dispositifs intra-utérins...). Le laboratoire poursuit une démarche qualité, et est d'ailleurs partiellement accrédité selon la Norme NF EN ISO 15189 V2012.

B. Utilisation des bases de données

Les données du laboratoire d'analyses sont organisées et enregistrées dans le logiciel **TD-Synergy®**. L'analyse de chaque échantillon est associée au dossier patient et reprend les caractéristiques telles que le genre et l'espèce des bactéries présentes, et si possible leur quantification et antibiogramme.

Le logiciel a permis d'extraire les données concernant tous les échantillons dans lesquels une bactérie du genre *Fusobacterium sp.* a été mise en évidence. Toutes les analyses de ces échantillons ont été répertoriées pour l'étude.

Le CHU de Rennes utilise le logiciel **Portfolio®** pour regrouper les dossiers concernant un même patient et venant des différents services hospitalo-universitaires. On retrouve dans le dossier les courriers médicaux ainsi que les analyses biomédicales.

Les facteurs de risque du patient, le contexte de l'infection à *Fusobacterium* ainsi que les traitements ont été analysés à l'aide de ce logiciel.

Le logiciel **DxCare®** est surtout utilisé par les services d'hospitalisation et permet d'organiser les données recueillies, de façon quotidienne, concernant le patient en attendant la synthèse des rapports et courriers médicaux. Ce logiciel a été utilisé de façon ponctuelle lorsque les données du logiciel Portfolio® n'étaient pas encore mises à jour ou insuffisantes.

C. Échantillon de patients utilisé

Tous les échantillons dans lesquels une bactérie du genre *Fusobacterium* a été retrouvée entre le 1er janvier 2011 et le 31 décembre 2017 ont été analysés lors de cette étude. Ces échantillons sont issus des cinq structures du CHU, c'est à dire aussi bien des services pédiatriques que des services non pédiatriques.

3) Résultats

A. Population touchée

Un peu plus de la moitié des patients ont **entre 30 et 64 ans** avec 53% des cas. Les moins de 18 ans représentent 9% des cas, les 18-29 ans représentent 15% des cas, les 65-79

représentent 16% des cas et les plus de 80 ans représentent 7% des cas. L'infection touche **majoritairement les hommes** avec 68% des cas.

L'infection à *Fusobacterium sp.* ne semble pas être une infection saisonnière avec 32% des cas arrivant en hiver (soit 61 cas) alors que les autres saisons comprennent respectivement pour le printemps, l'été et l'automne 25% (48 cas), 23% (44 cas) et 20% (38 cas) des cas.

Le profil des patients présentant plus précisément une bactériémie est sensiblement similaire. La population touchée reste les hommes (68% des cas) âgés de 30 à 64 ans (59% des cas). Les autres catégories d'âge sont les 18 à 29 ans, les 65 à 79 ans et les plus de 80 ans qui représentent respectivement 13%, 15% et 12% des cas (voir la figure n°6).

La population touchée par *F. necrophorum* est plus jeune avec une moyenne de 39,6 ans (avec un écart-type 13,7 ans) que la population touchée par les autres espèces. Les bactériémies à *F. nucleatum*, *F. sp.*, *F. mortiferum*, *F. varium* et *F. necrogenes* touchent respectivement des populations de 61,8 ans (+/- 16,7) ; 55,4 ans (+/- 12,2) ; 66,2 ans (+/- 15,1) ; 80 ans (+/- 5,66) et 60 ans (voir la figure n°7).

Les **comorbidités** associées et spécifiques^b à la bactériémie à *Fusobacterium sp.* sont des épisodes cancéreux concomitants dans 42 % des cas ($p=0,01$), un tabagisme dans 28 % ($p=0,012$) des cas et un alcoolisme dans 26% des cas ($p=0,04$). Ainsi, si la survenue et le traitement de cancers affaiblissent les défenses immunitaires et favorisent les infections, on voit qu'une mauvaise hygiène de vie les favorise tout autant. Les autres comorbidités sont moins spécifiques, il a été retrouvé une hypertension artérielle dans 26 % des cas ($p=0,46$) et des pathologies cardiaques (arythmie cardiaque, cardiomyopathie, port de valve mécanique) dans 15% des cas ($p=0,47$). Les maladies cardiovasculaires sont retrouvées sans surprise car elles favorisent les inflammations vasculaires et la translocation bactérienne au niveau circulatoire. Les autres comorbidités présentées par les patients sont le diabète de type 2 ($p=0,084$; avec un pourcentage moins élevé que lors des autres bactériémies) et les pathologies intestinales ($p=0,75$) dans 9,2% des cas, la dépression ($p=1$) dans 7,7% des cas, les dyslipidémies ($p=0,85$), l'insuffisance rénale ($p=1$), les artériopathies obstructives des membres inférieurs ($p=0,42$) dans

^b L'échantillon de patients présentant une bactériémie à *Fusobacterium sp.* a été comparé à un échantillon de patients présentant une bactériémie à d'autres germes (*Enterobacter cloacae*, *E. Coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*)

6,2% des cas. Enfin, seulement 1,5% des cas présentent une infection par le VIH ($p=1$). D'autres comorbidités sont évoquées telles que l'ostéoporose ($p=0,5$), l'épilepsie ($p=0,5$), la prise de drogue ($p=0,62$) et la précarité ($p=0,5$).

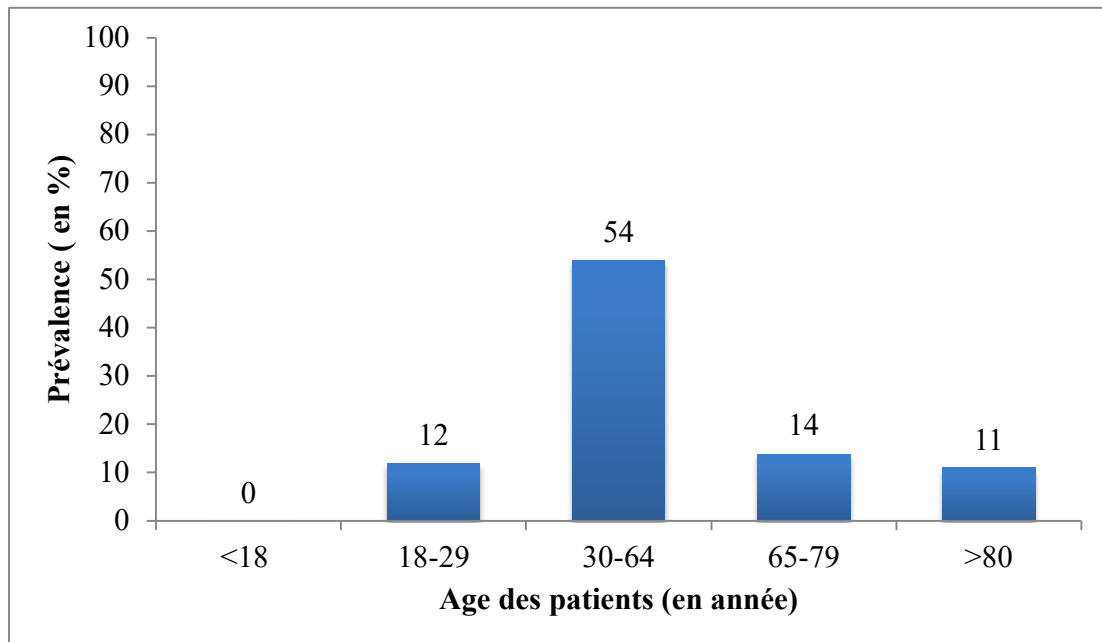


Figure 6 : Age des patients atteints de bactériémie à *Fusobacterium sp.*

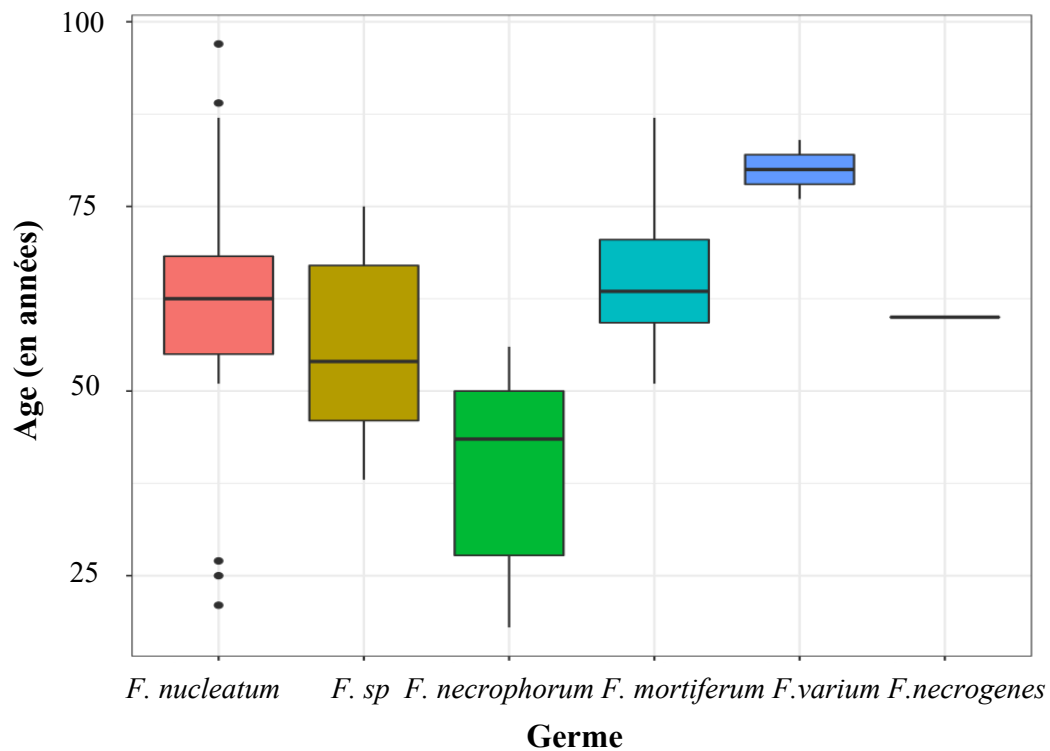


Figure 7 : Répartition de l'âge des patients bactériémiques en fonction du germe

B. Espèces observées

Au total, l'étude a répertorié 188 échantillons positifs à *Fusobacterium*.

Cinq espèces de *Fusobacterium* sont incriminées dans les infections : *F. nucleatum*, *F. necrophorum*, *F. mortiferum*, *F. varium* et *F. necrogenes*.

Les espèces majoritaires sont ***F. nucleatum*** avec 36,2% des cas et ***F. necrophorum*** avec 30,3% des cas. Dans 27,1% des cas, l'espèce précise n'est pas définie et la bactérie est mentionnée en tant que *Fusobacterium sp*. Les autres espèces sont impliquées dans moins de 10% des cas avec *F. mortiferum*, *F. varium* et *F. necrogenes* qui représentent respectivement 4,3%, 3,2% et 0,5% des cas.

Concernant les types d'échantillons, les hémocultures représentent 48,40% des cas, suivies des prélèvements chirurgicaux avec 14% des cas. Les autres types de prélèvements sont minoritaires avec : des prélèvements de pus, des prélèvements d'abcès, de lésions, de kystes, de cicatrices, des liquides de drains, des prélèvements ostéo-articulaires, des liquides articulaires,

des prélèvements de gorges, de phlegmons, des prélèvements ORL, des prélèvements de liquides gastriques, des liquides pleuraux, des liquides péritonéaux, des prélèvements urétraux, des pièces opératoires, des biopsies, des liquides de conservation, des fausses membranes, des prélèvements de cordons, des liquides amniotiques ou des selles.

L'étude se concentre sur les **bactériémies à *Fusobacterium***, c'est-à-dire sur les hémocultures dans lesquelles on peut observer *Fusobacterium*, soit 91 échantillons (91/188, soit 48,40%). Au total, le laboratoire prend en charge entre 33 000 et 43 000 échantillons de sang par an et la prévalence des hémocultures positives à *Fusobacterium sp.* est en moyenne de 13 hémocultures sur 38583 effectuées (soit 0,03%).

85% de ces échantillons sont **monomicrobiens**. Si la bactériémie est polymicrobienne, les bactéries associées à *Fusobacterium sp.* sont du genre *Bacteroides sp.* (*B. vulgatus*, *B. thetaiomicron*, *B. nordii*, *B. fragilis*) à 23,1 % et *Peptostreptococcus sp.* (*Parvimonas micra*) à 26,9 %, *Clostridium sp.* (*C. ramosum*, *C. innocuum*) à 19,2 % ou *Streptococcus sp.* (*S. anginosus*) à 11,5 % (voir le tableau n°4). Ce sont, tout comme *Fusobacterium sp.*, sont des bactéries qui font partie du microbiote au niveau intestinal, bucco-dentaire et urogénital.

Les autres identifications associées ont été : *Enterobacter aerogenes*, *E. coli*, *Prevotella bivia*, *Staphylococcus epidermidis*.

Germes associés	Localisation commensale
<i>Bacteroides sp.</i> (<i>B. vulgatus</i> , <i>B. thetaiomicron</i> , <i>B. nordii</i> , <i>B. fragilis</i>)	Tube digestif (bouche, côlon), voies génitales féminines
<i>Peptostreptococcus sp.</i> (<i>Parvimonas micra</i>)	Cavité bucco-dentaire
<i>Clostridium sp.</i> (<i>C. ramosum</i> , <i>C. innocuum</i>)	Tube digestif
<i>Streptococcus anginosus</i>	Tube digestif (bouche, côlon), voies génitales féminines

Tableau 4 : Espèces associées au genre *Fusobacterium sp.* lors des bactériémies

Concernant les espèces du genre *Fusobacterium* incriminés, *F. nucleatum* est majoritaire avec 49% des cas, suivi par *F. necrophorum* avec 15% des cas. 25% des échantillons

sont simplement identifiés en tant que *Fusobacterium sp.* *F. mortiferum*, *F. varium* et *F. necrogenes* sont minoritaires avec respectivement 6,2%, 3,1% et 1,5% des identifications (voir la figure n°8).

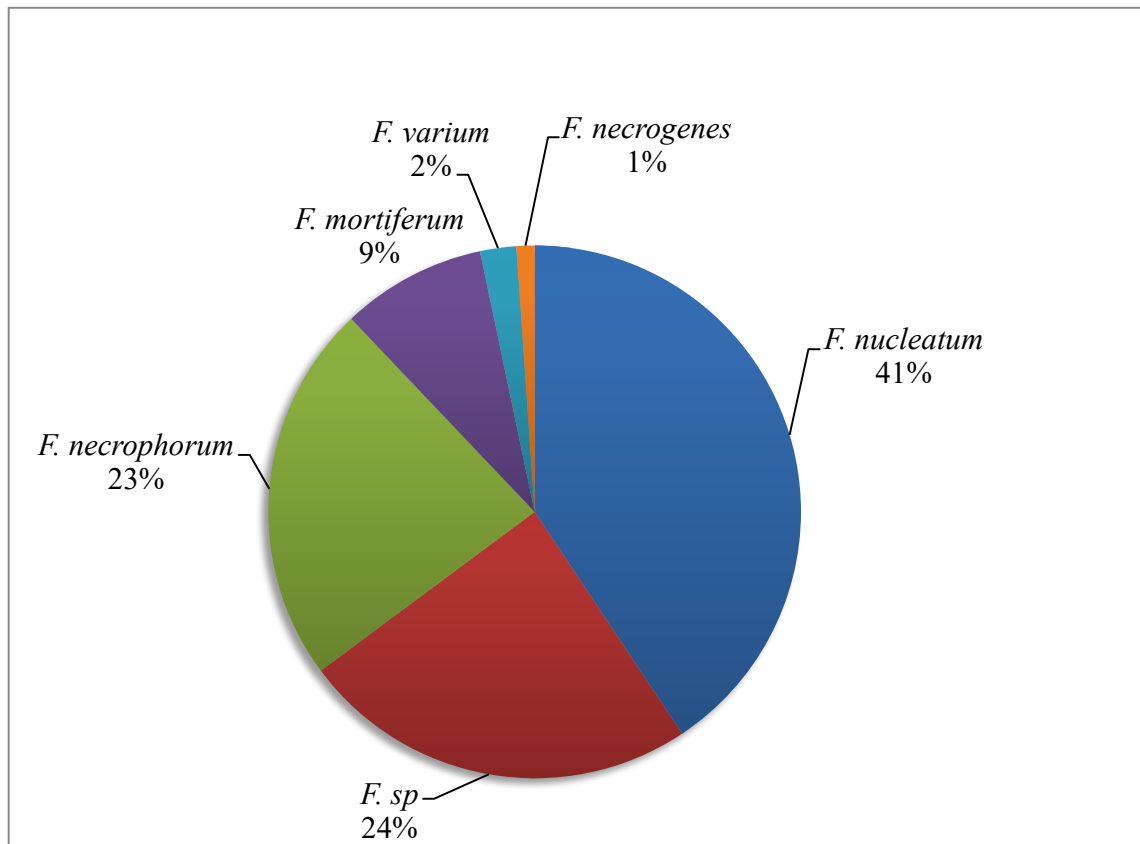


Figure 8 : Les différentes espèces incriminées dans les bactériémies à *Fusobacterium*

C. Portes d'entrée de la bactériémie

L'origine de la bactériémie n'est pas systématiquement recherchée puisque le traitement peut suffire à obtenir un rétablissement de l'état de santé. Ainsi, dans 37,9% des cas, la porte d'entrée bactérienne n'est pas précisée ou l'infection est décrite comme étant sans étiologie.

Les autres portes d'entrée évoquées sont les lésions digestives dans 19,7% des cas, les infections dentaires dans 10,6% des cas, les traumatismes cranio-faciaux et infections ORL dans 7,6% des cas et les infections pulmonaires dans 6% des cas. Ces portes d'entrée coïncident avec les différentes localisations de *Fusobacterium spp.* en tant que microbiote, c'est à dire au niveau digestif et buccodentaire.

Les dernières portes d'entrée sont plus aléatoires et moins intuitives, où sont retrouvées des infections cutanées, une infection cardiaque, une angiocholite, une infection opportuniste sous aplasie, une pseudo-grippe, une contamination par dispositif médical.

D. Issue de l'infection

L'issue de l'infection est majoritairement une **récupération** pour 48 patients (73,8%). Seize patients sont décédés (24,6%). Une patiente (1,55%) ne récupérait que ponctuellement de l'infection polybactérienne suite à l'antibiothérapie mais une récurrence est survenue à l'arrêt des antibiotiques. Une élimination de la porte d'entrée a dû être nécessaire par résection d'une lésion sténosante de l'intestin grêle.

Les décès surviennent dans des situations de soins palliatifs et de choc septique dans la semaine suivant les prélèvements, voire le mois suivant. L'âge moyen des personnes décédées est de 63 ans, avec un écart moyen de 11 ans. Sur les seize patients décédés, 50% avaient une consommation chronique éthanolique et 30% étaient traités pour un cancer (voir figure n°9).

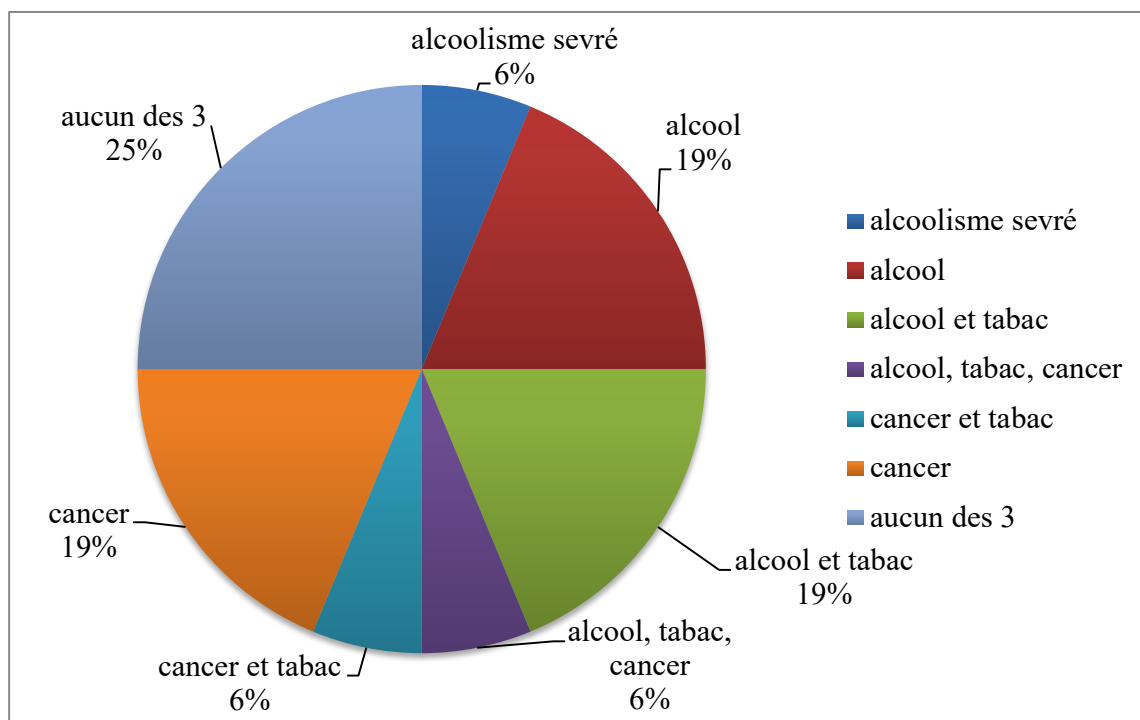


Figure 9 : Prévalence des comorbidités alcool, tabac et cancer chez les patients décédés

4) Discussion

Quel est plus précisément le profil des patients ayant une consommation chronique et/ou excessive d'alcool ? Dans quelles circonstances développent-ils une bactériémie ? Quels sont les facteurs qui permettent la translocation bactérienne ?

Le premier patient utilisé pour exemple est un homme de 39 ans. Il arrive aux urgences pour des **douleurs épigastriques** qui durent depuis quatre jours et pour lesquelles il s'automédique avec du paracétamol. Sa seule pathologie chronique est une consommation excessive d'alcool, évaluée à vingt bières par jour.

A l'examen clinique, le patient est stable sur le plan hémodynamique, apyrétique, ictérique mais ne présentant pas de signe d'encéphalopathie hépatique. L'abdomen est souple et indolore. Le reste de l'examen est sans particularité. Le bilan biologique initial retrouve une cytolyse hépatique qui s'aggrave au bilan suivant. Le patient est alors mis sous surveillance clinico-biologique avec un traitement par N-acétylcystéine, acide aminé qui stimule la production de glutathion en cas d'intoxication au paracétamol. Malgré la bonne évolution de la cytolyse, la bilirubine conjuguée reste élevée^c. Une ponction-biopsie hépatique est réalisée deux jours après l'entrée du patient. Cet examen consiste à prélever à l'aide d'une aiguille un fragment de foie afin de rechercher la cause et le stade de gravité d'une maladie du foie et pour décider du traitement à envisager ⁹⁶. Le résultat montre que le patient souffre d'une hépatite alcoolique aigue associée à l'hépatite au paracétamol. Pour contrer l'inflammation aiguë, il est traité par corticoïdes.

Parallèlement, une hémoculture montre qu'il présente une bactériémie à *Fusobacterium spp.*. Une échographie doppler met en valeur la perméabilité de trois veines sus-hépatiques. Ici, seul le mauvais état du foie est mis en valeur et la porte d'entrée de l'infection n'est pas recherchée. Cependant, vu les études portant sur la perméabilité intestinale des patients

^c La bilirubine provient de la dégradation de l'hémoglobine puis elle est conjuguée dans le foie. L'augmentation de la bilirubine conjuguée peut montrer un rétrécissement sur les voies biliaires, une maladie du foie ou une destruction anormalement importante des globules rouges.

développant des hépatites alcooliques (voir la partie II), l'origine du germe est probablement une translocation *via* la muqueuse intestinale.

Le deuxième exemple est celui d'une femme de 55 ans, hospitalisée pour la prise en charge d'une altération de l'état général depuis plusieurs semaines. Elle se plaint d'être pris de **paresthésie des membres inférieurs et supérieurs** depuis une semaine, ce qui entraîne une difficulté à la marche avec la survenue de trois chutes en soixante-douze heures. Le bilan met aussi en valeur la survenue de crampes musculaires dans un contexte de prise excessive d'alcool et de diminution de la prise alimentaire. La patiente est dans un état d'asthénie majeure. Le suivi médical est quasiment absent avec tout de même une prescription de prazépam à 10 mg.

L'examen clinique révèle un ralentissement psychomoteur et une cachexie^d qui sera corrigée par la reprise d'une alimentation correcte associée à une supplémentation orale hypercalorique. L'abdomen est météorisé avec une hépatomégalie ferme. La biologie confirme que la patiente est cirrhotique avec un bilan hépatique qui s'améliore au sevrage avec diminution de la cytolysé et du taux de gamma-GT (GGT)^e. Le bilan biologique met aussi en évidence des carences multiples : une hypokaliémie, une hypomagnésémie, une hypocalcémie, une hypophosphorémie ainsi qu'une carence en folates qui seront corrigées par complémentations intraveineuse. Des arguments sont en faveur d'une pancréatite chronique calcifiante et peuvent expliquer une malabsorption supplémentaire. La prise excessive d'alcool a participé à la survenue d'une anémie mixte^f, corrigée par transfusion, et une thrombopénie qui a régressé au sevrage en alcool.

Les divers examens microbiologiques ont mis en valeur une infection urinaire à *E. coli*, traitée par 7 jours de Rocéphine® intraveineuse, et une bactériémie à *F. nucleatum* nécessitant l'ajout de Flagyl® à poursuivre pendant 15 jours au total. La porte d'entrée retenue pour la bactériémie est un très mauvais état bucco-dentaire avec plusieurs foyers infectieux nécessitant une extraction dentaire. Ici, *F. nucleatum* provient donc d'une translocation à partir du

^d Affaiblissement profond de l'organisme (perte de poids, fatigue, atrophie musculaire, etc.) lié à une dénutrition très importante

^e Le dosage sanguin des GGT permet d'évaluer l'activité hépatique. Son taux sanguin s'élève à l'occasion de nombreuses maladies du foie, plus particulièrement l'alcoolisme chronique, les hépatites virales, la cirrhose, la cholestase (obstruction des voies biliaires). Il peut être élevé aussi lors de la prise de certains médicaments (barbituriques, antidiabétiques, pilule, médicaments contre la tension artérielle, contre l'acide urique, somnifères), d'obésité ou de pancréatite aiguë (inflammation du pancréas) ⁹⁶.

^f Carencielle et toxique (alcool) aggravée par un syndrome inflammatoire

microbiote bucco-dentaire grâce à l'inflammation gingivale. La patiente récupère bien de l'infection mais les deux points à suivre à la sortie de l'hospitalisation sont la consommation d'alcool et l'hygiène bucco-dentaire.

Le troisième patient est âgé de 25 ans. Il arrive en Réanimation Chirurgicale suite à un **accident de la voie publique** en scooter dans un contexte d'alcoolisation aiguë. Il n'a pas d'antécédents médicaux, ni de traitement habituel. Il consomme occasionnellement de l'alcool et du cannabis. Lors de l'accident, son casque a été éjecté et le patient présentait une épistaxis bilatérale, une plaie du scalp minime en occipital et un traumatisme au genou droit avec un hématome, une rupture du ligament croisé antérieur et du ligament latéral externe. Il lui est posé une attelle de Zimmer en attendant de voir si une prise en charge chirurgicale est nécessaire. Une tomodensitométrie est réalisée suite à une baisse de son score de Glasgow de 11 à 8, elle met en évidence un hématome extradural droit, des contusions cérébrales à gauche, un hémosinus sphénoïdal et ethmoïdal, une pneumencéphalie et des troubles ventilatoires pulmonaires. Le patient est intubé et reçoit une sédation relais par Hypnovel®/Sufentanyl®. Le score de Glasgow continu à descendre. La pression intracrânienne est rapidement normalisée et le jeune homme est mis sous forte sédation afin d'assurer une neuroprotection durant quelques jours. Huit jours après l'accident, la pression intracrânienne s'élève suite à une majoration de l'œdème péri-lésionnel avec effet de masse. Cette augmentation est contrôlée par une perfusion de Mannitol. Une craniectomie décompressive est effectuée le lendemain mais malgré cette intervention et un traitement médical maximal avec injection de thiopental à la seringue électrique, l'hypertension intracrânienne persiste et s'accroît. Une nouvelle tomodensitométrie élimine une cause neurochirurgicale (pas de nouveau saignement et hématome extradural initial stable) et retrouve un œdème cérébral majeur. L'évolution est défavorable aboutissant à un état de mort encéphalique trois jours plus tard.

Les dernières analyses sanguines mettent uniquement en évidence une bactériémie à *F. necrophorum*. Ce germe a tendance à être retrouvé chez une population de jeune adulte, tout comme notre patient. La porte d'entrée de l'infection est sûrement le traumatisme crânien qui a permis la translocation du germe à partir de la sphère bucco-dentaire vers la circulation sanguine. Ici, l'alcool n'agit pas en tant que toxique sur le long terme mais en tant qu'une des causes probables de l'accident.

Partie III – Aspect préventif en pharmacie d’officine

1) Suivre les patients alcoolodépendants

A. Les précautions

Chaque pharmacien a en tête un ou plusieurs patients qui devraient s'engager à stopper sa consommation d'alcool mais qui n'a pas (encore) réussi à suivre les conseils de son entourage. Effectivement, le pharmacien d'officine peut, par sa proximité, encourager ses patients à entrer dans un processus de sevrage. Mais pour ceux qui ne s'y sont pas encore engagés, certaines précautions s'imposent afin de limiter la toxicité éthanolique ou d'éviter de stimuler cette dépendance.

a. Les interactions avec l'alcool

I. Majoration de la dépression du système nerveux

Chez les patients qui n'ont pas (encore) entamer leur sevrage, les médicaments majorant la dépression du système nerveux central sont à éviter pour limiter notamment la survenue de chute (voir tableau n°5). Lors de la délivrance de ces molécules, mieux vaut insister (lourdement) sur l'importance de l'arrêt de la consommation d'alcool durant la prise du traitement.

Classe	Médicaments
Anticonvulsivants	Acide valproïque ou valproate de sodium, Valpromide, Benzodiazépines, Carbamazépine, Phénobarbital, Primidone
Antidépresseurs	Antidépresseurs imipraminiques ou sérotoninergiques ou IMAO Miansérine
Antihistaminiques H1	La plupart sauf la Cétirizine et la Loratadine

	Hydroxyzine, Kétotifène
Anxiolytiques	Benzodiazépines, Buspirone Captodiamine, Carbamates, Hydroxyzine
Hypnotiques	Benzodiazépines, Barbituriques, Zolpidem, Zopiclone Antihistaminiques H1 sédatifs
Morphiniques et opiacés	Analgésiques morphiniques, Antitussifs opiacés
Divers	Clonidine et apparentés, Neuroleptiques Myorelaxants (Baclofène, Benzodiazépines)

Tableau 5 : Médicaments déprimeurs du système nerveux central ⁹⁷

II. Effet antabuse

La consommation d'alcool avec certains traitements peut conduire à la survenue d'un effet antabuse (voir tableau n°6). Cet effet antabuse peut aussi survenir lors de la consommation de champignons mal cuits comme le Coprin noir d'encre (*Coprinus atramentaria*) ou le Bolet blafard (*Boletus luridus*).

Pour rappel, l'effet antabuse est dû à l'accumulation d'acétaldéhyde dans l'organisme. Cette accumulation entraîne une vasodilatation des vaisseaux conduisant notamment à des bouffées de chaleur, des céphalées, des sueurs, une hypotension artérielle, une tachycardie réactionnelle, des vertiges voire des malaises.

L'effet antabuse apparaît dans un délai de dix minutes à une heure après l'ingestion d'alcool et les symptômes régressent spontanément dans un délai de trente minutes à plusieurs heures après arrêt de la consommation d'alcool.

Classe	Médicaments
--------	-------------

Anti-infectieux	Céfamandole, Ceftriaxone, Griséofulvine, Métronidazole, Ornidazole, Secnidazole, Tinidazole
Anti-diabétiques	Glibenclazide, Gliclazide, Glipizide
Médicaments du sevrage alcoolique	Disulfirame
Divers	Nilutamide, Procarbazine, Sulfirame, Tacrolimus topique

Tableau 6 : Traitements induisant un effet antabuse ⁹⁷

III. Majoration de la toxicité hépatique

Enfin, la majoration de la toxicité hépatique peut être évitée notamment lors de la délivrance d'analgésiques ou de produits phytothérapeutiques (voir tableau n°7).

Classe	Médicaments
Anesthésiques halogénés	Desflurane, Enflurane, Halothane, Isoflurane, Méthoxyflurane, Sévoflurane
Analgésiques et anti-inflammatoires	Celecoxib, Indométacine, Méloxicam, Paracétamol (surdosage), Sulindac
Antirétroviraux	Amprénavir, Didanosine, Indinavir, Lamivudine, Nelfinavir, Névirapine, Ritonavir, Saquinavir, Stavudine, Zidovudine
Autres anti-infectieux	Acide clavulanique, Cyclines, Griséofulvine, Intetrux, Isoniazide, Itraconazole, Linézolide, Macrolides, Nitrofurantoïne, Pyrazinamide, Rifampicine, Rifamycine, Sulfamides, Terbinafine
Médicaments utilisés en cardiologie	Amiodarone, IEC, Méthyldopa, Propafénone, Sartans, Ticlopidine

Médicaments utilisés en neurologie et en psychiatrie	Acide valproïque, Antidépresseurs imipraminiques, Barbituriques, Carbamazépine, Dantrolène, Disulfirame, Entacapone, Gabapentine, Iproniazide, Lamotrigine, Paroxétine, Phénothiazines, Phénytoïne, Prégabaline, Riluzole, Sertraline, Sulpiride, Topiramate
Médicaments utilisés dans les troubles métaboliques	Acarbose, Fibrates, Orlistat, Répaglinide, Statines, Sulfamides hypoglycémiants
Médicaments divers	Allopurinol, Anti-androgènes, Antihistaminiques H1 et H2, Azathioprine, Bosentan, Ciclosporine, Gemcitabine, Leflunomide, Mercaptopurine, Méthotrexate, Oestrogènes, Progestatifs, Ranitidine, Rétinoïdes, Tamoxifène, Vitamine A en cas de surdosage chronique
Excipients	Crémophor, Phosphate monosodique et disodique, Polysorbate, Propylène glycol, Saccharinate de sodium
Produits de phytothérapie	Chélidoine, Germandrée, Kava, Sèneçon, Valériane

Tableau 7 : Traitements impliqués dans les hépatites iatrogènes ⁹⁷

b. Éviction des médicaments et dispositifs contenant de l'alcool

Il est à garder à l'esprit que l'alcool sous toute forme que ce soit est à éviter pour les patients en sevrage alcoolique et ceux qui sont devenus abstinents. Or, de nombreuses spécialités en contiennent telles que les bains de bouche et les sirops. Concernant les bains de bouche, préférez une spécialité sans alcool tel qu'*Eludril N*®, *Listerine Total Care Zero*®, *Meridol*®, *Paroex*®, *Signal Expert*®. Les formes sirop alcooliques sont à remplacer par des formes comprimés, gélules ou sachets dans la mesure du possible en conseillant par exemple de l'acétylcystéine en sachet plutôt qu'en sirop lors de toux grasse. Pour les toux sèches, le sirop *Hélicidine*® ne contient pas d'éthanol, tout comme le *Prospan*® pour ne citer que ces exemples.

c. Les contacts utiles pour aider au sevrage

Si l'officine est un lieu d'échange privilégié avec un professionnel de santé, il n'est pas le plus approprié pour réaliser un sevrage complet. Il est important de rediriger les patients vers des structures adaptées, où ils pourront être suivis et écoutés. Toutes les adresses utiles sont accessibles sur le site <http://www.alcool-info-service.fr/>.

Les adresses répertoriées regroupent les lieux d'accueil et d'écoute pour les jeunes, les associations d'aide aux patients telles que l'A.N.P. A. A (association de prévention en alcoologie et en addictologie), les services hospitaliers spécialisés en addictologie ainsi que les structures spécialisées telles que les CSAPA (centre de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie).

B. Les traitements adjuvants au sevrage

a. Phytothérapie

Plusieurs plantes ont montré une efficacité variable dans le traitement de la dépendance à l'alcool. L'utilisation de ces plantes peut être l'objet d'une demande d'un patient et sont assez méconnues. On peut classer les plantes selon deux types d'effets : les plantes aux effets curatifs et les plantes adjuvantes ou aux effets préventifs. Dans les plantes aux effets curatifs, la plus citée dans la littérature est la racine de Kudzu (*Pueraria lobata*). Elle est utilisée dans la médecine traditionnelle chinoise en infusion "de sobriété". Elle contient des isoflavones tels que la puerarine, la daidzeine et la daidzine. La daidzine est un inhibiteur puissant, sélectif et réversible de l'aldéhyde déshydrogénase, c'est-à-dire qu'elle entraîne un effet antabuse. En outre, des études sur l'expression du gène du récepteur du système nerveux central ont montré que l'extrait de Kudzu agit éventuellement en tant qu'antagoniste du système opioïde. Bien que largement évoqué dans la littérature, les spécialités à base de Kudzu restent peu nombreuses. L'Ibogaïne (*Tabernanthe iboga*) permettrait une réduction faible de la consommation d'éthanol. Son action est dû à son métabolite libéré après passage hépatique : la noribogaïne. Ce dernier aurait une action sur les systèmes dopaminergiques et sérotoninergiques. Cependant la prise de hautes doses d'ibogaïne est neurotoxique, induisant des hallucinations pouvant conduire au suicide, d'où son inscription sur la liste des stupéfiants ⁹⁸. Le raisinier de Chine (*Hovenia dulcis*) est utilisée pour protéger le foie des lésions. Il pourrait soulager l'intoxication alcoolique efficacement en diminuant rapidement la concentration hépatique et sanguine d'acétaldéhyde.

Les autres plantes utilisées dans le traitement de la dépendance à l'alcool peuvent être classées comme adjuvant ou ayant un effet préventif à la consommation d'éthanol. On peut citer l'extrait de Ginseng rouge (*Panax ginseng*) ainsi que l'extrait de Sauge rouge (*Salvia miltiorrhiza*) qui diminuent l'absorption intestinale d'éthanol. Le Millepertuis (*Hypericum perforatum*) apporte un effet euphorisant et antidépresseur pouvant aider à pallier l'effet de manque lors du sevrage.⁹⁹⁻¹⁰¹

b. Homéopathie

Une solution homéopathique peut accompagner le traitement de sevrage des patients. Il est possible d'utiliser les quinze premiers jours suivant l'arrêt de la consommation alcoolique les souches citées dans le tableau n°8 en fonction des besoins du patient. Cette première phase de sevrage est une solution adjuvante du traitement préventif du *delirium tremens*. Les doses préconisées sont de cinq granules toutes les heures, si besoin. Une deuxième phase de sevrage est entamée une fois les quinze premiers jours écoulés et doit être pris pendant six mois. Les souches à utiliser en fonction des besoins du patient sont citées dans le tableau n°9 et sont à prendre à hauteur de cinq granules trois fois par jour¹⁰².

Souche homéopathique	Utilisation
<i>Lachesis mutus 15 CH</i>	Lutte contre l'envie de consommer de l'alcool et présentent des symptômes de type troubles digestifs, agitation, paranoïa.
<i>Nux vomica 9 CH</i>	Prend en charge les symptômes de type colère, hyperexcitation, irritabilité, hyperesthésie, spasmes.
<i>Natrum muriaticum 15 CH</i>	A un effet antidépresseur, chez un patient présentant une alternance d'hyperémotivité et de dépression.
<i>Opium 15 CH</i>	Prend en charge les symptômes du <i>delirium tremens</i> ou de l'encéphalopathie alcoolique (personne absente qui ne parvient pas à dormir, surexcitation des sens).
<i>Arsenicum album 15 CH</i>	Lutte contre les perturbations hépatiques et cutanées telles que des furonculoses, des abcès ou des œdèmes palpébraux.

Tableau 8 : Souches homéopathiques utilisables lors de la première phase de sevrage alcoolique

Souche homéopathique	Utilisation
<i>Phosphorus</i> 15 CH	En cas d'éthylisme associé à des troubles hépatiques.
<i>Staphysagria</i> 15 CH	En symptômes psychiques tels qu'une colère refoulée, une susceptibilité ou une excitation associée de tics du visage.
<i>Stramonium</i> 30 CH	En cas d'hallucinations, d'insomnie, d'excitation extrême.
<i>Lachesis mutus</i> 30 CH	En cas de troubles comportementaux telle qu'une colère non refoulée, une paranoïa.

Tableau 9 : Souches homéopathiques utilisables lors de la deuxième phase de sevrage alcoolique

c. Probiotiques

Les probiotiques sont des micro-organismes viables pouvant apporter un bienfait pour la santé de leur hôte. Leur administration a été démontré comme efficace pour réduire l'endotoxémie et pour améliorer la fonction hépatique, en traitement adjuvant de la maladie hépatique alcoolique. Les probiotiques qui ont déjà été testées dans des études cliniques sont *Bifidobacterium bifidum* associée à *Lactobacillus plantarum*¹⁰³ ainsi que *Lactobacillus subtilis* associée à *Streptococcus faecium*¹⁰⁴. Chez la souris, *Lactobacillus rhamnosus* et *Lactobacillus acidophilus* ont été administré pendant quatres semaines chez des souris ayant une maladie hépatique alcoolique et ont induit une baisse de l'expression des TLR4, qui est à l'origine de la signalisation inflammation au niveau hépatique^{105,106}. L'association *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus helveticus* et *Bifidobacterium* a été testé sur des rats et induit une diminution de l'endotoxémie¹⁰⁷. Une étude a mis en évidence que *Lactobacillus reuteri* peut produire *in vitro* des facteurs antimicrobiens et anti-inflammatoires¹⁰⁸.

2) Éviter l'infection à *Fusobacterium* spp.

A. Les bases de l'hygiène dentaire ¹⁰⁹⁻¹¹¹

Les espèces appartenant au genre *Fusobacterium* sont communément retrouvées lors de pathologies parodontales et leur prédominance dans la zone buccale peut dénoter quelques manquements au niveau de l'hygiène bucco-dentaire. Pour éviter la prolifération bactérienne, le but est de maintenir une bonne hygiène dentaire par un brossage efficace et de lutter contre la plaque dentaire. Les facteurs de risque d'affections bucco-dentaires, que sont la mauvaise alimentation, le tabagisme et l'usage nocif de l'alcool, peuvent aussi être limités.

a. Les dispositifs

Pour un brossage non agressif, il est recommandé d'utiliser une brosse à dent à poils souples deux fois par jour. La brosse à dent doit être changée tous les trois ou quatre mois. Des brosses à dent à poils extra-souples peuvent être utilisées en cas de pathologie parodontale.

L'utilisation du fil dentaire est recommandée une fois par jour dès lors que deux dents se touchent, afin d'éliminer la plaque dentaire entre les dents avant que le tartre ne se forment. Le moment idéal est le soir après le brossage. Le porte fil dentaire permet de mieux guider le passage du fil, notamment chez les plus jeunes patients. Cette recommandation est actuellement peu appliquée car « 53% des français n'utilisent jamais de fil dentaire et 17,2% de ceux qui n'utilisent jamais de fil, saignent des gencives » en 2017¹¹².

Si l'espace interdentaires est plus large, il est possible d'utiliser des brossettes interdentaires.

Les bâtonnets interdentaires peuvent aussi être utilisés en dépannage mais ne sont pas recommandés pour une utilisation quotidienne.

b. Les dentifrices

Le dentifrice doit contenir du fluor pour permettre la reminéralisation de l'émail dentaire, par fixation du fluor au calcium. Parmi les dentifrices destinés à la santé des gencives, les molécules utilisés pour lutter contre la plaque dentaire peuvent être des alcalinisants comme le bicarbonate de sodium ou des antiseptiques comme le chlorure de cétylpyridium, la chlorhexidine ou l'hexétidine. Des anti-inflammatoires non stéroïdiens comme l'énoxolone

peuvent être associés. Le goût et la texture doivent être adaptés aux préférences du patient pour favoriser l'observance.

c. Les bains de bouche

Les bains de bouches permettent de contrôler la flore bucco-dentaire de façon simple. A effectuer après chaque brossage, leur utilisation est recommandée pendant une dizaine de jours au maximum pour les bains de bouche contenant de l'alcool ou de la chlorhexidine. Il existe des bains de bouche à utiliser au long terme contenant des huiles essentielles fortement diluées ou ne contenant pas d'antiseptique et n'ont donc que très peu d'effet sur la flore bucco-dentaire.

B. Intérêt des probiotiques

La prolifération de *Fusobacterium spp.* est aussi mis en cause dans la survenue du cancer du côlon, au même titre que la prolifération d'*E. coli* et de *B. fragilis*. Ces proliférations entraînent une dysbiose qui peut être contrée par des probiotiques. Les bactéries les plus étudiées sont les bactéries lactiques dont *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactococcus*, *Bifidobacterium* et *Leuconostoc*. Ces bactéries ont un effet antioxydant et peuvent induire l'apoptose au niveau de cellules cancéreuses. La plupart des probiotiques actuellement sur le marché (voir tableau n°10) peuvent donc aider à rétablir l'équilibre au niveau du microbiote intestinal ¹¹³.

Spécialité	Souches
Lactibiane	<i>Lactobacillus helveticus</i> (= <i>L. acidophilus</i>), <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Lactococcus lactis</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> (Lactibiane référence ®) ; <i>B. lactis</i> , <i>Lb. acidophilus</i> , <i>Lb. plantarum</i> , <i>Lb. salivarius</i> , <i>B. lactis</i> (Lactibiane tolérance ®) ; <i>Lb. acidophilus</i> , <i>Lb. casei</i> , <i>Lb. plantarum</i> (Lactibiane Voyage

	®) ; <i>B. lactis</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>B. lactis</i> , <i>B. breve</i> , <i>Lb. acidophilus</i> , <i>Lb. rhamnosus</i> , <i>Lb. gasseri</i> , <i>Lb. acidophilus</i> (Lactichoc ®)
ArkoBiotics Supraflor ®	<i>B. longum</i> , <i>Lb. rhamnosus</i> , <i>Lb. helveticus</i> , <i>Lactococcus lactis ssp. lactis</i> , <i>B. animalis ssp. lactis</i> et <i>Lb. acidophilus</i>
Ergyphylus	<i>Lb. plantarum</i> , <i>Lb. rhamnosus</i> GG, <i>Lb. acidophilus</i> , <i>B. longum</i> et <i>B. bifidum</i> (pour le Ergyphylus confort ®), <i>Lb. paracasei</i> (pour le Ergyphylus Plus ®)
Kijimea ®	<i>B. bifidum</i>
Probiopur ® (symbiotique)	<i>Lb. acidophilus</i> , <i>Lb. plantarum</i> , <i>Lb. rhamnosus</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. lactis</i> , <i>B. longum</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , Fibres prébiotiques
Symbyosis alflorex ®	<i>B. infantis</i>

Tableau 10 : Principaux probiotiques et symbiotiques à souches bactériennes sur le marché en 2018 ¹¹⁴

Conclusion

Le genre *Fusobacterium* est à l'origine de peu d'infections mais ces infections mettent en évidence un état de dysbiose du microbiote et d'inflammation des muqueuses permettant au germe d'effectuer une translocation notamment au niveau sanguin, voir vers divers organes en vue de former des abcès. Une fois pris en charge, le germe est vite maîtrisé avec peu de résistances aux antibiotiques pour le moment. Cependant, sur le long terme la prédominance intestinale de ce germe est connue pour participer au développement de cancer du côlon et sa prédominance bucco-dentaire indique une défaillance de l'hygiène buccodentaire. Dans ces deux situations, des solutions de prévention peuvent être proposées en officine. Pour viser une population plus particulière, les études montrent que la consommation d'alcool a une influence sur l'état des deux types de microbiote (voir la partie II) et favorise un développement des *Fusobacteria sp.*. La recherche sur la prise de probiotiques chez cette population est en pleine expansion et pourrait aboutir à des associations pouvant contrer la dysbiose mais aussi pouvant influencer le niveau de dépendance. Concernant l'hygiène bucco-dentaire, « un Français sur deux (51%) n'est pas allé chez le dentiste en 2017 (52% des femmes et 51% des hommes) et 42% des français attendent de ressentir une douleur avant de prendre rendez-vous » ¹¹² sans parler des zones où les délais pour obtenir un rendez-vous découragent les patients. Qu'en est-il des patients alcoolodépendants ? Sont-ils plus suivis ? Sont-ils repérés comme une population à risque de développer des infections buccodentaires à l'officine ? Et dans cette optique, leur proposons-nous systématiquement des solutions complètes en vue d'éviter ces infections ? Si l'hygiène buccodentaire est un suivi parmi bien d'autres chez le patient alcoolodépendant, sa dégradation peut être à l'origine de pathologie plus grave et elle ne doit pas être oubliée.

Bibliographie :

1. Paille F & Reynaud M. *L'alcool, une des toutes premières causes d'hospitalisation en France*. (2015).
2. Burcelin, R., Zitvogel, L., Fond, G. & Sokol, H. Microbiote intestinal (flore intestinale). *Inserm* (2016). Available at: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/microbiote-intestinal-flore-intestinale>. (Accessed: 29th April 2018)
3. MARTEL, J. *et al.* MICROBIOME ET SANTÉ; (2018).
4. Sender, R., Fuchs, S. & Milo, R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol.* **14**, (2016).
5. Kaoutari, A. E., Armougom, F., Raoult, D. & Henrissat, B. Le microbiote intestinal et la digestion des polysaccharides. *médecine/sciences* **30**, 259–265 (2014).
6. Chardin, H., Barsotti, O. & Bonnaure-Mallet, M. Les biofilms buccaux. in *Microbiologie en odonto-stomatologie* (Maloine, 2006).
7. Wade, W. G. The oral microbiome in health and disease. *Pharmacol. Res.* **69**, 137–143 (2013).
8. Welch, J. L. M., Rossetti, B. J., Rieken, C. W., Dewhirst, F. E. & Borisy, G. G. Biogeography of a human oral microbiome at the micron scale. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **113**, E791–E800 (2016).
9. Hauptmann, M. & Schaible, U. E. Linking microbiota and respiratory disease. *FEBS Lett.* **590**, 3721–3738 (2016).
10. Hay, P. Bacterial vaginosis. *Medicine (Baltimore)* **38**, 281–285 (2010).
11. Fierer, N., Hamady, M., Lauber, C. L. & Knight, R. The influence of sex, handedness, and washing on the diversity of hand surface bacteria. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **105**, 17994–17999 (2008).
12. Edouard Nagera, S., Haddad, V., Calcagno, F. & Colson, P. *Infectiologie: conforme au programme du CNCI*. (Vernazobres-Gregory, 2011).
13. Collège des universitaires en hépato-gastro-entérologie, Beaugerie, L. & Sokol, H. Chapitre 13: Microbiote et immunité intestinale. in *Les fondamentaux de la pathologie*

digestive: enseignement intégré, appareil digestif (Elsevier Masson, 2014).

14. Caulin, C., Roguet, I. & Vidal SA. Diarrhée aiguë de l'adulte. in *Vidal Recos: recommandations en pratique 2016 : 185 stratégies thérapeutiques* (Vidal, 2015).
15. Plovier, H. & Cani, P. D. Akkermansia muciniphila, une bactérie pour lutter contre le syndrome métabolique - Optimisation des effets bénéfiques et évaluation de la sûreté chez l'homme. *médecine/sciences* **33**, 373–375 (2017).
16. Universalis. MICROBIOME HUMAIN. (2018).
17. Furness, J. B., Callaghan, B. P., Rivera, L. R. & Cho, H.-J. The enteric nervous system and gastrointestinal innervation: integrated local and central control. *Adv. Exp. Med. Biol.* **817**, 39–71 (2014).
18. Cenac, N. & Oswald, E. Une bactérie probiotique produit un puissant antidouleur. *Salle de presse | Inserm* (2017). Available at: <https://presse.inserm.fr/une-bacterie-probiotique-produit-un-puissant-antidouleur/29912/>. (Accessed: 29th April 2018)
19. Pérez-Berezo, T. *et al.* Identification of an analgesic lipopeptide produced by the probiotic Escherichia coli strain Nissle 1917. *Nat. Commun.* **8**, 1314 (2017).
20. Chardin, H., Barsotti, O. & Bonnaure-Mallet, M. Fusobacterium. in *Microbiologie en odonto-stomatologie* 44–48 (Maloine, 2006).
21. Grosjean, J. *Bactériologie et virologie pratique*. (De Boeck, 2011).
22. Jean-Pierre, H., Dubreuil, L. & Marchandin, H. Bactéries anaérobies à Gram négatif. (2015).
23. Carbonnelle, É. & Nassif, X. Utilisation en routine du MALDI-TOF-MS pour l'identification des pathogènes en microbiologie médicale. *médecine/sciences* **27**, 882–888 (2011).
24. Patel, M. 16S rDNA PCR in diagnosis of Lemierre's syndrome. *Lancet Infect. Dis.* **13**, 197 (2013).
25. Raisch, J. *et al.* Certaines bactéries de la flore commensale exacerberaient-elles la carcinogénèse colorectale ? *médecine/sciences* **32**, 175–182 (2016).
26. Nagaraja, T. G., Narayanan, S. K., Stewart, G. C. & Chengappa, M. M. Fusobacterium

- necrophorum infections in animals: Pathogenesis and pathogenic mechanisms. *Anaerobe* **11**, 239–246 (2005).
27. Vander Haar, E. L., So, J., Gyamfi-Bannerman, C. & Han, Y. W. *Fusobacterium nucleatum* and adverse pregnancy outcomes: Epidemiological and mechanistic evidence. *Anaerobe* **50**, 55–59 (2018).
 28. CASFM/EUCAST. in 26 (Société Française de Microbiologie, 2018).
 29. Société Française de Parodontologie et d'implantologie orale. Parodontite. (2018). Available at: <https://www.sfpio.com/espace-grand-public/informations-patients/55-parodontite.html>. (Accessed: 29th April 2018)
 30. Lakouichmi, M. *et al.* Les cellulites cervico-faciales graves, facteurs et critères de gravité. *Pan Afr. Med. J.* **18**, (2014).
 31. Blancal, J.-P. *et al.* Prise en charge des cellulites cervicofaciales en réanimation. *Réanimation* **19**, 297–303 (2010).
 32. Lichosik, C. Le syndrome de Lemierre : à propos de cinq cas du CHU de Nancy et revue de la littérature. Thèse soutenue à la Faculté de médecine de Nancy. 2010. (Faculté de médecine, 2010).
 33. Mesrar, H. *et al.* Syndrome de Lemierre : diagnostic, exploration, traitement. *Rev. Médecine Interne* **39**, 339–345 (2018).
 34. Leclercq, L. Cas de comptoir Angines. *La Revue Pharma* 58 (2017).
 35. Pilly, E., Épaulard, O., Le Berre, R., Tattevin, P. & Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (France). *ECN.Pilly: maladies infectieuses et tropicales : préparation ECN, tous les items d'infectiologie.* (2017).
 36. Arane, K. & Goldman, R. D. Les infections à *Fusobacterium* chez l'enfant. *Can. Fam. Physician* **62**, e586–e588 (2016).
 37. Terhes, G., Piukovics, K., Urbán, E. & Nagy, E. Four cases of bacteraemia caused by *Fusobacterium nucleatum* in febrile, neutropenic patients. *J. Med. Microbiol.* **60**, 1046–1049 (2011).
 38. Afra, K., Laupland, K., Leal, J., Lloyd, T. & Gregson, D. Incidence, risk factors, and outcomes of *Fusobacterium* species bacteremia. *BMC Infect. Dis.* **13**, (2013).

39. Epaulard, O., Brion, J.-P., Croizé, J., Colombe, B. & Stahl, J.-P. CL5-03 Bactériémie à *Fusobacterium*: À propos de 22 cas. *Médecine Mal. Infect.* **34**, S81 (2004).
40. Lemierre, A. ON CERTAIN SEPTICÆMIAS DUE TO ANAEROBIC ORGANISMS. *The Lancet* **227**, 701–703 (1936).
41. Righini, C. A. *et al.* [Lemierre's syndrome: literature review]. *Ann. Oto-Laryngol. Chir. Cervico Faciale Bull. Soc. Oto-Laryngol. Hopitaux Paris* **123**, 179–188 (2006).
42. Ramirez, S. *et al.* Increased diagnosis of Lemierre syndrome and other *Fusobacterium necrophorum* infections at a Children's Hospital. *Pediatrics* **112**, e380 (2003).
43. Riordan, T. & Wilson, M. Lemierre's syndrome: more than a historical curiosa. *Postgrad. Med. J.* **80**, 328–334 (2004).
44. Bank, S. *et al.* *Fusobacterium necrophorum* findings in Denmark from 2010 to 2014 using data from the Danish microbiology database. *APMIS Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand.* **124**, 1087–1092 (2016).
45. Hagelskjaer, L. H., Prag, J., Malczynski, J. & Kristensen, J. H. Incidence and clinical epidemiology of necrobacillosis, including Lemierre's syndrome, in Denmark 1990-1995. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol.* **17**, 561–565 (1998).
46. Perrin, M. A. *et al.* ORL - Syndrome de Lemierre : apport de l'imagerie. *Datareviews0221036300881-C165* (2008).
47. Moore, C., Addison, D., Wilson, J. M. & Zeluff, B. First case of *Fusobacterium necrophorum* endocarditis to have presented after the 2nd decade of life. *Tex. Heart Inst. J.* **40**, 449–452 (2013).
48. Handler, M. Z., Miriovsky, B., Gendelman, H. E. & Sandkovsky, U. *Fusobacterium necrophorum* causing infective endocarditis and liver and splenic abscesses. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo* **53**, 169–172 (2011).
49. Offenbacher, S. *et al.* Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J. Periodontol.* **67**, 1103–1113 (1996).
50. Teshome, A. & Yitayeh, A. Relationship between periodontal disease and preterm low birth weight: systematic review. *Pan Afr. Med. J.* **24**, 215 (2016).
51. Xiong, X., Buekens, P., Fraser, W. D., Beck, J. & Offenbacher, S. Periodontal disease

- and adverse pregnancy outcomes: a systematic review. *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* **113**, 135–143 (2006).
52. Corbella, S. *et al.* Adverse pregnancy outcomes and periodontitis: A systematic review and meta-analysis exploring potential association. *Quintessence Int. Berl. Ger. 1985* **47**, 193–204 (2016).
 53. Ide, M. & Papapanou, P. N. Epidemiology of association between maternal periodontal disease and adverse pregnancy outcomes--systematic review. *J. Periodontol.* **84**, S181-194 (2013).
 54. Chagneau-Derrode, C. & Silvain, C. Abscès bactériens du foie. */data/revues/03998320/00280005/470/* (2008).
 55. Jayasimhan, D., Wu, L. & Huggan, P. Fusobacterial liver abscess: a case report and review of the literature. *BMC Infect. Dis.* **17**, 440 (2017).
 56. Shay, K. Infectious complications of dental and periodontal diseases in the elderly population. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **34**, 1215–1223 (2002).
 57. Le Moal, G. *et al.* Characteristics of brain abscess with isolation of anaerobic bacteria. *Scand. J. Infect. Dis.* **35**, 318–321 (2003).
 58. Huggan, P. J. & Murdoch, D. R. Fusobacterial infections: clinical spectrum and incidence of invasive disease. *J. Infect.* **57**, 283–289 (2008).
 59. Keller, P. M., Rampini, S. K. & Bloemberg, G. V. Detection of a mixed infection in a culture-negative brain abscess by broad-spectrum bacterial 16S rRNA gene PCR. *J. Clin. Microbiol.* **48**, 2250–2252 (2010).
 60. Moazzam, A. A., Rajagopal, S. M., Sedghizadeh, P. P., Zada, G. & Habibian, M. Intracranial bacterial infections of oral origin. *J. Clin. Neurosci.* **22**, 800–806 (2015).
 61. Kai, A., Cooke, F., Antoun, N., Siddharthan, C. & Sule, O. A rare presentation of ventriculitis and brain abscess caused by *Fusobacterium nucleatum*. *J. Med. Microbiol.* **57**, 668–671 (2008).
 62. Hischebeth, G. T. *et al.* Rapid brain death caused by a cerebellar abscess with *Fusobacterium nucleatum* in a young man with drug abuse: a case report. *BMC Res. Notes* **7**, 353 (2014).

63. Alvis Miranda, H., Castellar-Leones, S. M., Elzain, M. A. & Moscote-Salazar, L. R. Brain abscess: Current management. *J. Neurosci. Rural Pract.* **4**, S67–S81 (2013).
64. Olivier, J. B., Al-Hourani, K. & Bolland, B. Lemierre's syndrome; a rare cause of septic arthritis. *BMJ Case Rep.* **2017**, (2017).
65. Ray, K. Colorectal cancer: *Fusobacterium nucleatum* found in colon cancer tissue--could an infection cause colorectal cancer? *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **8**, 662 (2011).
66. Gholizadeh, P., Eslami, H. & Kafil, H. S. Carcinogenesis mechanisms of *Fusobacterium nucleatum*. *Biomed. Pharmacother. Biomedecine Pharmacother.* **89**, 918–925 (2017).
67. Vinogradov, E., St Michael, F., Homma, K., Sharma, A. & Cox, A. D. Structure of the LPS O-chain from *Fusobacterium nucleatum* strain 10953, containing sialic acid. *Carbohydr. Res.* **440–441**, 38–42 (2017).
68. Gholizadeh, P. *et al.* Role of oral microbiome on oral cancers, a review. *Biomed. Pharmacother. Biomedecine Pharmacother.* **84**, 552–558 (2016).
69. Mitsuhashi, K. *et al.* Association of *Fusobacterium* species in pancreatic cancer tissues with molecular features and prognosis. *Oncotarget* **6**, 7209–7220 (2015).
70. Abraham, E. New Definitions for Sepsis and Septic Shock: Continuing Evolution but With Much Still to Be Done. *JAMA* **315**, 757 (2016).
71. Esposito, S., De Simone, G., Boccia, G., De Caro, F. & Pagliano, P. Sepsis and septic shock: New definitions, new diagnostic and therapeutic approaches. *J. Glob. Antimicrob. Resist.* **10**, 204–212 (2017).
72. Carpentier, J.-P., Pouliquen, G. & Pétrognani, R. Choc septique. *EM-Consulte* (2001). Available at: <http://www.em-consulte.com/article/11755/choc-septique>. (Accessed: 8th May 2018)
73. Goullé, J.-P. & Guerbet, M. Éthanol : pharmacocinétique, métabolisme et méthodes analytiques. *Ann. Pharm. Fr.* **73**, 313–322 (2015).
74. Addictions – Tableaux de l'Économie Française | Insee. (2012). Available at: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1288354?sommaire=1288404&q=Addiction+2012>. (Accessed: 17th July 2018)

75. Tabac - Alcool - Toxicomanie – Tableaux de l'Économie Française | Insee. (2010). Available at: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1373390?sommaire=1373438&q=tabac+alcool+2010>. (Accessed: 17th July 2018)
76. Lévy, P. & Ruszniewski, P. Histoire naturelle de la pancréatite chronique alcoolique. *Httpwwwem-Premiumcomdatatraitesfo07-46445* (2007).
77. Kirpich, I. A. *et al.* Ethanol and dietary unsaturated fat (corn oil/linoleic acid enriched) cause intestinal inflammation and impaired intestinal barrier defense in mice chronically fed alcohol. *Alcohol* **47**, 257–264 (2013).
78. Hartmann, P. *et al.* Deficiency of intestinal mucin-2 ameliorates experimental alcoholic liver disease in mice. *Hepatol. Baltim. Md* **58**, 108–119 (2013).
79. Yan, A. W. *et al.* Enteric dysbiosis associated with a mouse model of alcoholic liver disease. *Hepatology* **53**, 96–105 (2011).
80. Mir, H. *et al.* Occludin deficiency promotes ethanol-induced disruption of colonic epithelial junctions, gut barrier dysfunction and liver damage in mice. *Biochim. Biophys. Acta BBA - Gen. Subj.* **1860**, 765–774 (2016).
81. Zhong, W., McClain, C. J., Cave, M., Kang, Y. J. & Zhou, Z. The role of zinc deficiency in alcohol-induced intestinal barrier dysfunction. *Am. J. Physiol. - Gastrointest. Liver Physiol.* **298**, G625–G633 (2010).
82. Zhou, Z. & Zhong, W. Targeting the gut barrier for the treatment of alcoholic liver disease. *Liver Res.* **1**, 197–207 (2017).
83. Leclercq, S. *et al.* Intestinal permeability, gut-bacterial dysbiosis, and behavioral markers of alcohol-dependence severity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **111**, E4485–E4493 (2014).
84. Ferrier, L. *et al.* Impairment of the Intestinal Barrier by Ethanol Involves Enteric Microflora and Mast Cell Activation in Rodents. *Am. J. Pathol.* **168**, 1148–1154 (2006).
85. Bala, S., Marcos, M., Gattu, A., Catalano, D. & Szabo, G. Acute binge drinking increases serum endotoxin and bacterial DNA levels in healthy individuals. *PloS One* **9**, e96864 (2014).

86. López, M. C. Chronic alcohol consumption regulates the expression of poly immunoglobulin receptor (pIgR) and secretory IgA in the gut. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **333**, 84–91 (2017).
87. Amaral, C. da S. F., da Silva-Boghossian, C. M., Leão, A. T. T. & Colombo, A. P. V. Evaluation of the subgingival microbiota of alcoholic and non-alcoholic individuals. *J. Dent.* **39**, 729–738 (2011).
88. Hartmann, P., Seebauer, C. T. & Schnabl, B. Alcoholic liver disease: The gut microbiome and liver crosstalk. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* **39**, 763–775 (2015).
89. Sung, H., Kim, S. W., Hong, M. & Suk, K. T. Microbiota-based treatments in alcoholic liver disease. *World J. Gastroenterol.* **22**, 6673–6682 (2016).
90. Keshavarzian, A. *et al.* Evidence that chronic alcohol exposure promotes intestinal oxidative stress, intestinal hyperpermeability and endotoxemia prior to development of alcoholic steatohepatitis in rats. *J. Hepatol.* **50**, 538–547 (2009).
91. Bajaj, J. S. *et al.* Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications. *J. Hepatol.* **60**, 940–947 (2014).
92. Leclercq, S., De Saeger, C., Delzenne, N., de Timary, P. & Stärkel, P. Role of inflammatory pathways, blood mononuclear cells, and gut-derived bacterial products in alcohol dependence. *Biol. Psychiatry* **76**, 725–733 (2014).
93. La susceptibilité individuelle à la toxicité hépatique de l'alcool dépend du microbiote intestinal. *Salle de presse | Inserm* (2015). Available at: <https://presse.inserm.fr/la-susceptibilite-individuelle-a-la-toxicite-hepatique-de-lalcool-depend-du-microbiote-intestinal/21753/>. (Accessed: 18th October 2018)
94. Llopis, M. *et al.* Intestinal microbiota contributes to individual susceptibility to alcoholic liver disease. *Gut* **65**, 830–839 (2016).
95. Ciocan, D. *et al.* Characterization of intestinal microbiota in alcoholic patients with and without alcoholic hepatitis or chronic alcoholic pancreatitis. *Sci. Rep.* **8**, (2018).
96. Roche, B. Les Dosages sanguins liés aux maladies hépatiques. *Centre Hépato-Biliaire Paul Brousse* (2014). Available at: <http://www.centre-hepato-biliaire.org/soin-traitement/examens/dosage-sanguin.html>. (Accessed: 9th September 2018)

97. Vital Durand, D., Le Jeune, C. & Dorosz, P. *Guide pratique des médicaments*, 2018. (2018).
98. Classement comme stupéfiant de l'Iboga - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Available at: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-presse/Classement-comme-stupefiant-de-l-Iboga>. (Accessed: 12th August 2018)
99. Carai, M. A. M. *et al.* Potential use of medicinal plants in the treatment of alcoholism. *Fitoterapia* **71**, S38–S42 (2000).
100. Ozarowski, M., Mikołajczak, P. Ł. & Thiem, B. [Medicinal plants in the phytotherapy of alcohol or nicotine addiction. Implication for plants in vitro cultures]. *Przegl. Lek.* **70**, 869–874 (2013).
101. Rezvani, A. H., Overstreet, D. H., Perfumi, M. & Massi, M. Plant derivatives in the treatment of alcohol dependency. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **75**, 593–606 (2003).
102. Dimitrov, I. Traitement de l'addiction aux drogues selon une méthode innovante, combinant homéopathie et psychothérapie. *Httpwwwem-Premiumcomdatarevues18789730v5i2S1878973014000462* (2014).
103. Kirpich, I. A. *et al.* Probiotics Restore Bowel Flora and Improve Liver Enzymes in Human Alcohol-Induced Liver Injury: A Pilot Study. *Alcohol Fayettev. N* **42**, 675–682 (2008).
104. Han, S. H. *et al.* Effects of probiotics (cultured *Lactobacillus subtilis*/*Streptococcus faecium*) in the treatment of alcoholic hepatitis: randomized-controlled multicenter study. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **27**, 1300–1306 (2015).
105. Bang, C. S. *et al.* Effects of Korean Red Ginseng (*Panax ginseng*), urushiol (*Rhus vernicifera* Stokes), and probiotics (*Lactobacillus rhamnosus* R0011 and *Lactobacillus acidophilus* R0052) on the gut–liver axis of alcoholic liver disease. *J. Ginseng Res.* **38**, 167–172 (2014).
106. Hong, M. *et al.* Probiotics (*Lactobacillus rhamnosus* R0011 and *acidophilus* R0052) Reduce the Expression of Toll-Like Receptor 4 in Mice with Alcoholic Liver Disease. *PLoS ONE* **10**, (2015).
107. Marotta, F. *et al.* Experimental acute alcohol pancreatitis-related liver damage and

endotoxemia: synbiotics but not metronidazole have a protective effect. *Chin. J. Dig. Dis.* **6**, 193–197 (2005).

108. Jones, S. E. & Versalovic, J. Probiotic *Lactobacillus reuteri* biofilms produce antimicrobial and anti-inflammatory factors. *BMC Microbiol.* **9**, 35 (2009).

109. ADF - Association Dentaire Française - Hygiène bucco-dentaire. Available at: <http://www.adf.asso.fr/fr/presse/fiches-pratiques/hygiene-bucco-dentaire>. (Accessed: 12th August 2018)

110. OMS | Santé bucco-dentaire. *WHO* Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs318/fr/>. (Accessed: 12th August 2018)

111. Recommandations Hygiène Bucco-Dentaire. *UFSBD*

112. UFSBD - Union Française pour la Santé Bucco-Dentaire. *UFSBD* Available at: <http://www.ufsbd.fr/>. (Accessed: 12th August 2018)

113. Mármol, I., Sánchez-de-Diego, C., Pradilla Dieste, A., Cerrada, E. & Rodríguez Yoldi, M. J. Colorectal Carcinoma: A General Overview and Future Perspectives in Colorectal Cancer. *Int. J. Mol. Sci.* **18**, (2017).

114. *Vidal parapharmacie*.

NOM et Prénom : LENOIR FATEATA

TITRE DE LA THESE

FUSOBACTERIUM SPP. AU CHU DE
RENNES : ÉPIDÉMIOLOGIE DES BACTÉRIÉMIES
CHEZ LES ALCOOLODÉPENDANTS

14 NOV. 2018

Rennes, le 12/11/2018

Le Président de thèse :

Am. F. VERNUET

Le Directeur de thèse :

A. Gougeon

VU et Permis d'imprimer

Le Président de l'Université de Rennes1.

J. Alis
D. ALIS

NOM et Prénom :

LENOIR Fataato

DECLARATION SUR L'HONNEUR

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre manuscrit de thèse de docteur en pharmacie je me rendais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335.1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de thèse sera automatiquement annulée ou suspendue dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université,

J'atteste sur l'honneur ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations mises entre guillemets dans le texte ou de tableaux et schémas, et référencés dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « j'atteste sur l'honneur avoir connaissances des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète »

Signature de l'étudiant(e)



J'atteste sur l'honneur avoir
connaissances des suites discipli-
naires ou pénales que
j'encours en cas de déclara-
tion erronée ou incomplète

LENOIR, Fateata - *Fusobacterium spp.* au CHU de Rennes : épidémiologie des bactériémies chez les alcoolodépendants

84 feuilles, 9 figures, 10 tableau - Thèse : sciences pharmaceutiques ; Rennes 1; 2018 ; N° .

Résumé français : Le genre *Fusobacterium* regroupe des bactéries anaérobies à coloration de Gram négative que l'on retrouve dans les microbiotes bucco-dentaires, intestinal et vaginal et dont les espèces les plus connues sont *F. nucleatum* et *F. necrophorum*. Le genre est associée à une grande variété de pathologies allant de l'angine au cancer du Colon en passant par l'infection materno-fœtale. Au CHU de Rennes, 65 patients ayant développé une bactériémie à *Fusobacterium spp.* ont été répertoriés entre 2011 et 2017. *F. nucleatum* est l'espèce la plus fréquente (41%), suivi de *F. necrophorum* (23%). Les hommes (68%) sont plus touchés que les femmes. Les comorbidités associées sont les épisodes cancéreux (42%), le tabagisme (28%), l'alcoolisme (26%) et l'hypertension artérielle (26%). La physiopathologie aboutissant à une infection chez le patient présentant une maladie liée à l'alcool a été approfondi avec une partie dédiée aux conseils à apporter en officine à cette population particulière.

Résumé anglais: The genus *Fusobacterium* includes Gram-negative anaerobic bacteria found in oral, intestinal and vaginal microbiota, and the best-known species are *F. nucleatum* and *F. necrophorum*. The genus is associated with a wide variety of pathologies ranging from angina to colon cancer to maternal-fetal infection. At the University Hospital of Rennes, 65 patients who developed *Fusobacterium spp.* bacteremia were listed between 2011 and 2017. *F. nucleatum* is the most common species (41%), followed by *F. necrophorum* (23%). Men (68%) are more affected than women. The associated comorbidities are cancer episodes (42%), smoking (28%), alcoholism (26%) and high blood pressure (26%). The pathophysiology leading to an infection in the patient with an alcohol-related disease has been deepened with a section dedicated to the advice to be provided in the pharmacy to this particular population.

Rubrique de classement : ÉPIDÉMIOLOGIE

Mots-clés : *Fusobacterium*, microbiote, alcool, axe foie-intestin, hygiène bucco-dentaire

Mots-clés anglais MeSH : *Fusobacterium*, microbiota, alcohol, gut-liver axis, oral hygiene

Président : Monsieur VERNHET Laurent

JURY: Assesseurs : Madame GOUGEON Anne

Madame DE LUCA Isabelle