

الجمهورية الجزائرية الشعبية الديمقراطية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Université Mouloud MAMMERI
Faculté de Médecine
TIZI-OUZOU

جامعة مولود معمري
كلية الطب
تيزي وزو



Département de Médecine Dentaire
N° d'ordre :.....

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Présenté et soutenu publiquement :

Le 24/06/2024

EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN MÉDECINE DENTAIRE

Thème

PRESCRIPTION DES ANTIBIOTIQUES EN STOMATOLOGIE

Réalisé et représenté par :

AMMI SABRINA
AMROUCHE SELMA
BADAOU AICHA

BENAMANE REDHA ABDELHADI
BENTAHAR INAS
KHELFANE YUCEF

Encadrés par :

Docteur BRAHAMI A. Spécialiste en Pathologie et chirurgie buccale

Composition du jury

Président de jury	Professeur AMMENOUCHE F.	Professeur en Pathologie et chirurgie buccale
Examinatrice	Docteur BOURKACHE C.	Spécialiste en Pathologie et chirurgie buccale
Examinatrice	Docteur OUNNACI H.	Spécialiste en Parodontologie

Année universitaire 2023/2024

Remerciements

Avant tout, nous souhaitons remercier Dieu Tout-Puissant. Grâce à sa guidance, sa force et sa persévérance, ce modeste travail a pu être accompli. Que ses bénédictions continuent de nous inspirer et de nous soutenir dans nos futures entreprises.

*Nous souhaitons exprimer notre plus profonde gratitude à notre **encadrant DOCTEUR BRAHAMI. A**, assistant en pathologie et chirurgie buccale, pour son soutien indéfectible et ses conseils précieux tout au long de cette aventure académique. Sa bienveillance, sa disponibilité et ses remarques constructives ont été essentielles à l'avancement de ce travail.*

Nous lui sommes extrêmement reconnaissants pour la confiance qu'il nous a accordée et pour l'opportunité qu'il nous a donnée de mener ce projet à bien.

***A notre présidente de jury Pr. AMMENOUCHE**, cheffe de service de pathologie et chirurgie buccale au niveau du CHU Tizi-Ouzou, nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous avez fait en acceptant la présidence de notre jury de thèse. Vos qualités scientifiques et pédagogiques seront pour nous un exemple à suivre dans l'exercice de notre profession.*

*Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury : **DOCTEUR BOUREKACHE** assistante en pathologie et chirurgie buccale, et **DOCTEUR OUNNACI** assistante en parodontologie pour l'intérêt qu'elles ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs propositions.*

Nous tenons également à remercier toute l'équipe du service de Pathologie et chirurgie buccales et toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la l'accomplissement de ce travail.

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail,

À la mémoire de ma très chère mère ; qui a été la première à m'encourager. C'est grâce à tes sacrifices que je suis arrivée là où j'en suis aujourd'hui, tu es toujours dans mon esprit et mon cœur. Que dieu t'accueille dans son vaste paradis.

À mon père ; pour tous ses sacrifices, ses efforts, ses encouragements et pour m'avoir soutenu et supporté dans les moments les plus difficiles de ma vie.

À l'unique sœur que j'ai au monde, Rihab ; Merci d'être toujours à mes côtés, par ta présence, par ton amour, pour donner du goût et du sens à ma vie.

À mon adorable petit frère Nassim ; ma source de joie et de bonheur.

À ma très chère grand-mère ; que Dieu la protège. Je te souhaite longue vie, bonheur et surtout la santé.

À mon cher fiancé Yasser ; merci pour ton soutien inestimable, merci infiniment pour ton accompagnement, pour tes conseils aussi nobles. Tes encouragements ont été un grand apport pour moi.

À Sabrina, Khaoula et Amina ; sur qui je peux toujours compter depuis ces nombreuses années, un soutien sans faille et une amitié qui n'est pas prête de s'arrêter.

À mes chères amies, Kamilia, Aicha, Melissa, Ines, Imtithel et Marwa ; merci pour les merveilleux moments inoubliables qu'on a passés ensemble.

À Toi Selma ; Merci d'avoir toujours été là pour moi. Merci pour tes conseils et ton impact positif.

Aux membres de mon groupe ; Selma, Ines, Aicha, Redha et Youcef avec qui j'ai partagé ce travail dans une atmosphère paisible, pleine de compréhension et de soutien.

À toute personne qui m'a adressée un mot de soutien et d'encouragement durant mon cursus merci.

AMMI Sabrina

Avec grand amour, sincérité et fierté **je dédie ce travail à :**

Mes parents, je me tiens là aujourd'hui grâce à votre patience, votre soutien de tous les jours et vos sacrifices. Aucun mot, aucune dédicace ne pourrait exprimer mon respect et mon amour pour vous et pour tous ce que vous avez consentis pour mon instruction et mon bien-être,

Mon père, mon exemple éternel, qui a cru en moi depuis le début et qui m'a toujours conseillé, encouragé, poussé vers l'avant et sans lequel je ne serai ce que je suis aujourd'hui. Grâce à toi j'ai appris le sens du travail et de la responsabilité. Ton soutien fût une lumière dans mon parcours. Et la voici votre succès mon père !

Ma mère, qui n'a jamais dit non à mes exigences, qui a été à mes côtés ; merci pour le soutien inconditionnel tout au long de mon parcours.

À ma grand-mère « Zohra » ; toi qui es ma seconde mère, celle qui n'a jamais cessé de formuler des prières incessantes, merci de m'avoir élevé et de m'avoir inculqué tes valeurs.

Qu'Allah vous donne santé et bonheur pour que vous assisterez inshallah à toutes mes réussites.

A mon frère Youcef ; mes sœurs Nesrine et Samiha ; Sachez que vous comptez beaucoup pour moi, et que j'apprécie tous vos encouragements. Tous mes vœux de bonheur, santé et de réussite.

A ma deuxième famille, mon oncle Hamid et sa marie Fatma, les mots ne suffisent guère pour exprimer l'amour et l'affection que je porte pour vous. Merci !

A ma grand-mère, mes tantes, mes oncles ; je vous dédie ce travail et à tous membre de ma famille petits et grands ; merci pour vos encouragements permanents, et votre soutien moral.

A mes chers cousins **Yacine, Adel, Amine, Yanis et Mahdi** ; mes chères cousines **Hassina, Sabrina, Fella et Ferial** en témoignage de l'attachement, l'amour, fraternité et l'amitié que je porte pour vous, merci pour votre soutien et présence toujours à mes côtés je vous souhaite que du bonheur.

A celle avec qui j'ai passé ce long parcours, avec qui j'ai partagé les plus beaux mais aussi les plus difficiles moments de notre cursus, **Sabrina**, ma meilleure binôme, amie et sœur, tu es ma plus belle rencontre durant ces six longues années merci pour tous les beaux souvenirs.

A mes amis (es), particulièrement **Moha, Nadjib, Azzedine, Siham et Dounia** ; Merci de m'avoir épaulée et boostée lors de mes moments difficiles et d'être toujours là pour moi. Je vous remercie infiniment.

À tous les médecins avec qui j'ai passé mes stages et toute l'équipe du service Stomatologie à la polyclinique de Nouvelle-ville Dellys, spécialement **Dr Achour. N**, Merci pour votre confiance, votre partage et tous les moments qu'on a passé ensemble. Vous m'avez transmis votre passion et complété mon savoir.

À Ma team "LEGENDS" : Melissa, Sabrina, Kamilia, Ines, Imtithel, Maroua, ainsi que Naim, Redha, Youcef, Dhif-ellah, Yanis, Amine, Merouane et Yacine ; vous êtes le meilleur cadeau que ces années de cursus m'ont offert. Merci pour votre si belle et magnifique amitié. Que notre union dure l'éternité...

A tous **mes enseignants**, à **Mr Larek** et tous **les étudiants** en Médecine Dentaire de la Faculté de Médecine de Tizi Ouzou à qui je souhaite une pleine réussite.

'And last but not least, I wanna thank me, I wanna thank me for believing in me'

AMROUCHE Selma

À mon cher père,

À travers chaque mot de ce mémoire, je souhaite t'exprimer toute ma reconnaissance pour ta présence inébranlable dans ma vie, même lorsque la maladie nous a confrontés à des défis insurmontables. Ta force intérieure et ton optimisme ont été des sources d'inspiration inépuisables, me rappelant toujours que la persévérance peut surmonter les obstacles les plus redoutables. Ce mémoire est un témoignage de mon admiration pour toi, pour ta bravoure face à l'adversité et pour l'amour inconditionnel que tu as toujours offert, même dans les moments les plus difficiles.

À ma merveilleuse maman,

Je souhaite exprimer toute ma gratitude pour ta force, ta sagesse et ta bienveillance qui ont illuminé ma vie depuis le premier jour. Ton amour inconditionnel et ton soutien sans faille m'ont guidé à travers les hauts et les bas de mon parcours. Ce mémoire est dédié à toi, pour ta force indomptable et ta capacité à relever tous les défis avec grâce et détermination.

À mes sœurs, Yasmine et Sarah et mon petit frère Hocine,

Merci pour votre soutien moral, votre confiance et vos conseils précieux, qui m'ont aidé dans les moments difficiles. Hocine, même si tu es encore si jeune, tu as déjà apporté tant de joie et de lumière dans nos vies. Je vous souhaite le bonheur et la réussite.

À mes amis Nassim et Ilyes,

Merci pour votre amitié précieuse et votre soutien inébranlable.

À Inès,

Mon pilier dans les moments de doute et ma compagne de victoire dans les moments de réussite. Que notre voyage ensemble soit ponctué de chapitres magnifiques, où nous grandirons côte à côte, affronterons de nouveaux défis avec détermination, et créerons des souvenirs précieux qui illumineront notre chemin.

KHELFANE Youcef

À mon cher père,

À travers chaque mot de ce mémoire, je veux t'offrir une dédicace spéciale, empreinte de tout l'amour, du respect et de l'admiration que je porte pour toi, sachant que même les mots les plus sincères ne sauraient véritablement exprimer toute ma gratitude. Ton amour inconditionnel et tes sacrifices sont gravés dans mon cœur pour l'éternité. Ce mémoire est dédié à toi, en reconnaissance de tout ce que tu as fait pour moi, de chaque encouragement, chaque conseil et chaque sourire qui ont illuminé ma vie.

À ma courageuse maman,

Je veux rendre hommage à ta force et à ta détermination sans limite. Ton combat dans cette vie est une source d'inspiration pour nous, et ta résilience face à l'adversité me rappelle la puissance de l'amour et de la volonté. Ce mémoire est dédié à toi, en reconnaissance de ta force intérieure, de ta grâce et de ta beauté qui ne fléchissent pas face à l'adversité.

À mes sœurs Wissam, Wiam et Bouchera,

Votre présence dans ma vie a été un cadeau inestimable, vous êtes mes amies les plus proches, mes confidentes et mes complices. Je serai toujours reconnaissante de tout ce que vous avez apporté dans ma vie, de vos encouragements incessants et de votre amour.

À ma petite sœur Malak,

Il est difficile de mettre en mots l'amour que je ressens pour toi. Je tiens simplement à te faire savoir que ma présence à tes côtés est inconditionnelle, toujours là pour toi sans que tu n'aies à le demander. Je te remercie d'être simplement toi-même.

À la mémoire de ma chère tante Ouardia, qui a laissé derrière elle un héritage d'amour et de souvenirs précieux. Que son âme repose en paix.

À mes chères, Imtithel, Maroua, Kamilia, Melissa, Sabrina, Aicha et Selma, nos moments partagés resteront gravés dans ma mémoire pour toujours. Je vous souhaite le bonheur et la réussite dans vos vies

À Youcef,

Mon pilier dans les moments de doute et mon compagnon de victoire dans les moments de réussite. Merci pour ton soutien inconditionnel lors des épreuves et pour nos moments de joie partagée. Ce chapitre touche à sa fin, espérons que nos prochains seront écrits ensemble, sur les pages de notre avenir.

BENTAHAR INAS

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect, la reconnaissance, c'est tout simplement que **JE dédie ce mémoire à :**

Au plus beau cadeau que dieu m'a offert, **mes chers parents**, dans lesquels je puisse chaque jour force et courage pour faire face aux aléas de la vie, à toi ma tendre **maman Khedidja** et à toi mon adorable **papa Hacene** qui vous êtes sacrifié et donner autant de mal pour me transmettre les valeurs et principes qui ont fait de moi celui que je suis aujourd'hui

Même si on inventerait des mots, je doute qu'ils seraient suffisants pour exprimer toute ma reconnaissance et ma gratitude envers ce que vous m'apportez. Je vous dois mon présent et mon future. Que Dieu tout puissant, vous accorde santé, bonheur, quiétude de l'esprit, et vous protège de tout mal.

A mes sœurs Wiam et Nour El Houda, je tiens à vous dire que je n'ai que vous, je vous aime tellement.

A la mémoire de **mes grands parents**

A toute **ma famille : oncles, tantes, cousins, cousines**, qu'ils trouvent ici l'expression de ma haute gratitude.

A tous **mes amis**, pour l'amitié qui nous a toujours unis.

Veillez, trouver dans ce mémoire la traduction de ma reconnaissance

A tous ceux qui le sont chers, et à toute personne avec qui j'ai partagé un souvenir impérissable, aux personnes qui m'ont aidé et encouragé de près ou de loin, qui étaient toujours à mes côtés et qui m'ont accompagné durant mon chemin d'études

BENNAMANE Redha Abdelhadi

Je dédie ce travail à **mes parents**. Sans leurs sacrifices je ne serai jamais arrivé ou je suis aujourd'hui.

Mon petit frère ; pour son support émotionnel et sa compagnie.

Mes amies Sabrina, Imtithel, Kamilia, Melissa, Maroua, Inès et toutes l'équipe **LEGENDS** pour avoir rendu ces six dernières années un peu moins pénibles.

Toute personne qui m'a soutenue, merci.

Et puis **a moi-même** ; pour toutes les nuits blanches, les levés tôt, les déceptions et les petites victoires. Quand toutes les fibres de mon être voulaient abandonner mais ne l'ont pas fait.

Dieu merci, el-hamdoulillah.

BADAoui Aicha

Table des matières

LISTE DES FIGURES.....	vii
LISTE DES TABLEAUX	viii
LISTE DES ABREVIATIONS	ix
INTRODUCTION	1
HISTORIQUE DES ANTIBIOTIQUES	3
CHAPITRE I : GENERALITES ET NOTIONS FONDAMENTALES.....	5
1. Définition des antibiotiques.....	5
2. Pharmacologie des antibiotiques	5
2.1. Notion pharmacologique.....	5
2.2. Critères pharmacocinétiques	6
2.3. Paramètres pharmacodynamiques	6
2.3.1. Antibiotique bactériostatique	7
2.3.2. Antibiotique bactéricide.....	7
2.4. Les interactions médicamenteuses	7
2.4.1. Les interactions pharmacodynamiques	7
2.4.2. Les interactions pharmacocinétiques	8
2.5. Les effets indésirables.....	9
3. Propriétés des antibiotiques	10
3.1. Spectre d'action des antibiotiques	10
3.2. Toxicité sélective	11
3.3. Mode d'expression de l'activité antibactérienne ; antibiotiques bactériostatiques et bactéricides	12
4. Mécanisme d'action des antibiotiques	13
4.1. Action sur la paroi bactérienne	14
4.2. Action sur la membrane cytoplasmique	15
4.3. Action sur la synthèse protéique	16
4.4. Action sur l'ADN nucléaire	16
5. Modalités de prescription des antibiotiques	16
5.1. Notions de terrain et acte	16
5.2.1. Antibiothérapie Curative.....	18
5.2.3. Antibiothérapie prophylactique	20
5.4. Antibiothérapie de couverture.....	21

Table des matières

6. Résistances et allergie aux antibiotiques	21
6.1. La résistance bactérienne	21
6.2. Allergie aux antibiotiques :.....	21
CHAPITRE II : CLASSIFICATION DES ANTIBIOTIQUES.....	23
1. Les bêtalactamines.....	23
1.1. Structure chimique	23
1.2. Mécanisme d'action	24
1.3. Familles des bêtalactamines.....	25
1.3.1. Les pénicillines (Pénames).....	25
1.3.1.1. Pharmacocinétique	25
1.3.1.2. Pharmacodynamie.....	26
1.3.1.3. Spectre d'action	26
1.3.1.4. Effets indésirables	26
1.3.1.5. Interactions médicamenteuses.....	28
1.3.2. Association Pénicilline-inhibiteur de bêta-lactamase	28
1.3.2.1. Amoxicilline-Acide clavulanique	28
1.3.2.1.1. Pharmacocinétique	28
1.3.2.1.2. Spectre d'action	28
1.3.2.1.3. Effets indésirables	28
1.3.3. Les céphalosporines	29
1.3.3.1. Pharmacocinétique	29
1.3.3.2. Pharmacodynamie.....	29
1.3.3.3. Spectre d'action	29
1.3.3.4. Effets indésirables	30
1.3.3.5. Interactions médicamenteuses.....	32
2. Les macrolides et apparentés	32
2.1. Définition	32
2.2. Pharmacocinétique	33
2.3. Pharmacodynamie.....	34
2.4. Mécanisme d'action	34
2.5. Spectre d'action	35
2.6. Effets indésirables	36
2.7. Interactions médicamenteuses	37
3. Les Nitro-imidazoles	38
3.1. Définition	38

Table des matières

3.2. Pharmacocinétique	39
3.3. Pharmacodynamie	39
3.4. Mécanismes d'action	40
3.5. Spectre d'action	40
3.6. Effets indésirables	40
3.7. Interactions médicamenteuses	41
3.8. Contre-indications	41
4. Les Tétracyclines	41
4.1. Définition	41
4.2. Pharmacocinétique	42
4.3. Pharmacodynamie	43
4.4. Mécanismes d'action	43
4.5. Spectre d'action	43
4.6. Effets indésirables	43
4.7. Interactions médicamenteuses	43
4.8. Contre-indications	44
5. Les aminosides ou glyco-aminosides	46
5.1. Définition	46
5.2. Structure et classification	46
5.3. Spectre d'action	47
5.4. Pharmacocinétique	47
5.5. Pharmacodynamie	47
5.6. Posologie et durée de traitement	48
5.7. Intérêt thérapeutique	48
5.8. Effets indésirables	49
5.9. Interactions médicamenteuses	49
CHAPITRE III : ECOSYSTEME BUCCAL (POLY MICROBISME ET INFECTION)	50
1. Bactériologie de la flore buccale	50
2. Dysbiose buccale et facteurs de perturbation	51
3. Les infections buccales d'origine bactériennes	54
3.1. La cellulite cervico-faciale d'origine dentaire	54
3.2. Sinusite maxillaire d'origine odontogène	55
3.3. La péri coronarite	57
3.4. Les Ostéites	57

Table des matières

3.5. Les parodontopathies	58
3.6. Les caries dentaires	60
3.7. LIPOE	60
3.8. Péri-implantite	61
CHAPITRE IV : PRINCIPAUX ANTIBIOTIQUES UTILISABLES EN MEDECINE DENTAIRE : LES REGLES DE PRESCRIPTIONS ET DE CHOIX DES ANTIBIOTIQUES	62
1. Les règles de prescriptions et choix des antibiotiques.....	62
1.1. Critères de choix	62
1.1.1. Type d'infection.....	62
1.1.2. Spectre d'action de l'antibiotique	62
1.1.3. Caractéristiques pharmacologiques.....	63
1.1.4. Particularités du terrain	63
1.2.Principes généraux et conseils de prescription des antibiotiques	63
2. Les antibiotiques de première intention.....	64
3. Antibiotique de deuxième intention	66
4. Les indications thérapeutiques.....	70
4.1. L'antibioprophylaxie.....	70
4.1.1. Indications de l'antibioprophylaxie en fonction du risque de l'acte buccodentaire	70
4.1.1.1. Actes invasifs	70
4.1.1.2. Actes non invasifs	73
4.1.2. Antibioprophylaxie des infections iatrogènes.....	73
4.1.2.1. L'endocardite infectieuse	73
4.2. Indication de l'antibiothérapie de couverture	76
4.3. L'antibiothérapie curative	76
4.3.1. L'antibiothérapie par voie locale	77
4.3.2. L'antibiothérapie par voie systémique	77
4.3.3. Indication de l'antibiothérapie curative dans le traitement des infections bucco-dentaires	78
4.3.3.1. En fonction du site infecté	78
4.3.3.2. En fonction du terrain	84
4.3.3.2.1. Terrains physiologiques	84
4.3.3.2.2. Terrains pathologiques.....	85
5. Récapitulatif des antibiotiques utilisés	89
6. Résistances et allergie aux antibiotiques	90
6.1. La résistance bactérienne	90

Table des matières

6.1.1. Définition	90
6.1.2. Types de résistance	91
6.1.3. Les mécanismes de résistance aux antibiotiques	91
6.1.4. Evolution de la résistance aux antibiotiques chez l'homme	92
6.2. Prévention et lutte contre l'antibiorésistance	93
6.3. L'Automédication	94
6.4. Allergie aux antibiotiques	94
6.4.1. Définition	94
6.4.2. Étude Épidémiologique	95
6.4.3. Tableaux cliniques	95
6.4.4. Diagnostic allergologique	95
6.4.5. Allergies croisées pénicillines/céphalosporines.....	96
6.4.6. Allergies croisées des pénicillines entre elles	97
Conclusion.....	98
Bibliographie.....	99

LISTE DES FIGURES

LISTE DES FIGURES :

Figure 1 : Paramètres pharmacocinétiques en relation avec l'activité des antibiotiques.	7
Figure 2 : Principales classes des antibiotiques.	13
Figure 3 : Mécanisme de résistance lie au mode d'action de l'antibiotique.....	14
Figure 4 : Paroi bactérienne des bactéries gram négative et gram positive.....	14
Figure 5 : Schéma simplifié de la synthèse du peptidoglycane.	15
Figure 6 : La traduction des ARNm en protéines par le ribosome.	16
Figure 7 : Un antibiogramme.....	19
Figure 8 : Diversité des antibiotiques de type beta-lactames : principaux cycle et antibiotiques représentatifs.	24
Figure 9 : Mécanisme d'action des macrolides.	35
Figure 10: structure chimique de quelques dérivés des nitroimidazoles.	39
Figure 11 : Structure chimique des tétracyclines et de la tigécycline (glycecycline) .	42
Figure 12: Formule chimique des aminosides	46
Figure 13 : Espèces bactériennes les plus abondantes dans la cavité buccale selon différentes zones atomiques.....	51
Figure 14 : Facteurs participant à la perturbation du microbiome de la cavité buccale.	53
Figure 15 : Modèle de la dysbiose	53
Figure 16 : Origines potentielles de la dysbiose	54
Figure 17 : prescription recommandée d'antibiothérapie de couverture.	76

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 1 : Les quatre niveaux de contrainte dans les associations médicamenteuses	9
Tableau 2 : Principales classes d'agents antibactériens utilisés dans les traitements systémiques.	10
Tableau 3 : Toxicité sélective des agents.	12
Tableau 4 : Structure chimique des différents macrolides	33
Tableau 5 : Principaux macrolides et dérivés apparentés.....	36
Tableau 6: Comparaison des principales caractéristiques des tétracyclines de première et deuxième génération et des glycyclines.....	45
Tableau 7 : Principales bactéries associées au processus cellulitique.....	55
Tableau 8 : Les bactéries prédominantes retrouvées chez les patients atteints de sinusite maxillaire d'origine odontogène.	56
Tableau 9 : Bactéries de la flore présente dans les infections parodontales.....	60
Tableau 10 : Récapitulatif d'administration préconisés chez l'adulte.	68
Tableau 11 : Récapitulatif d'administration préconisés chez l'enfant.	69
Tableau 12 : Actes bucco-dentaire invasifs et degré de risque selon le patient.	73
Tableau 13 : Antibiothérapies prophylactiques dans le traitement des pathologies dentaire.....	75
Tableau 14 : Antibiothérapies curatives dans le traitement des pathologies dentaire.	83
Tableau 15: Posologie de prescription des antibiotiques en fonction de la clairance de la créatinine	86
Tableau 16: Posologie de prescription des antibiotiques en fonction du stade de l'insuffisance hépatique.....	87
Tableau 17 : Recommandations des sociétés savantes concernant l'utilisation d'antibiotique chez le patient diabétique non équilibré	88
Tableau 18 : Récapitulatif des antibiotiques utilisés.	90

LISTES DES ABREVIATIONS

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide Désoxyribonucléique.

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.

AMM : autorisation de mise sur le marché.

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

ATB : Antibiotique.

AUC: Area Under the Curve; Aire sous la courbe.

BLSE : Bêta-lactamases à spectre étendu.

CMB : Concentration Minimale Bactéricide.

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice.

DHE : Dihydroergotamine.

EPA : Effet post antibiotique.

ESC : European Society of Cardiology.

HbA1c : Hémoglobine glyquée.

HOMD : Human Oral Microbiome Database.

INR : International Normalized Ratio.

LCR : Liquide céphalo-rachidien.

LIPOE : lésions inflammatoires péri radiculaires d'origine endodontique.

LPS : Lipopolysaccharides.

ME : Microscope électronique.

MRSA : Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus.

OMS : Organisation mondiale de la Santé.

PLP : Protéine liant la pénicilline.

SIDA : Syndrome d'immunodéficience acquise.

SMO : Sinusite maxillaire odontogene.

SPILF : Société de pathologie infectieuse de langue française.

TNF: Tumor necrosis factor.

INTRODUCTION:

Un microorganisme est un organisme vivant microscopique non visible à l'œil nu, sous ce nom se rassemblent entre autres : les bactéries, les champignons et les virus, ayant un rôle essentiel dans l'équilibre des écosystèmes.

Ces micro-organismes font partie intégrante de notre corps (commensaux et parfois des pathogènes) et sont importants pour notre physiologie et notre santé. L'apparition des nouvelles technologies d'analyse du génome (séquençage de l'ADN et bio-informatique) permet désormais de mieux comprendre la physiologie et l'importance du rôle joué par le microbiome commensal chez l'individu sain. Il est actuellement clair, que ces derniers, et notamment les bactéries d'entre eux, empêchent l'installation des pathogènes et participent au développement et à l'équilibre du système immunitaire. Le moindre changement dans la nature qualitative ou quantitative de cette armée microbienne, provoque inévitablement, l'apparition de maladies. On parle alors de « dysbiose » (Aas et al. 2005).

L'un des écosystèmes les plus peuplés de microorganismes est la flore buccale, qui constitue un écosystème complexe riche en bactéries, où plus de 700 espèces peuvent être recensées, cohabitant dans un équilibre physicochimique parfait. Ce caractère poly microbien ne vérifie donc pas le postulat de Koch selon lequel « un micro-organisme correspond à une pathologie ». Mais un simple déséquilibre, peut provoquer l'installation, la pénétration et le développement des pathogènes avec le temps, définissant ainsi : l'infection.

Les tissus cibles de l'infection dentaire sont soit : localisés (tissus durs dentaires, pulpe dentaire, parodonte, os maxillaire et mandibulaire), situés au voisinage (infection locorégionale) : tissus de remplissage cervicaux-faciaux, sinus maxillaires, tissu salivaire ou situés à distance (infection focale) : autres organes à distance (endocarde, cerveau...), septicémie. En fonction de ces tissus cibles, diverses pathologies peuvent se développer dans l'organisme : parodontales, complications du granulome radiculo-dentaire (les cellulites), ostéites, sinusites maxillaires odontogènes, infections salivaires, les infections focales...

A cause de ces accidents infectieux fréquents, les antibiotiques sont des molécules couramment prescrites afin de les traiter ou les prévenir, mais cela ne doit pas conduire à une banalisation de leur usage dans des circonstances cliniques qui, le plus souvent, ne les justifient pas.

INTRODUCTION

Donc, dans ce travail nous allons tout d'abord comprendre ; c'est quoi un antibiotique (famille, propriété et mécanisme d'action de chacune d'entre elles), la flore buccale, les infections bucco-dentaires et la relation entre ces deux dernières et enfin pouvoir éclaircir les règles de prescription et de choix des antibiotiques en médecine dentaire.

HISTORIQUE DES ANTIBIOTIQUES :

Contrairement à une idée communément admise, les antibiotiques ne sont pas sortis un beau jour du laboratoire d'Alexander Fleming. Bien au contraire, la découverte fortuite de la pénicilline s'inscrit dans un ensemble de travaux scientifiques intenses, qui culminent au XXe siècle, et visant à combattre les maladies infectieuses. Auparavant, d'anciennes préparations de pâtes moisies destinées à soigner les plaies infectées étaient connues en Chine et en Grèce. Au XIXe siècle, plusieurs scientifiques (Pasteur, Joubert, Vuillemin) avaient déjà remarqué que certains micro-organismes étaient capables d'en inhiber d'autres ou de combattre certaines maladies. Mais c'est à partir des années 1900, en même temps que le développement de la vaccination, que les scientifiques s'attaquent au problème majeur des maladies infectieuses ; à cette époque, la syphilis, la tuberculose font des ravages, sans que l'on dispose de traitements efficaces. La microbiologie, la médecine et la chimie organique font d'immenses progrès, ce qui permet d'enchaîner les découvertes scientifiques.

L'histoire de la découverte du premier antibiotique court de 1928 - date à laquelle Alexander Fleming repère l'action antibactérienne du champignon *Pénicillium* - à sa production industrielle qui débute pendant la Seconde Guerre Mondiale. Il faut en effet une quinzaine d'années pour que le champignon devienne, aux yeux des microbiologistes et des pharmaciens, un médicament. Ce sont d'abord les propriétés antiseptiques du champignon, sans grands résultats, qui sont utilisées par Fleming, dans un contexte où on privilégie la recherche des vaccins. À la fin des années 1930, alors que de nouveaux antibactériens ont été mis en évidence, germe l'idée de l'utilisation de ceux-ci pour le traitement interne des infections, les premiers essais conduits à Oxford par Ernst Chain et Howard Florey mettent en évidence que l'antibiotique, qui n'est pas nocif, peut soigner des infections à *streptocoques* ou à *staphylocoques*. La fabrication industrielle du médicament pénicilline est réalisée grâce au soutien financier de l'armée américaine, qui encourage les laboratoires pharmaceutiques à développer la production. Se met en place alors un cartel de firmes, qui bénéficient des résultats de la recherche publique. Dès 1944, des milliards d'unités de pénicilline synthétisées dans les usines sont mises à disposition des médecins militaires.

« Le mot miracle ne s'employa jamais dans la médecine avec plus de raison que dans le cas de la pénicilline », disait en une occasion son découvreur. Cependant, les miracles ont aussi leurs limitations. Le spectre bactérien de la pénicilline se réduit avec certaines exceptions aux micro-organismes gram positif et, même parmi ceux-ci, il y a des pathogènes non sensibles à son activité. L'effort entrepris pour trouver un ou plusieurs antibiotiques dont l'action serait

HISTORIQUE DES ANTIBIOTIQUES

complémentaire de celle de la pénicilline, conduisit vers la fin de 1943 le microbiologiste américain Dr Selman Waksman et ses disciples Schatz et Bugie à la découverte de la streptomycine nouvel antibiotique au pouvoir bactéricide plus étendu.

Cette nouvelle découverte prend place dans un programme de recherche au terme de recherches orientées vers le traitement de la tuberculose qui constitue une maladie grave, contagieuse quasiment incurable et problème majeur de la santé publique de la première moitié du XXe siècle. Le succès de la streptomycine s'explique par la transformation profonde des méthodes d'évaluation des médicaments.

L'ère des antibiotiques a culminé dans les années 1960. L'essentiel de l'arsenal de souches antibiotiques contemporaines ont été isolées avant 1965, et les nouvelles découvertes se tarissent au début des années 1970. La question des résistances occupe alors une place croissante et les nouveaux antibiotiques, apparus depuis vingt ans, visent essentiellement les bactéries multirésistantes, source d'impasses thérapeutiques, et qui constituent aujourd'hui une menace mondiale. [1, 2, 3]

CHAPITRE I :
GENERALITES ET
NOTIONS
FONDAMENTALES

CHAPITRE I : GENERALITES ET NOTIONS FONDAMENTALES

1. Définition des antibiotiques :

Les antibiotiques (du grec anti : « contre », et bios : « la vie ») sont des substances chimiques, naturelles ou synthétiques, qui ont une action spécifique sur les micro-organismes : bactéries ou protozoaires. Lorsque ces molécules peuvent les détruire, elles sont dites bactéricides. Elles peuvent également se limiter à empêcher leur prolifération et bloquer la croissance ; elles sont alors bactériostatiques ce qui permet de prévenir ou de traiter une infection. Les médicaments qui contiennent une substance antibiotique ont donc pour effet d'inhiber ou de tuer des micro-organismes de façon ciblée. [4]

2. Pharmacologie des antibiotiques :

2.1. Notion pharmacologique :

- **La pharmacocinétique** : est une branche de la pharmacologie qui étudie le devenir d'un médicament dans l'organisme. [5, 6]
- **La pharmacodynamique** : est une branche de la pharmacologie qui étudie les effets des médicaments sur le corps et les mécanismes d'action par lesquels ces effets sont produits. [5]
- **La Concentration Minimale Inhibitrice (CMI)** : concentration la plus faible d'antibiotique capable d'inhiber toute multiplication bactérienne après 18 heures de culture à 37°C. [7]
- **La Concentration Minimale Bactéricide (CMB)** : concentration la plus faible d'antibiotique capable de laisser un pourcentage de bactéries survivantes inférieur ou égal à 0,01% après 18 à 24 heures de culture à 37°C in vitro. [7]
- **Principe actif** : est la substance chimique responsable des effets pharmacologiques du médicament. [7]
- **Pic sérique** : le moment où la concentration du médicament dans le sang est maximale. [8]
- **La demi-vie d'un médicament** : représente le temps nécessaire pour que la concentration plasmatique (ou sanguine) d'un médicament diminue de moitié. Il s'agit d'un paramètre pharmacocinétique important qui donne une idée de la durée d'action d'un médicament et

de la fréquence à laquelle il doit être administré pour maintenir une concentration thérapeutique dans le corps. [7]

2.2. Critères pharmacocinétiques :

Le médecin dentiste est tenu de connaître les propriétés pharmacocinétiques des antibiotiques, pour non seulement établir une prescription efficace et non toxique, en fonction des différents cas rencontrés, mais aussi pour savoir adapter la prescription aux modifications pharmacocinétiques engendrées par des critères physiologiques et pathologiques. L'antibiotique doit agir là où se trouvent les germes responsables. Sa concentration tissulaire au niveau du site infectieux doit être au moins égale à la CMI et si possible à la CMB pour les germes identifiés ou suspectés.

Les paramètres pharmacocinétiques des antibiotiques sont :

- **Absorption** : est le processus par lequel un médicament pénètre dans la circulation sanguine à partir du site d'administration. Pour l'obtention d'un effet systémique, l'utilisation de la voie orale nécessite une absorption du principe actif par les muqueuses digestives. Certains antibiotiques non résorbés au niveau du tube digestif doivent être utilisés par voie parentérale si une action systémique est souhaitée. [9]
- **Diffusion/distribution** : après l'absorption, le médicament est transporté vers les différents tissus et organes du corps. La connaissance de la qualité de la diffusion tissulaire et cellulaire des antibiotiques doit guider le choix du prescripteur. [9, 10]
- **Demi-vie d'élimination** : est pris en compte pour définir la posologie et le rythme d'administration. Le médecin dentiste est tenu de connaître la demi-vie plasmatique qui va conditionner l'espacement des prises de l'antibiotique. [9, 10]
- **Biotransformation et élimination** : la majorité des antibiotiques est métabolisée en métabolites actifs ou inactifs avant d'être éliminée par voie biliaire, fécale ou urinaire. Les modalités d'élimination et les clairances rénales et hépatiques sont intéressantes à connaître de façon à moduler les doses en cas de défaillances des organes mis en jeu. Ce sont autant de paramètres qui permettent de définir au mieux la dose unitaire et le rythme d'administration des antibiotiques pour atteindre la concentration voulue sur le site cible (GNP, 2001). [10, 11]

2.3. Paramètres pharmacodynamiques :

Les antibiotiques peuvent être distingués selon le type d'activité qu'ils exercent.

2.3.1. Antibiotique bactériostatique : arrête la croissance des bactéries, dont la CMB est très supérieure à la CMI, de telle sorte que sa concentration au site d'infection in vivo ne permet pas d'atteindre la valeur de la CMB ; ne peut à lui seul éradiquer une infection ; en empêchant la prolifération bactérienne, il facilite simplement la destruction des germes par les défenses de l'hôte. [8]

2.3.2. Antibiotique bactéricide : tue les bactéries, lorsque sa CMB est sensiblement égale à sa CMI. [8]

Le profil pharmacodynamique peut dépendre du pic sérique, de la surface sous la courbe ou du temps d'exposition rapporté à la CMI du germe envisagé (figure 1), et cela suivant les propriétés microbiologiques caractéristiques à chaque classe antibiotique. [8]

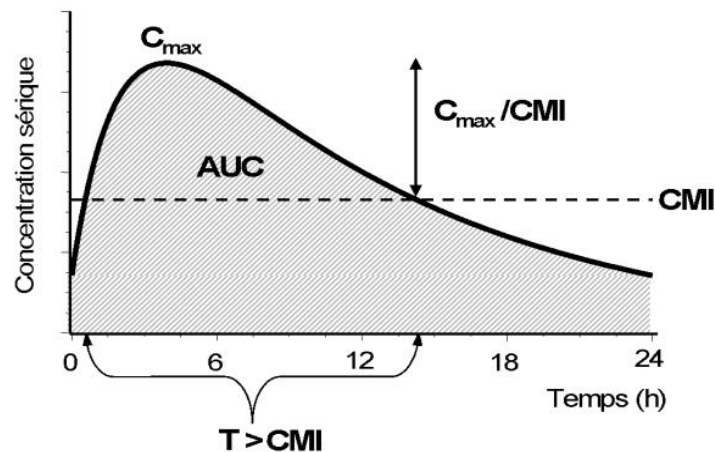


Figure 1 : Paramètres pharmacocinétiques en relation avec l'activité des antibiotiques.

2.4. Les interactions médicamenteuses :

Les interactions médicamenteuses constituent une source d'évènements indésirables non négligeables, et donc un risque de morbidité et de mortalité pour les patients.

On distingue habituellement deux types d'interaction médicamenteuse :

2.4.1. Les interactions pharmacodynamiques :

Elles peuvent se traduire par une diminution ou une potentialisation des effets d'un principe actif. Cette modulation d'effet concerne des médicaments qui vont agir sur le même effecteur (récepteur) ou sur des effecteurs différents. [12, 13]

Elle peut résulter d'une modification d'affinité des médicaments pour leurs récepteurs ou cibles pharmacologiques, d'une synergie ou d'un antagonisme de leurs effets.

2.4.2. Les interactions pharmacocinétiques :

Elles concernent l'ensemble des processus qui vont conditionner l'exposition systémique d'un patient à un médicament. Ont pour conséquence une modification des paramètres pharmacocinétiques (absorption intestinale, distribution, métabolisme et élimination) de l'un ou des deux médicaments interagissant. [12, 13]

Les prescriptions du médecin dentiste peuvent interagir avec les médicaments pris par le patient. Il faut s'informer d'une éventuelle automédication, et prêter une attention particulière à la polymédication fréquente chez les personnes âgées (polypathologiques), par exemple :

→ Complexation de l'antibiotique qui réduit son absorption orale (ex : produits contenant des sels de Ca^{2+} + tétracycline ; sels de Mg^{2+} et d' Al^{3+} et de fluoroquinolones).

→ Altération du pH gastrique qui retarde l'absorption intestinale de l'antibiotique (ex : cimétidine + fluoroquinolone).

→ Inhibition des métabolismes catalysés par le cytochrome P450 qui diminue l'élimination du médicament associé (ex : chloramphénicol + coumarinique ; érythromycine + théophylline).

→ Potentialisation des effets secondaires (ex : risque de toxicité rénale accru par la coadministrations de vancomycine et d'un aminoglycoside). [13]

Cependant, tous les traitements suivis par le patient et les pathologies sont à prendre en compte dans le cas d'une prescription ou d'un acte thérapeutique. Pour la prescription, la connaissance pharmacologique et l'expérience aident à mieux gérer les contre-indications. Dans le cas d'un doute, le dictionnaire VIDAL permet de vérifier l'absence de contre-indication lors de la prescription de molécule et d'un état physiologique ou pathologique.

Les interactions médicamenteuses sont de trois ordres :

1. On parle de **synergie** lorsque la présence d'un antibiotique renforce l'action de l'autre, par exemple lorsqu'on coadministre une β -lactame et un aminoglycoside : l'effet du premier sur la paroi bactérienne facilite la pénétration du second. [8]

2. Un **antagonisme** dans le cas où l'action de l'antibiotique est entravée par la présence de l'autre, par exemple si l'on combine un bactériostatique (comme les tétracyclines) et un antibiotique dont le mécanisme d'action demande que les bactéries soient en phase de croissance (comme les bêta-lactames). [8]

CHAPITRE I : GENERALITES ET NOTIONS FONDAMENTALES

3. Potentialisateurs : lorsqu'un médicament augmente l'effet d'un autre médicament, et la combinaison de ces médicaments à un effet plus important que l'effet attendu en additionnant leurs effets individuels (les effets des médicaments se multiplient) ; par exemple, les fluoroquinolones, peuvent potentialiser les effets anticoagulants des médicaments comme la warfarine, augmentant ainsi le risque de saignement. [14]

Donc, avant toute prescription, il est vivement recommandé d'établir avec le patient la liste des médicaments qu'il consomme régulièrement ou irrégulièrement. Certains traitements, en plus de leurs contre-indications d'association avec d'autres médicaments, ont des répercussions sur la sphère oro-faciale.

- **Gradation du risque d'interaction médicamenteuse :**

Des précautions d'emploi peuvent être émises et une association peut être déconseillée ou contre-indiquée en raison d'une interaction comme ça a été définie dans la classification de l'ANSM (voir tableau 1). [13]

Contre-indication	-Caractère absolue -Ne doit pas être transgressée
Association déconseillée	-A éviter -Examen approfondi du rapport bénéfice/risque. -Surveillance étroite du patient
Précaution d'emploi	-Association possible -Respect des recommandations pour éviter le souvenu de l'interaction
A prendre en compte	-Risque d'interaction existant -Simple addition d'effet indésirable -Aucune recommandation/jugement de prescripteur

Tableau 1 : Les quatre niveaux de contrainte dans les associations médicamenteuses (d'après l'ANSM).

2.5. Les effets indésirables :

Les effets indésirables aussi appelés effets secondaires, sont des réponses non désirées ou des événements nocifs qui peuvent survenir lors de la prise d'un médicament. (OMS)

Les médicaments prescrits ne sont pas exempts d'effets indésirables mais tous les patients ne les ressentent pas, et le praticien doit avoir connaissance des risques les plus connus, disponibles dans le dictionnaire VIDAL. La gravité peut varier d'une personne à l'autre. Les

CHAPITRE I : GENERALITES ET NOTIONS FONDAMENTALES

effets indésirables peuvent être légers et temporaires, ou ils peuvent être graves et nécessitent une attention médicale immédiate. [15]

En dehors de toute pathologie, suite à la description d'un signe subjectif, il est nécessaire de vérifier les traitements en cours, surtout chez les patients poly-médiqués. Certains effets indésirables peuvent être gérés en ajustant la posologie, en changeant de médicament ou en adoptant d'autres mesures.

3. Propriétés des antibiotiques :

3.1. Spectre d'action des antibiotiques :

- **Le spectre d'activité** est la liste des bactéries sur lesquelles l'antibiotique est actif. Il est dit large lorsque l'antibiotique agit à la fois sur des bactéries à Gram positif et à Gram négatif, et étroit lorsqu'il n'est actif que sur l'un de ces deux types de bactéries. (Larousse Médical)

Classe de médicaments	Exemples	Cible	Voie inhibée	Spectre d'action
Bêtalactamines	Amoxicilline	Plusieurs PLP	Synthèse de la paroi cellulaire	Large spectre*
Glycopeptides	Vancomycine	Lipides II	Synthèse de la paroi cellulaire	Gram positif**
Macrolides	Erythromycine	ARN 50S du ribosome	Synthèse des protéines	Gram positif
Oxazolidimones	Linezolide	ARN 50S du ribosome	Synthèse des protéines	Gram positif
Amphenicols	Chloramphenicol	ARN 50S du ribosome	Synthèse des protéines	Large spectre
Lincosamides	Clindamycine	ARN 50S du ribosome	Synthèse des protéines	Gram positif
Tetracyclines	Doxycycline	ARN 30S du ribosome	Synthèse des protéines	Large spectre
Aminoglycosides	Gentamicine	ARN 30S du ribosome	Synthèse des protéines	Large spectre
Fluoroquinolones	Levofloxacin	Gyrase, Topoisomerase IV	Synthèse de l'ADN	Large spectre
Nitroimidazoles	Métronidazole	ADN	Synthèse de l'ADN	Large spectre
Lipopeptides	Daptomycine	Membranes	Intégrité de la membrane	Gram positif
Polymyxines	Colistine	Membranes	Intégrité de la membrane	Gram négatif

Tableau 2 : Principales classes d'agents antibactériens utilisés dans les traitements systémiques.

CHAPITRE I : GENERALITES ET NOTIONS FONDAMENTALES

* Le spectre large indique une activité cliniquement utile contre les bactéries Gram-positives et Gram-négatives ; certains membres de la classe ont des spectres plus étroits.

**Certains macrolides ont une activité utile contre les Gram négatifs fastidieux.

Les antibiotiques à large spectre (Tableau 2) sont souvent idéaux pour le traitement empirique des infections bactériennes. [16]

En l'absence de connaissance des souches bactériennes causatives, ils devraient couvrir tous les agents pathogènes bactériens probables pour un site d'infection donné. L'identification traditionnelle des souches basée sur la culture prend 24 à 48 heures, ce qui présente des défis de traitement pour les patients gravement malades si un traitement empirique n'est pas rapidement appliqué. Les antibiotiques à large spectre, en particulier les antibiotiques oraux, présentent cependant des inconvénients, car ils inhibent souvent la croissance des bactéries anaérobies intestinales, entraînant un déséquilibre dans les populations bactériennes de la flore intestinale, provoquant des conditions pathologiques (par exemple, la diarrhée associée à *Clostridium difficile*, DACD). L'utilisation simultanée de deux antibiotiques, un agent à large spectre contre les bactéries Gram-positives et un agent à large spectre contre les bactéries Gram-négatives, est une deuxième option pour les patients gravement malades. Certains agents fournissent une couverture thérapeutique pour la plupart des infections à Gram-positif, y compris de nombreuses souches résistantes aux médicaments couramment rencontrées, mais une telle option n'existe pas pour le traitement de nombreuses bactéries Gram-négatives résistantes aux médicaments. [17, 18]

En revanche, les agents à spectre étroit (affectant une ou quelques espèces similaires) pourraient être plus faciles à découvrir et devraient être meilleurs/sûrs, car ils affecteront probablement uniquement les populations bactériennes responsables de la maladie sans affecter les populations bactériennes bénéfiques commensales. [17]

3.2. Toxicité sélective :

Chaque antibiotique possède une toxicité sélective, c'est-à-dire qu'un antibiotique est toxique pour les bactéries mais n'affecte pas l'hôte aux concentrations utilisées. L'activité bactériostatique ou bactéricide peut être concentration-dépendante selon les molécules. En effet, certaines molécules peuvent présenter un profil bactériostatique pour des concentrations faibles et un profil bactéricide pour des concentrations fortes. [Spizek and Rezanka2017]. [19]

Type d'agent	Sélectivement toxique ?	Cible
Désinfectant	Non	Toutes protéines, lipides, composés organiques etc., pas de cible spécifique.
Antiseptique	Non	Toutes protéines, lipides, composés organiques, etc., mais sans danger pour une utilisation externe sur la 'eau.
Antibiotique	Oui	Se lie ou est activé par une cible spécifique présente uniquement dans l'organisme cible. Administration interne sans danger.

Tableau 3 : Toxicité sélective des agents.

3.3. Mode d'expression de l'activité antibactérienne ; antibiotiques bactériostatiques et bactéricides :

La distinction entre les antibiotiques bactéricides et bactériostatiques est un concept réussi pour discriminer les antibiotiques qui tuent les bactéries, appelés « bactéricides », des antibiotiques qui inhibent la croissance bactérienne, c'est-à-dire « bactériostatique ». Cette classification est appliquée dans les principaux manuels de médecine et de maladies infectieuses, les directives cliniques et les publicités pour de nouveaux antibiotiques. [20, 21]

Le concept intuitivement compréhensible entre les deux groupes d'antibiotiques suggère que les médicaments bactéricides ont une action antibactérienne plus puissante et sont capables de tuer les bactéries. En revanche, on suppose que les antibiotiques bactériostatiques nécessitent des cellules phagocytaires pour éliminer définitivement les bactéries et sont donc considérés comme moins efficaces sans une réponse immunitaire efficace. Ce modèle théorique a conduit à la recommandation de traiter les patients gravement malades et immunodéprimés atteints d'infections bactériennes avec des antibiotiques bactéricides. [22, 23]

De plus, certaines conditions spécifiques sont également censées nécessiter des antibiotiques bactéricides, telles que l'endocardite. Les valves cardiaques sont considérées comme des régions focales, immunodéprimées et difficilement accessibles aux cellules phagocytaires. Par conséquent, un effet de tuer indépendant des phagocytes par des médicaments bactéricides est généralement recommandé dans de telles circonstances. [24]

Malheureusement, il n'existe pas de données cliniques soutenant le concept d'antibiotiques bactériostatiques versus bactéricides. Cela est assez remarquable compte tenu de l'influence majeure sur les recommandations pour le traitement des patients gravement malades. La raison peut résider dans les difficultés d'évaluer de manière cliniquement significative l'effet d'une classe de médicaments. [24]

CHAPITRE I : GENERALITES ET NOTIONS FONDAMENTALES

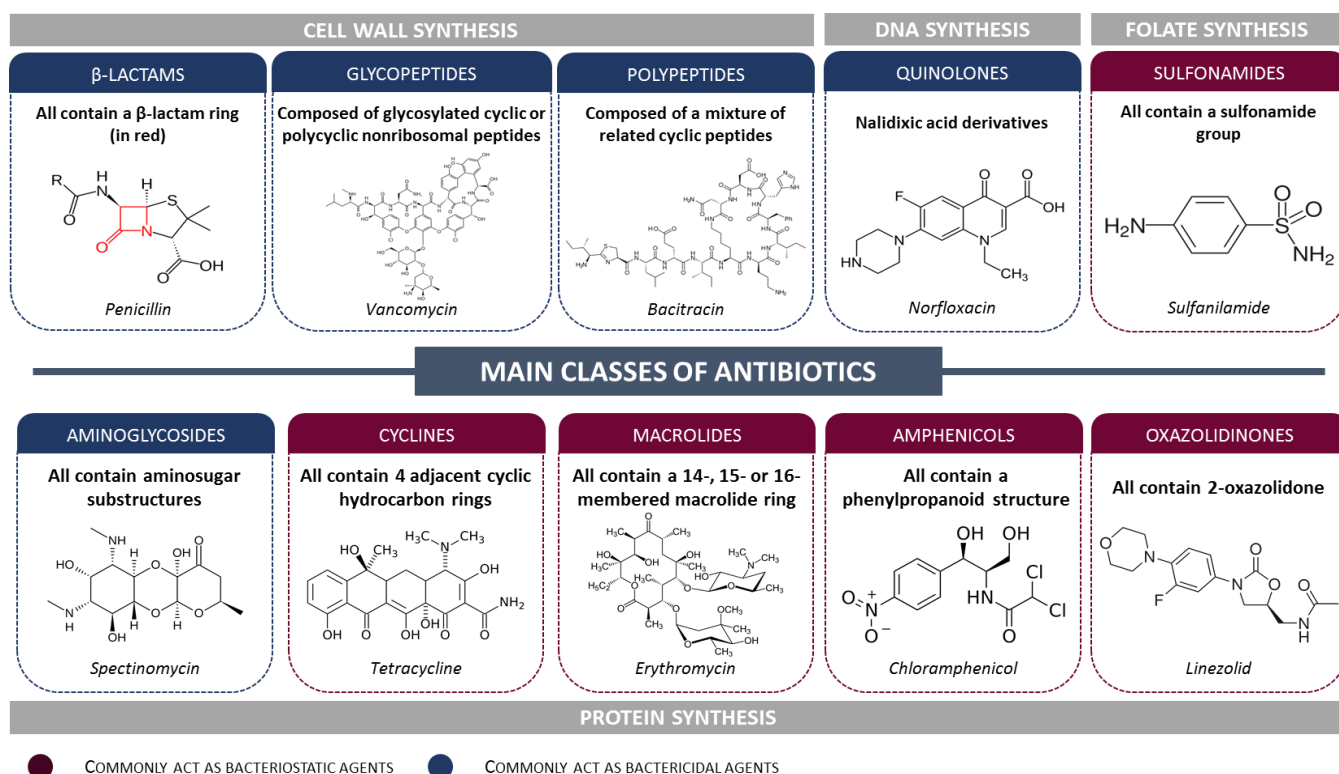


Figure 2 : Principales classes des antibiotiques.

Antibiotiques classés selon leurs modes d'action (indiqué en gris) et leurs structures. Les classes d'antibiotiques ayant une activité bactériostatique sont représentées en bordeaux et ceux ayant une activité bactéricide en bleu. [19]

4. Mécanisme d'action des antibiotiques :

Les bactéries, micro-organismes unicellulaires et procaryotes, sont constituées d'un cytoplasme renfermant leur matériel génétique sous forme d'un chromosome bactérien, éventuellement accompagné de minichromosomes circulaires appelés plasmides. Ce cytoplasme est entouré d'une membrane plasmique, enveloppé par une paroi bactérienne qui contient un composant caractéristique, le peptidoglycane. La paroi peut varier en épaisseur, pouvant être fine pour les bactéries à Gram négatif ou épaisse pour les bactéries à Gram positif. [25]

Les antibiotiques bloquent la prolifération des bactéries en agissant sur leurs différents constituants, notamment par :

- L'inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne.
- La désorganisation de la membrane plasmique.
- L'inhibition de la synthèse protéique.
- L'inhibition de la synthèse de l'ADN. [26]

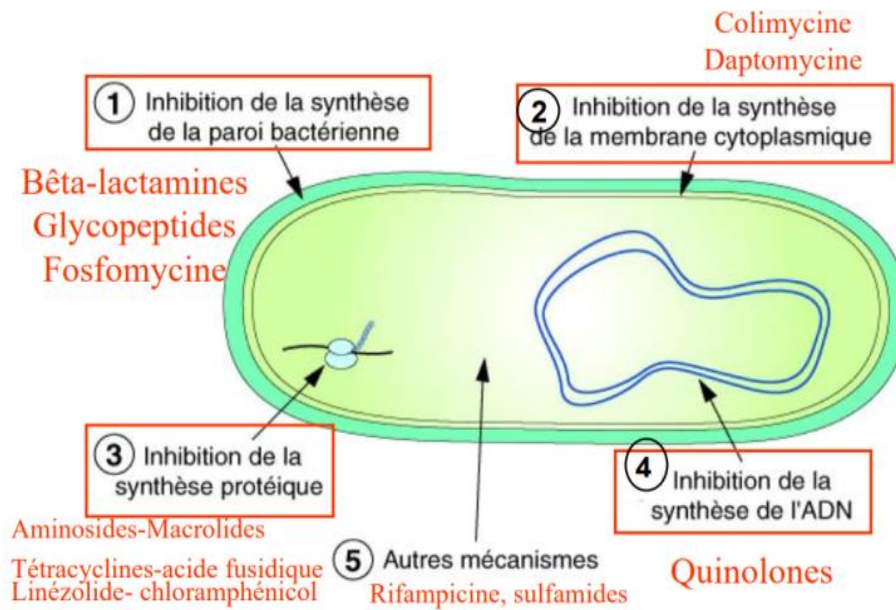


Figure 3 : Mécanisme de résistance lié au mode d'action de l'antibiotique.

4.1. Action sur la paroi bactérienne :

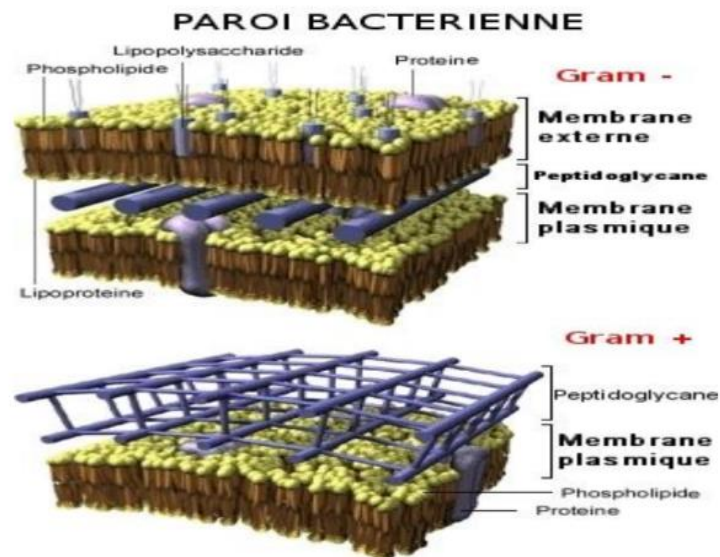


Figure 4 : Paroi bactérienne des bactéries gram négative et gram positive.

Le composant principal de la paroi bactérienne est le peptidoglycane, également connu sous le nom de muco-peptide ou muréine. Il s'agit d'un polymère macromoléculaire qui enveloppe la bactérie. Cette structure est formée de chaînes polysaccharidiques reliées entre elles par de courts peptides, créant ainsi une structure réticulée.

CHAPITRE I : GENERALITES ET NOTIONS FONDAMENTALES

La chaîne phy-saccharidique est faite de l'alternance de N-Acétylglucosamine et d'Acide N-Acétilmuramique.

Sur l'acide muramique sont branchés des tétra-peptides dont la composition peut varier suivant les espèces bactériennes. Les séquences les plus fréquentes sont : L – Alanine, Acide D-glutamique, Acide Diamino-pimélique (ou bien L – lysine) et D – Alanine. [25]

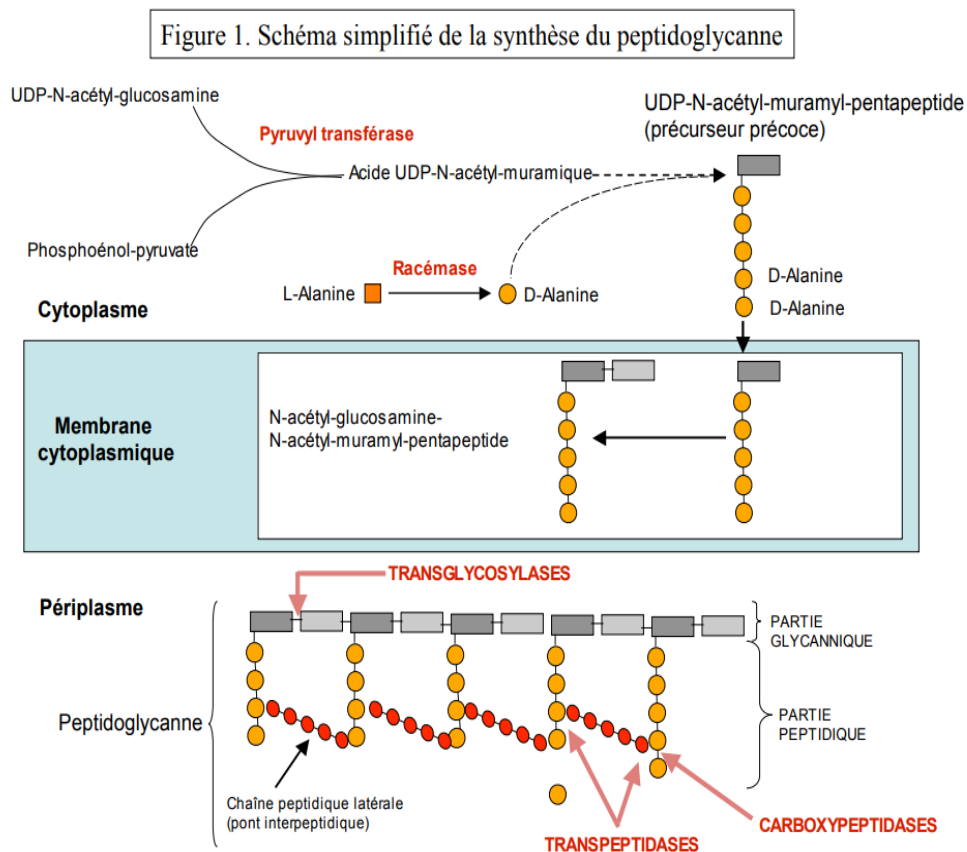


Figure 5 : Schéma simplifié de la synthèse du peptidoglycane.

Les antibiotiques qui agissent par l'inhibition du peptidoglycane sont les bêtalactamines, les glycopeptides et la fosfomycine. [25]

4.2. Action sur la membrane cytoplasmique :

Positionnée adjacente à la paroi bactérienne, l'interface entre celle-ci et la membrane plasmique n'est pas toujours parfaitement adhérente, ce qui définit l'espace périplasmique. En ME, elle présente une structure trilamellaire et est composée de protéines et de lipides. Les mésosomes, quant à eux, sont des invaginations de la membrane cytoplasmique.

Les antibiotiques qui provoquent une altération de la membrane bactérienne sont les polymyxines et les lipopeptides. [25]

4.3. Action sur la synthèse protéique :

La traduction des ARNm en protéines s'effectue au niveau du ribosome. Ce dernier est constitué de deux sous-unités ; la petite sous-unité 30s et la grande sous-unité 50s.

Les antibiotiques qui agissent sur la sous-unité 30s sont les Aminosides, les tétracyclines et les glycylicyclines.

Les antibiotiques qui agissent sur la sous-unité 50s sont les macrolides et apparentés, les oxazolidinones, les phénicolés et l'acide fusidique. [25]

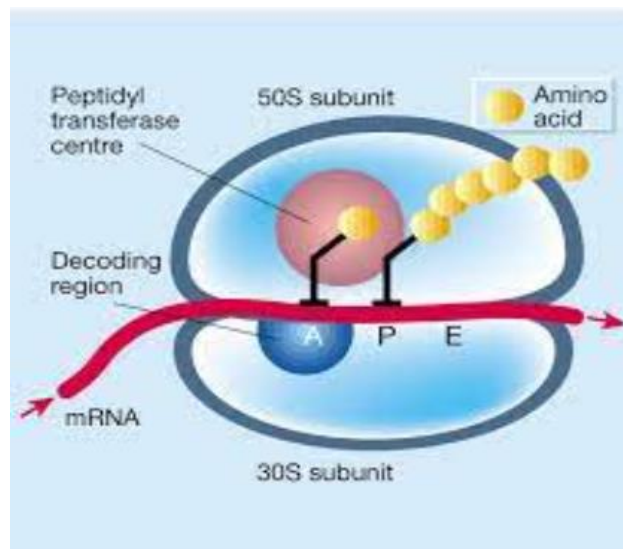


Figure 6 : La traduction des ARNm en protéines par le ribosome.

4.4. Action sur l'ADN nucléaire :

La réplication ou la transcription de l'ADN constituent une cible d'action pour certains antibiotiques ; ceux qui agissent sur les réplifications : les quinolones, les imidazolés et les nitrofuranes.

Ceux qui agissent sur la transcription : les ansamycines.

Les inhibiteurs de synthèse de l'ADN : les sulfamides et le triméthoprim. [26]

5. Modalités de prescription des antibiotiques :

5.1. Notions de terrain et acte :

Les antibiotiques sont parmi les médicaments les plus prescrits dans le domaine médical en général et plus particulièrement en odontostomatologie. Leur prescription est dans la majorité des cas empirique, basée sur les éléments de la clinique, l'épidémiologie des facteurs bactériens et sur deux stratifications très importantes qui sont :

- a) La stratification des patients par rapport au risque infectieux :
- La population générale : de loin les plus nombreux, ce sont les patients sans immunodépression ou cardiopathie à haut risque d'endocardite infectieuse. Cette catégorie inclut les patients présentant un risque modéré d'endocardite infectieuse (ancien groupe B).
 - Cas particulier : "patients porteurs d'une prothèse articulaire" récemment le rapport bénéfice/risque de l'antibiothérapie prophylactique des actes bucco-dentaires dans les patients porteurs d'une prothèse articulaire a été réévalué. En conséquence, les patients porteurs d'une prothèse orthopédique sont considérés assimilables à la population générale et aucune indication additionnelle à l'antibiothérapie prophylactique des actes bucco-dentaires n'a été retenue. [27]
 - Les patients immunodéprimés : patients à risque augmenté d'infection lié à une défaillance quantitative et/ou qualitative du système immunitaire. Dans les recommandations aucun critère n'a été reporté pour mieux définir et stratifier ces situations à risque d'infection. Lorsque le patient est considéré comme tel, la décision de l'inclure dans cette catégorie de risque doit être prise en bonne intelligence entre, d'une part, le chirurgien-dentiste ou le stomatologue et, d'autre part, les médecins concernés. Cette décision continue d'être motivée par le terrain du patient et la sévérité du cas. Exemple : patient avec syndrome d'immunodéficience acquise SIDA, cancers et typiquement les cancers des cellules sanguines (hémopathies malignes), les maladies auto-immunes digestives, rhumatismales ou cutanées et patients avec déficits immunitaires consécutifs à la prise de médicaments (iatrogénie) toxiques pour les cellules immunitaires qui sont : les chimiothérapies anticancéreuses et les traitements immunosuppresseurs. [28]
 - Les patients à haut risque d'endocardite infectieuse : patients porteurs de :
 - Prothèses valvulaires (mécanique ou bioprothèse) ou matériel prothétique utilisé pour réparation valvulaire.
 - Antécédent d'endocardite infectieuse.
 - Cardiopathies congénitales :
 - Cardiopathie congénitale cyanogène, non corrigée ou avec fuite résiduelle, ou shunts palliatifs.
 - Cardiopathie congénitale avec réparation complète prothétique chirurgicale ou par voie percutanée.

- Fuite résiduelle persistante au site d'implantation du matériel prothétique par voie chirurgicale ou percutanée.

Tous les autres patients porteurs de pathologies cardiaques ou valvulaires non incluses dans cette liste ne sont pas considérés à haut risque d'endocardite infectieuse et rentrent dans la population générale. [28]

b) La stratification des actes corrélée au risque d'infection :

- Actes non invasifs : ce sont les actes n'entraînant pas de bactériémie ou une bactériémie jugée non significative : actes de prévention (hors détartrage), soins conservateurs, soins prothétiques non sanglants, dépose de sutures, pose de prothèses amovibles, pose ou ajustement d'appareils orthodontiques, prise de radiographies dentaires. [27]
- Actes invasifs : ce sont les actes susceptibles d'entraîner des bactériémies jugées significatives et susceptibles de déterminer une infection locale, à distance ou générale : extractions dentaires, traitement endodontique, chirurgies de kystes, résection apicale. [27]

5.2.1. Antibiothérapie Curative :

L'antibiothérapie curative consiste en l'administration d'antibiotique(s) dans l'objectif de traiter une infection, mais elle se fera toujours en complément du traitement local étiologique adéquat. En effet, le traitement étiologique peut suffire à régler l'infection mais en aucun cas une antibiothérapie ne résoudra seule la cause de l'infection, ce dernier devra être réalisé concomitamment à la prise d'antibiotiques ou à distance après diminution de l'infection c'est-à-dire après refroidissement des manifestations liées à l'infection et à l'inflammation à l'origine de la douleur, le trismus, la fièvre, les adénopathies ou l'œdème persistant ou progressif empêchant la réalisation de l'intervention. [29]

En pratique, l'antibiothérapie curative peut être : une antibiothérapie probabiliste ou documentée, une antibiothérapie de première ou de deuxième intention :

- ✓ L'antibiothérapie probabiliste : représente la situation la plus fréquente pour le chirurgien-dentiste. La prescription n'est pas aveugle et doit être réfléchie et argumentée. Elle ne peut être mise en œuvre de façon acceptable scientifiquement et éthiquement que si le clinicien a réuni des arguments préalables formels :
 - l'infection est d'origine bactérienne.
 - l'antibiothérapie est dirigée vers les bactéries le plus vraisemblablement impliquées.

CHAPITRE I : GENERALITES ET NOTIONS FONDAMENTALES

- l'antibiotique prescrit est probablement actif sur la ou les bactéries suspectées.
- ✓ L'antibiothérapie curative documentée : peut faire suite à une antibiothérapie probabiliste ou être d'emblée documentée. Elle fait appel à un prélèvement bactériologique, à une culture en laboratoire et à la réalisation d'un antibiogramme dont le principe consiste à placer la culture de bactéries en présence d'un ou des antibiotiques et à observer les conséquences sur le développement et la survie de celles-ci. On peut par exemple placer plusieurs pastilles imbibées d'antibiotiques sur une souche bactérienne déposée dans une boîte de Pétri. Il existe trois types d'interprétation selon le diamètre de la zone d'inhibition qui entoure le disque d'antibiotique : bactérie sensible, intermédiaire ou résistante à l'antibiotique.

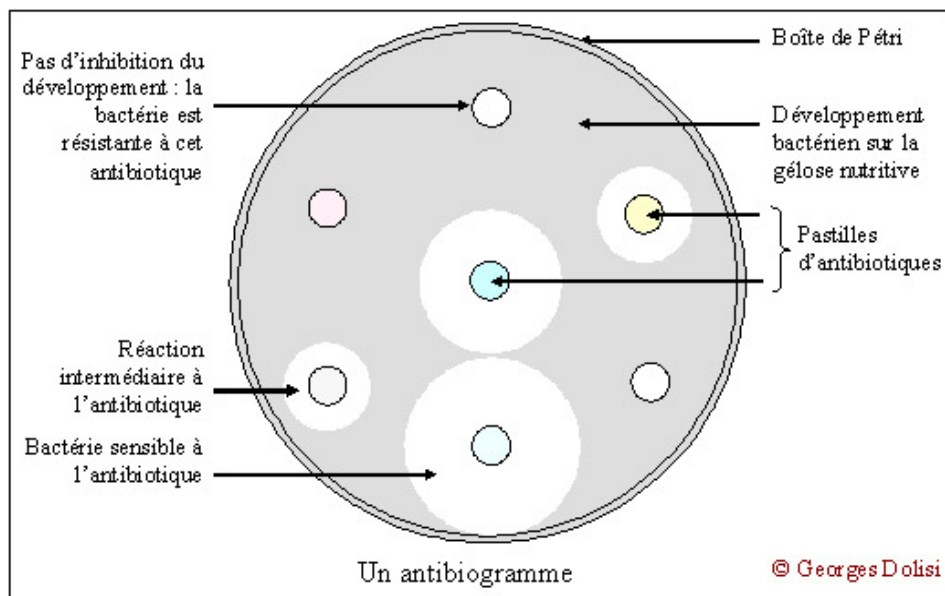


Figure 7 : Un antibiogramme.

- ✓ L'antibiothérapie de première intention : elle fait référence aux antibiotiques de premier choix lors d'une antibiothérapie probabiliste et elle s'agit généralement d'une monothérapie. À ce jour, les recommandations nationales sur la prescription des antibiotiques en odontologie et stomatologie constituent l'unique référentiel sur lequel doivent reposer les choix thérapeutiques. D'après ces recommandations, au cours des infections de sévérité moyenne, les antibiotiques recommandés en première intention regroupent les pénicillines A (amoxicilline), les 5-nitro-imidazolés seuls ou associés aux macrolides et, notamment en cas d'allergie aux bêta-lactamines, les macrolides, les streptogramines (pristinamycine) et les lincosamides. [30]

- ✓ L'antibiothérapie de deuxième intention : lors d'une intolérance au traitement initial ou d'un échec thérapeutique évalué au bout de 48 heures minimum de prise régulière, une réévaluation de l'antibiothérapie doit être faite. En deuxième intention, deux choix sont possibles : le premier est de combiner une autre molécule à action synergique avec celle prescrite en première intention (le cas le plus classique représente la prise d'amoxicilline associée en deuxième intention au métronidazole ou à l'acide clavulanique) et la deuxième solution est de changer la classe d'antibiotiques en proposant une lincosamides (clindamycine) ou un macrolide (spiramycine), cette dernière pouvant être également associée au métronidazole. [29]

5.2.3. Antibiothérapie prophylactique :

L'antibiothérapie prophylactique ou antibioprophylaxie consiste en l'administration d'un antibiotique dans l'objectif de prévenir le développement d'une infection locale, générale ou à distance. Elle s'utilise donc en l'absence de tout foyer infectieux en administrant par voie systémique une dose unique d'antibiotique dans l'heure qui précède l'acte invasif. La concentration minimale inhibitrice (CMI) de l'antibiotique est obtenue au bout d'une heure environ et sa concentration maximale plasmatique est brève mais suffisante pour la gestion d'une bactériémie liée à un geste sanglant. La demi-vie d'élimination moyenne est d'environ une heure et correspond au temps moyen d'efficacité de l'antibioprophylaxie. [27, 29]

La décision de prescrire une antibioprophylaxie dépend de l'acte et du terrain ; quel que soit le niveau du risque infectieux du patient, l'antibiothérapie prophylactique n'est pas indiquée pour la réalisation d'actes non invasifs. En revanche, en cas d'acte invasif, elle dépend du terrain :

- Pour la population générale, la plupart des actes invasifs ne nécessite pas d'antibiothérapie prophylactique.
- Chez le patient immunodéprimé, l'antibiothérapie prophylactique dépendra des situations cliniques et de l'avis de son médecin traitant.
- Chez le patient à haut risque d'endocardite infectieuse, l'antibiothérapie prophylactique est recommandée.

➤ Molécules et posologie :

- ✓ L'amoxicilline : 2 g chez l'adulte, 50 mg/kg chez l'enfant (sans dépasser la dose adulte).

- ✓ Auparavant, en cas d'allergie ou d'intolérance aux bêtalactamines, la Clindamycine était prescrite : 600 mg chez l'adulte, 20 mg.kg⁻¹ chez l'enfant à partir de 6 ans (sans dépasser la dose adulte).

Actuellement, la clindamycine n'est plus prescrite en prophylaxie, il est recommandé de prescrire une dose de 500 mg d'azithromycine chez l'adulte, et de 15 mg.kg⁻¹ chez l'enfant. On peut également utiliser la Pristinamycine 1 g per os et 25 mg/kg chez l'enfant plus de 6 ans. [31]

5.4. Antibiothérapie de couverture :

Sur un risque infectieux hypothétique, liée à une ou des espèces bactériennes non identifiées débutée avant ou après l'acte qui apporte une sécurité au praticien et non au malade. Elle est à proscrire car elle est sans objectifs précis. [32]

6. Résistances et allergie aux antibiotiques :

L'utilisation des antibiotiques est banalisée du fait de leur facilité d'emploi et du confort qu'elle procure. Toute fois l'usage massif des antibiotiques peuvent constituer un risque autant pour la population générale que pour le patient (toxicité, allergie, résistance bactérienne ...). [33]

6.1. La résistance bactérienne :

La résistance bactérienne est la capacité des bactéries à résister aux effets des antibiotiques ou d'autres agents antimicrobiens, notamment par mutation génétique ou par acquisition de gènes de résistance, ce dernier étant souvent causé par une utilisation inadaptée ou excessive d'antibiotiques chez les humains, les animaux et même dans l'agriculture.

La résistance bactérienne pose un grave problème de santé publique, car elle rend les traitements antimicrobiens moins efficaces voire totalement inefficaces. Cela peut entraîner des complications graves voire la mort dans certains cas. La lutte contre la résistance bactérienne nécessite une approche coordonnée et multidisciplinaire, comprenant la sensibilisation du public, des pratiques d'antibiothérapie appropriées, le développement de nouveaux antibiotiques et des mesures pour prévenir la propagation des infections. [33]

6.2. Allergie aux antibiotiques :

Une allergie aux antibiotiques est une réaction excessive et inappropriée du système immunitaire à la prise d'un antibiotique. Cette réaction peut se manifester de différentes manières, peuvent aller d'une éruption cutanée légère à des symptômes plus graves tels que des difficultés respiratoires ou un choc anaphylactique.

CHAPITRE I : GENERALITES ET NOTIONS FONDAMENTALES

Les classes d'antibiotiques les plus souvent associées à des réactions allergiques sont les pénicillines et les céphalosporines. Les autres antibiotiques, même s'ils sont plus rarement mis en cause, peuvent également être à l'origine de réaction. Il est important de distinguer une véritable allergie d'une simple intolérance ou d'effets secondaires non allergiques, car cela peut influencer les choix de traitements futurs. [34]

CHAPITRE II :
CLASSIFICATION
DES
ANTIBIOTIQUES

CHAPITRE II : CLASSIFICATION DES ANTIBIOTIQUES

CHAPITRE II : CLASSIFICATION DES ANTIBIOTIQUES

1. Les bêtalactamines :

Depuis la découverte de la pénicilline par Fleming en 1929, de nombreuses β -lactames (pénicillines et céphalosporines) ont été obtenues, d'abord par fermentation, puis par hémisynthèse. Tous ces antibiotiques présentent un mode d'action commun, mais se distinguent par le spectre, la sensibilité aux mécanismes de résistance, la pharmacocinétique ou la tolérance. [8]

1.1. Structure chimique :

Construites autour d'un cycle bêta-lactame, on distingue plusieurs familles de produits en fonction de la nature du cycle qui lui est accolé :

- Pénaèmes (cycle à 5 pièces soufré) : toutes les pénicillines.
- Clavâmes (cycle à 5 pièces oxygéné) : inhibiteurs de bêta -lactamases.
- Carbapénème (cycle à 5 pièces insaturé) : imipénème et produits apparentés.
- Céphème (cycle à 6 pièces insaturé soufré) : céphalosporines.
- Oxacéphème (cycle à 6 pièces insaturé oxygéné) : latamoxef (seul produit commercialisé dans cette famille).

En outre, on associe aux bêta-lactames la famille des mono-bactames constituée par un cycle azétidine (amine cyclique à 4 pièces), substituée par une fonction SO^{3-} qui mime la fonction carboxylique libre des autres molécules (aztréonam, seule molécule commercialisée dans cette famille). [8]

CHAPITRE II : CLASSIFICATION DES ANTIBIOTIQUES

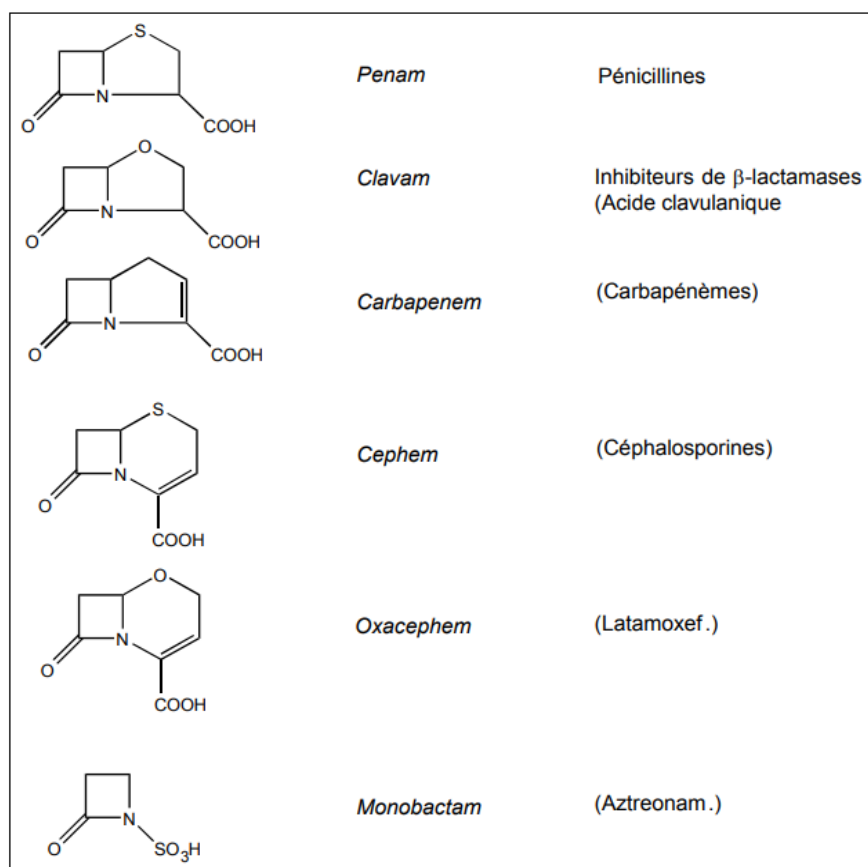


Figure 8 : Diversité des antibiotiques de type beta-lactames : principaux cycle et antibiotiques représentatifs.

1.2. Mécanisme d'action :

Les bêtalactamines sont des molécules cycliques qui interfèrent avec les étapes finales de la synthèse du peptidoglycane. Elles présentent une analogie structurale entre le noyau bêta -lactame et le dipeptide terminal D-alanine-D-alanine du pentapeptide constitutif du peptidoglycane.

Leur reconnaissance par les transpeptidases et les carboxypeptidases (PLP) aboutit à la fixation du cycle bêta-lactame sur le site actif de ces enzymes cibles, qui comporte en général une sérine, cette fixation entraîne une ouverture du cycle bêta-lactame par rupture de la liaison amide et une acylation du site actif sérine avec formation d'un complexe pénicilloyl-enzyme covalent qui aboutit à l'inactivation du site actif de l'enzyme provoquant une inhibition de la synthèse du peptidoglycane et l'arrêt de la croissance bactérienne. [35]

La fixation est irréversible et l'antibiotique se comporte comme un substrat suicide.

CHAPITRE II : CLASSIFICATION DES ANTIBIOTIQUES

1.3. Familles des bêtalactamines :

1.3.1. Les pénicillines (Pénames) :

Les pénicillines se répartissent en six groupes :

- La pénicilline G ou benzyl-pénicilline (voie parentérale) et la pénicilline V ou phénoxy-méthyl-pénicilline (voie orale), sensibles aux pénicillinases et sont des pénicillines naturelles.
- Les pénicillines M, semi-synthétique, dont le chef de file, la méticilline, acido-sensible mais résistante aux pénicillinases, n'est plus commercialisée, ainsi que les iso-oxazolyl-pénicillines (oxacilline, cloxacilline), qui sont acido-résistantes.
- Les pénicillines A (ampicilline, amoxicilline), semi-synthétique, acido-résistantes, qui présentent un spectre élargi ; l'amoxicilline a une très bonne biodisponibilité par voie orale.
- Les carboxy-pénicillines (ticarcilline) et les uréido-pénicillines (pipéracilline), qui, au-delà du spectre de l'ampicilline, agissent sur les entérobactéries hospitalières et les *Pseudomonas* ticarcilline-sensibles.
- Les amidino-pénicilline (pivmecillinam). [36]

1.3.1.1. Pharmacocinétique :

La molécule naturelle de pénicilline G présente l'inconvénient de ne pas être stable en milieu acide : elle est hydrolysée et l'ouverture du cycle bêta-lactame rend la molécule inactive. La pénicilline G est donc inefficace si elle est administrée par voie orale et doit être obligatoirement administrée par voie parentérale. Le cycle bêta-lactame étant essentiel à l'activité des pénicillines, il n'est pas envisageable de le modifier chimiquement pour augmenter la stabilité de ces molécules en milieu acide. Seule la chaîne latérale accolée au cycle bêta-lactame peut être modifiée.

La pénicilline V, la clométacilline, les iso-axazolyl-pénicillines et les amino-pénicillines (surtout l'amoxicilline) peuvent être administrées par voie orale. L'ampicilline est mieux résorbée sous forme d'une prodrogue estérifiée (pivampicilline, bacampicilline, talampicilline).

Les pénicillines diffusent facilement dans les espaces extracellulaires mais ne se concentrent pas dans les tissus. Elles pénètrent en faible quantité dans la moelle osseuse, le placenta et le LCR. Elles passent toutefois mieux la barrière hémato-encéphalique en cas d'inflammation des méninges. Exception faite des amino-pénicillines, ces antibiotiques ont un taux de liaison aux protéines plasmatiques élevé (50% ou davantage), mais ceci n'a guère de conséquence clinique.

CHAPITRE II : CLASSIFICATION DES ANTIBIOTIQUES

L'élimination des pénicillines s'opère au niveau rénal par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. Certaines molécules (iso-oxazoyl-pénicillines, carboxy-pénicillines, acyluréido-pénicillines) subissent en outre une métabolisation hépatique. [8]

1.3.1.2. Pharmacodynamie :

- Les pénicillines sont, comme les autres bêtalactamines, des antibiotiques bactéricides.
- La demi-vie de ces produits est généralement courte (environ 1 heure).

Étant donné que le paramètre déterminant l'activité des bêta-lactames est le temps pendant lequel leur concentration au site d'infection est supérieure à leur CMI ($T > CMI$), toutes les pénicillines devront être administrées à intervalles réguliers. [8]

1.3.1.3. Spectre d'action :

La pénicilline G est active sur les *streptocoques*, les *Méningocoques*, les *Gonocoques*, les *Pneumocoques*, les *Leptospira*, *Coryne-bacterium-diphtheriae*, les *Tréponèmes* et les *Clostridies*. Les espèces productrices de pénicillinases sont résistantes à la pénicilline G, tel est le cas de nombreux *Staphylocoques* et des bacilles Gram négatif.

Les pénicillines M sont essentiellement efficaces sur les infections à *Staphylocoques* producteurs de bêta-lactamases. Leur spectre peut inclure aussi les *Streptocoques*, mais elles s'avèrent moins actives que la pénicilline G.

Les pénicillines A se caractérisent par un spectre plus large, touchant les bactéries à Gram positif. L'action des carboxy-pénicillines et des uréido-pénicillines s'étend à plusieurs germes à Gram négatif. Ils sont actifs sur *Pseudomonas aeruginosa* (*Pyocyanique*), *Proteus* et *Enterobacter*.

Le pivmecillinam (amidino-pénicilline) se caractérise par un spectre étroit, limité à certaines entérobactéries des voies urinaires, et une affinité particulière pour les protéines liant la pénicilline (PLP) d'*Escherichia coli*. [36]

1.3.1.4. Effets indésirables :

➤ Tolérance :

La tolérance des pénicillines reste bonne, malgré la survenue :

- D'effets gastro-intestinaux, comme des nausées, des vomissements, des crampes abdominales et surtout des diarrhées.
- De candidoses cutanéomuqueuses, assez fréquentes avec l'association amoxicilline-acide clavulanique.

CHAPITRE II : CLASSIFICATION DES ANTIBIOTIQUES

- D'éruptions cutanées non allergiques, en particulier quand le patient présente une mononucléose infectieuse, une infection à *Cytomégalo*virus ou une leucémie lymphoïde, mais aussi en cas de prise concomitante d'allopurinol.
- Plus rarement, de troubles hématologiques (anémie, thrombopénie, neutropénie) et d'une augmentation modérée des transaminases (hépatite immuno-allergique attribuée à l'acide clavulanique, exceptionnellement).
- D'effets neurologiques à type de confusion, d'irritabilité et de convulsions, principalement chez des patients insuffisants rénaux recevant de fortes doses. [36]

➤ **Risque allergique :**

Les pénicillines sont généralement bien tolérées, même à forte dose. Elles sont cependant la cause de réactions allergiques grave, voire même mortelles. Celles-ci trouvent leur origine dans l'instabilité chimique relative des pénicillines. Leurs produits de dégradation (pénicilloyl-) se lient de façon covalente aux protéines plasmatiques et constituent ainsi des haptènes.

Il faut distinguer :

- Les réactions précoces (dans les minutes qui suivent l'administration) : elles sont du type anaphylactique et sont liées à la production d'IgE. Elles incluent des manifestations telles que l'érythème, l'urticaire, la rhinite, le bronchospasme, l'hypotension et le choc.
- Les réactions retardées (dans les heures qui suivent l'administration) : elles résultent de la circulation de complexes immuns mettant en jeu les IgE et de l'activation du complément. Elles produisent des effets du même type, mais ne conduisent pas au choc. En revanche, elles peuvent se manifester par un œdème laryngé.
- Les réactions tardives (plus de 72 heures après l'administration) : elles sont imputées aux IgM et IgG. Elles donnent le plus souvent lieu à une éruption cutanée morbilliforme et, rarement, à une néphrite interstitielle.

Les pénicillines sont contre-indiquées en cas d'allergie connue. [8]

➤ **Grossesse et allaitement :**

Les pénicillines sont utilisables chez la femme enceinte en cas de besoin, malgré un passage de la barrière placentaire.

L'allaitement est envisageable, en tenant compte du passage du médicament dans le lait maternel. Toutefois, il est recommandé d'interrompre l'allaitement (ou la pénicilline) en cas de la survenue d'une diarrhée, d'une candidose ou d'une éruption cutanée chez le nourrisson. [36]

CHAPITRE II : CLASSIFICATION DES ANTIBIOTIQUES

1.3.1.5. Interactions médicamenteuses :

La plupart des pénicillines, en particulier l'ampicilline et le pivmecillinam, sont contre-indiquées avec l'allopurinol et, par extrapolation, avec les autres inhibiteurs de l'uricosynthèse, en prévention des réactions cutanées.

Les pénicillines peuvent augmenter les effets et la toxicité hématologique du méthotrexate, par inhibition de sa sécrétion tubulaire rénale.

Une surveillance renforcée de l'international normalized ratio INR en cas d'association avec les antivitamines K. [36]

1.3.2. Association Pénicilline-inhibiteur de bêta-lactamase :

Les inhibiteurs des bêta-lactamases sont des bêtalactamines pourvues d'une faible activité antibiotique. Ils se fixent de façon irréversible aux bêta lactamases bactériennes, ce qui protège les bêtalactamines de l'inactivation et les rend efficaces sur des bactéries productrices de bêta lactamases de type pénicillinase (*Staphylocoques*, par exemple).

L'acide clavulanique est associé à l'amoxicilline (Augmentin) ou à la ticarcilline (Claventin), le sulbactam à l'ampicilline (Unacim) et le tazobactam à la piperacilline (Tazocilline). [36]

1.3.2.1. Amoxicilline-Acide clavulanique :

1.3.2.1.1. Pharmacocinétique :

L'association peut être administrée par voie orale ou parentérale et possède des propriétés pharmacocinétiques similaires à celles de l'amoxicilline seule. [8]

1.3.2.1.2. Spectre d'action :

Le spectre d'une combinaison est déterminé par celui de la bêta-lactame associée.

Les inhibiteurs de bêta-lactamases sont, pour leur part, actifs sur la plupart des bêta-lactamases chromosomiques produites par *S. aureus*, *H. influenzae*, *B. catarrhalis*, *Bacteroides spp*, mais pas sur celles produites par *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia spp*, et d'autres *Entérobactéries*. Les inhibiteurs de bêta-lactamases sont aussi actifs sur les bêta-lactamases plasmidiques (dont la plus connue, TEM-1, produite par *E. coli*). [8]

1.3.2.1.3. Effets indésirables :

La tolérance est bonne mais les réactions cutanées et les troubles digestifs sont plus fréquents qu'avec l'amoxicilline seule. [8]

CHAPITRE II : CLASSIFICATION DES ANTIBIOTIQUES

1.3.3. Les céphalosporines :

Les céphalosporines ont pour noyau commun l'acide 7-amino-céphalosporanique. Leur classification repose davantage sur leur spectre d'action de plus en plus large que sur une structure chimique commune.

On les répertorie de façon quelque peu arbitraire en générations successives :

- 1^o génération : céfadroxyl, céfazoline, céfradine, céfalexine, (céfalaridine, céfalotine, céfapirine) ;
- 2^o génération : céfamandole, cefoxitine, céfuroxime, céfaclor, céfatrizine, céforadine, céfotetan, céfonicide (céfotiam) ;
- 3^o génération : ceftriaxone, ceftazidime, cefotaxime, (céfopérazone, latamoxef cefsulodine) ;
- 4^o génération : cefépime, cefpirome.

La quatrième génération est aussi souvent nommée troisième génération à spectre élargi. [8]

1.3.3.1. Pharmacocinétique :

Les céphalosporines sont stables en milieu acide mais sont pour la plupart mal résorbées dans le tube digestif. Elles sont dès lors administrées pour la plupart par voie parentérale. Certains produits font exception : le céfadroxyl, la céfalexine, la céfatrizine et le céfaclor.

Pour les autres céphalosporines, certaines sont disponibles sous la forme d'une prodrogue estérifiée, libérant l'antibiotique dans le courant sanguin après clivage enzymatique (céfuroxime axétil).

Comme les pénicillines, les céphalosporines diffusent mais ne se concentrent pas dans les tissus. Elles passent toutefois mieux la barrière hémato-encéphalique, même si celle-ci n'est pas enflammée. La plupart des céphalosporines parentérales sont faiblement liées aux protéines plasmatiques.

Leur élimination est rapide ($t_{1/2}$ de 1 à 2 heures), à l'exception notable de la ceftriaxone qui possède une demi-vie plus nettement longue (6 à 8 heures) permettant des prises plus espacées. L'élimination des céphalosporines s'opère par voie rénale (filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire) et par métabolisation hépatique dans certains cas (céfalotine, ceftriaxone, céfopérazone, cefotaxime). [8]

1.3.3.2. Pharmacodynamie :

Les céphalosporines sont, comme les autres bêtalactamines, des antibiotiques bactéricides. Les céphalosporines sont des antibiotiques temps-dépendants. Les paramètres pharmacodynamiques descriptifs de leur efficacité bactério-clinique sont le temps pendant lequel les concentrations sériques sont supérieures à la concentration minimale inhibitrice (CMI). [37]

1.3.3.3. Spectre d'action :

Toutes générations confondues, les céphalosporines sont dépourvues d'activité sur *Entérocoques*, *Listeria* et *Legionella*.

CHAPITRE II : CLASSIFICATION DES ANTIBIOTIQUES

Les céphalosporines de 1^o génération présentent une bonne activité sur les coques à Gram (+), exception faite des entérocoques et des MRSA. Elles possèdent une activité limitée sur certaines espèces de bacilles Gram (-) tels que *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*. Les céphalosporines de 1^o génération constituent dès lors un traitement des infections graves à Gram (+) sensibles. En pratique, les formes à usage oral (céfadroxyl, céfalexine) représentent des alternatives à l'ampicilline et l'amoxicilline. Les formes à usage parentéral sont souvent limitées à l'usage en prophylaxie.

Les céphalosporines de 2^o génération ont un spectre élargi vers les bactéries à Gram (-), en particulier *Proteus* et *Enterobacter*. Elles sont également bien actives sur *Haemophilus influenzae* et sur les gonocoques. Enfin, la céfoxitine présente une activité modérée sur les anaérobies, dont *Bacteroides fragilis*.

Certaines céphalosporines de 3^o génération sont moins actives que les molécules des générations antérieures sur les Gram (+), notamment les *Streptocoques* et *Pneumocoques*. Par contre, elles sont actives à des concentrations très faibles sur les entérobactéries. De même, elles sont très actives sur *Haemophilus* et *Neisseria*. *Pseudomonas aeruginosa* entre dans le spectre de la ceftazidime et de la cefsulodine. Les céphalosporines de 3^o génération sont réservés au traitement des infections sévères à Gram (-) et restent en principe actives sur des germes multirésistants. L'émergence de la résistance est cependant en nette augmentation dans certaines espèces nosocomiales (*Enterobacter spp*, *Serratia spp*, *Acinetobacter spp*, *Pseudomonas aeruginosa*) et ceci reflète leur très large utilisation depuis une quinzaine d'années en milieu hospitalier. Elles constituent souvent un premier choix, en raison de leur bonne sécurité d'emploi.

Les céphalosporines de 4^o génération couvrent les Gram (-), y compris *Pseudomonas aeruginosa*, mais aussi les Gram (+). Elles conservent à l'heure actuelle une activité sur certaines espèces devenues résistantes aux céphalosporines de 3^o génération car elles résistent mieux que celles-ci à l'inactivation par certaines bêta-lactamases (en particulier les céphalosporinases). De plus, étant elles-mêmes peu inductrices de bêta-lactamases, elles pourraient remplacer les céphalosporines de 3^o génération pour le traitement des infections à germes résistants. Leur atout majeur par rapport aux céphalosporines de 3^o génération (notamment la ceftazidime) reste cependant leur spectre plus large vers les Gram (+). [8]

1.3.3.4. Effets indésirables :

➤ Tolérance :

- Les céphalosporines peuvent favoriser l'apparition d'une thrombophlébite au site d'injection.

CHAPITRE II : CLASSIFICATION DES ANTIBIOTIQUES

- Certaines céphalosporines présentent en outre des effets secondaires particuliers :

- ✓ Toxicité rénale, chez l'insuffisant rénal, une adaptation posologique est nécessaire avec la plupart des molécules.
- ✓ Colite pseudomembraneuse par surinfection à *Clostridium difficile* (surtout pour la céfopérazone).

- Pour les dérivés porteurs d'un radical N-méthyl-thiométhyl-tétrazole, ils diminuent la synthèse de facteurs de la coagulation vitamine K-dépendants, ou provoquent une destruction de la flore intestinale responsable de la synthèse de vitamine K). Ceci proscrit leur utilisation en particulier en prophylaxie chirurgicale ou au décours d'une intervention de chirurgie vasculaire, situations dans lesquelles l'usage d'anticoagulants de type antivitamine K est fréquemment préconisé. [8]

➤ **Risque allergique :**

Les céphalosporines sont peu toxiques. Elles sont responsables d'une hypersensibilité, qui peut être croisée avec l'allergie aux pénicillines et qui procède du même mécanisme. Les réactions précoces et les réactions anaphylactiques médiées par les IgE sont cependant plus rares, surtout pour les dérivés de la 3^e génération.

Les céphalosporines, les mono bactames et les Carbapénème sont contre-indiqués en cas d'allergie connue ou d'antécédents d'allergie immédiate aux bêtalactamines ou, plus spécifiquement, aux céphalosporines, aux Carbapénème et à l'aztréonam. [8]

➤ **Grossesse et allaitement :**

La plupart des céphalosporines ainsi que l'aztréonam sont compatibles avec la grossesse, à l'exception du céfamandole et du céfuroxime. Toutefois, par prudence, l'utilisation des Carbapénème doit être évitée pendant toute cette période, à l'exception du méro-pénème.

Le passage de ces antibiotiques dans le lait maternel est faible et les quantités ingérées très inférieures aux doses thérapeutiques. En conséquence, l'allaitement est possible. Toutefois, il convient d'interrompre l'allaitement ou le médicament en cas de survenue de diarrhée, de candidose ou d'éruption cutanée chez le nourrisson. [8]

-La céfoxitine est en revanche contre-indiquée pendant l'allaitement.

- Chez le prématuré et le nouveau-né, la ceftriaxone par voie intraveineuse est responsable d'accidents graves, parfois mortels, et de lithiases biliaires et rénales. Son administration est contre-indiquée dans

CHAPITRE II : CLASSIFICATION DES ANTIBIOTIQUES

cette population en cas d'hyper-bilirubinémie ou de nécessité d'apports calciques. De plus, cette molécule ne doit pas être mélangée à des solutions contenant du calcium. [37]

1.3.3.5. Interactions médicamenteuses :

La combinaison d'une céphalosporine néphrotoxique (cefaloridine) et d'un autre agent néphrotoxique peut accroître le risque de toxicité rénale.

Les céphalosporines à radical thio-méthyl-tétrazole ne doivent pas être administrées conjointement à de l'alcool ou des antivitamines K, dont elles en augmentent les effets.

Le probénécide accroît les taux sériques des céphalosporines en diminuant leur excrétion rénale. [8]

2. Les macrolides et apparentés :

2.1. Définition :

De nombreux antibiotiques inhibent la synthèse des protéines en tant que mécanisme d'action, en faisant l'un des mécanismes antibactériens les plus courants et importants (Lange et al. 2007).

Les macrolides parentaux sont produits par la fermentation de micro-organismes du sol, et certains de ces anciens macrolides sont encore aujourd'hui des agents thérapeutiques utiles (Demain 2009 ; Demain et Sanchez 2009 ; Omura 2011). Ils représentent également une ressource inestimable de matières premières chimiques qui ont donné naissance à de nombreux dérivés semi-synthétiques importants présentant diverses caractéristiques améliorées responsables d'une efficacité et d'une sécurité accrues.

Il existe deux catégories de macrolides : les macrolides vrais et les macrolides apparentés (Feki et coll., 2006).

Les macrolides vrais sont classés par leur nombre d'atomes de carbone au niveau de leur noyau :

- 14 atomes de carbone : érythromycine, roxithromycine, clarithromycine.
- 15 atomes de carbone : azithromycine.
- 16 atomes de carbone : josamycine, midécamycine, spiramycine.

Les macrolides apparentés se répartissent en trois catégories :

1. Les streptogramines ou synergistines : pristinamycine.
2. Les lincosamides : clindamycine, lincomycine.
3. Les kétolides : télithromycine. [38]

CHAPITRE II : CLASSIFICATION DES ANTIBIOTIQUES

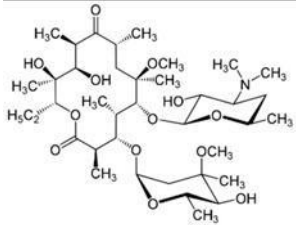
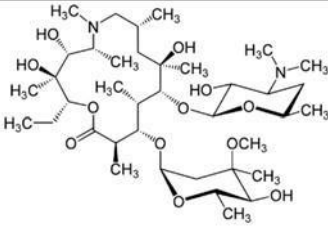
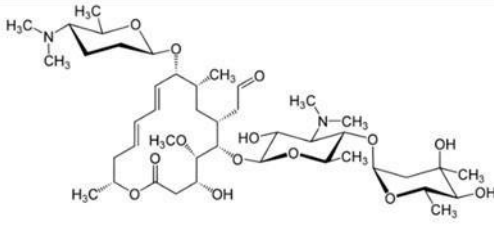
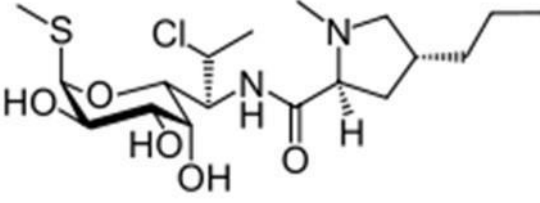
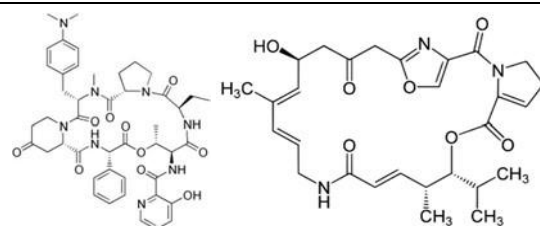
Molécule	Formule topologique
Clarithromycine (14 Atomes de carbone)	
Azithromycine (15 Atomes de carbone)	
Spiramycine (16 Atomes de carbone)	
Clindamycine	
Pristinamycine	

Tableau 4 : Structure chimique des différents macrolides (Patrick et Depovere, 2003)

2.2. Pharmacocinétique :

Les macrolides sont absorbés par voie orale de façon modérée, d'où les doses importantes administrées. Cependant, les plus récents ont une bonne biodisponibilité. Les macrolides présentent une excellente diffusion tissulaire, mais ils ne traversent pas la barrière méningée. L'élimination des macrolides est biliaire, après métabolisation hépatique. La métabolisation de l'érythromycine par le cytochrome P450 conduit à la formation d'un dérivé capable de s'y lier avec forte affinité, ce qui

CHAPITRE II : CLASSIFICATION DES ANTIBIOTIQUES

conduit à un risque d'interactions médicamenteuses. Les macrolides sont bactériostatiques ou bactéricides, selon leur concentration, l'espèce bactérienne en cause, la densité de l'inoculum et la phase de croissance des bactéries. [39]

2.3. Pharmacodynamie :

Certains antibiotiques peuvent être facilement classés comme ayant un effet de destruction dépendant du temps (antibiotiques bêtalactamines) ou un effet de destruction dépendant de la concentration (aminoglycosides), ce n'est pas le cas pour les macrolides. Les macrolides semblent différer en ce qu'ils ne peuvent pas être catégorisés par un seul paramètre pharmacodynamique. Une grande partie de la littérature actuelle suggère que le temps pendant lequel l'organisme est exposé à des concentrations adéquates au-dessus de la CMI ($T > CMI$) est le meilleur prédicteur d'efficacité. Cependant, Craig et al, ont récemment suggéré que l'AUC (0-24) /CMI est le paramètre pharmacocinétique/pharmacodynamique cible basé sur un modèle in vivo chez la souris. [40]

2.4. Mécanisme d'action :

Tous les macrolides doués d'une activité antibactérienne significative présentent une structure chimique commune constituée d'un macrocycle lactonique comprenant un ensemble de 14 atomes (érythromycine, roxithromycine, dirithromycine [précurseur du composé actif, l'érythromycyclamine] et clarithromycine ou 6-méthoxy-érythromycine), 15 atomes (azithromycine) ou 16 atomes (spiramycine, josamycine et midécamycine).

Les kétolides (télithromycine) constituent une classe de composés antibiotiques dérivés des macrolides : ce sont des 3-kétomacrolides qui sont caractérisés par l'absence de cladinose, remplacée par une fonction cétone. Dans tous les macrolides, à l'exception des kétolides, ce cycle est substitué, d'une part, par un sucre aminé et, d'autre part, par un sucre neutre.

Les apparentés aux macrolides sont :

- ✓ Les lincosamides (clindamycine) ;
- ✓ Les synergistines ou streptogramines, encore appelées virginiamycines ou synergimycines (pristinamycine et quinupristine/dalfopristine formées de deux molécules agissant de manière synergique, ce qui leur permet d'exercer une action bactéricide) ;
- ✓ Les kétolides (télithromycine) qui sont des dérivés semi synthétiques des macrolides en C14.

Les macrolides pénètrent dans les bactéries sous la forme non ionisée qui est prédominante à pH alcalin. Ils y inhibent la synthèse des protéines ARN-dépendantes en se liant de façon réversible à la sous-unité 50S des ribosomes, au niveau du site P. Ils empêchent ainsi le transfert du complexe

CHAPITRE II : CLASSIFICATION DES ANTIBIOTIQUES

peptidyl-ARNtr depuis le site P vers le site A, ce qui entraîne une inhibition de l'élongation de la chaîne peptidique. [39]

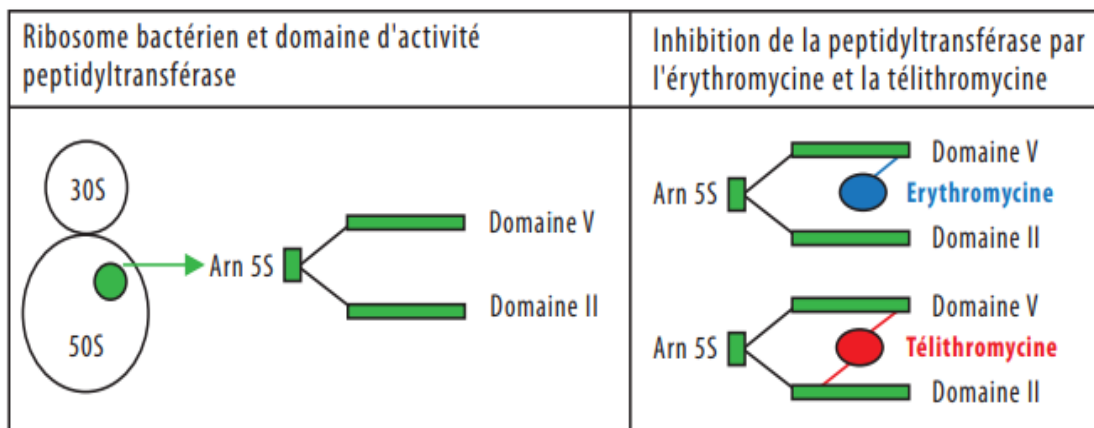


Figure 9 : Mécanisme d'action des macrolides.

L'érythromycine se fixe sur le domaine V, alors que les kétolides (télithromycine) effectuent un double ancrage, à la fois aux domaines II et V, par l'intermédiaire de la chaîne carbamate. Ceci explique leur activité sur des souches résistantes aux autres macrolides. Sur le plan pharmacocinétique, l'érythromycine peut être inactivée par le liquide gastrique acide. [39]

2.5. Spectre d'action :

Les macrolides ont une activité bactériostatique mais ils deviennent bactéricides à forte concentration, notamment au niveau de la gencive et du tissu osseux.

Les macrolides apparentés ont un spectre d'activité plus étendu que les macrolides vrais (Descroix, 2010).

D'une façon générale, tous les macrolides (Tableau 4) ont un spectre d'action orienté principalement vers les Gram +. En effet, ils pénètrent mal au travers de la membrane externe des Gram -.

Les macrolides sont efficaces sur les :

- Cocci Gram + aérobies et anaérobies : *streptocoques* et *pneumocoques* ;
- Bacilles Gram + : *Coryne bactéries*, *Listeria*, *Bacillus anthracis*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Rouget du porc* ;
- Cocci gram - : *gonocoque*, *méningocoque* (sauf méningite) ;
- Bacille Gram - : *Helicobacter pylori*, *Haemophilus*, *Legionella pneumophila*, *Campylobacter*, *Moraxella catarrhalis*;
- Anaérobies strictes: *Propionibacterium acnes*, *Clostridium*;

CHAPITRE II : CLASSIFICATION DES ANTIBIOTIQUES

- Autres: *Mycoplasma*, *Chlamydiae*, *Coxiella burnetii*, *Rickettsia*, tréponème, *Toxoplasma gondii*.

En plus, les kétolides sont actifs contre les souches de *S.pneumoniae* résistantes à l'érythromycine. Les lincosamides sont très actifs sur les *Staphylocoques* et les anaérobies et les synergistines sont efficaces contre les *Pneumocoques* résistants et les *Staphylocoques méti-R*. [39]

Classe	DCI	Demi-vie (h)
Macrolides	Érythromycine	1,9
	Roxithromycine	8 à 13
	Clarithromycine	2,2 à 4,7
	Azithromycine	14 à 48
	Dirithromycine	16 à 65
	Midécamycine	1 à 2,2
	Josamycine	1 à 2
	Spiramycine (6 MUI)	5 à 8
Kétolides	Télithromycine	2 à 10
Lincosamides	Clindamycine	2,5
Synergistines	Pristinamycine	6

Tableau 5 : Principaux macrolides et dérivés apparentés.

2.6. Effets indésirables :

De façon générale, les macrolides et dérivés présentent un excellent profil de sécurité.

- **Intolérance digestive :** (effet le plus fréquent) avec nausées, vomissements, diarrhée et inconfort abdominal. Ces manifestations sont surtout retrouvées chez l'enfant (7 à 15 %). Les manifestations digestives observées au cours des traitements par l'érythromycine ne sont généralement pas la conséquence de son effet antibiotique mais de son pouvoir de libérer de la motiline ou d'activer les récepteurs à la motiline. Les effets gastro-intestinaux sont plus fréquents avec la télithromycine qu'avec les autres macrolides. [39]
- **Allongement de l'espace QT à l'électrocardiogramme** (érythromycine, clarithromycine). [39]

CHAPITRE II : CLASSIFICATION DES ANTIBIOTIQUES

- **Hépatotoxicité** : il peut s'agir d'une simple élévation des transaminases, voire d'un ictère ou d'une hépatite cholestatique réversible survenant les dix premiers jours (1 %). Ces troubles imposent l'arrêt immédiat du traitement. [39]
- **Allergie** : (0,5 % avec l'érythromycine) : prurit, érythème et urticaire. [39]
- **Ototoxicité** : exceptionnelle, des troubles transitoires de l'audition peuvent survenir dès les 48 premières heures de traitement avec l'érythromycine. Ils régressent dès l'arrêt du traitement.
- La télithromycine est connue pour engendrer des étourdissements, mais aussi des céphalées, des troubles du goût, une élévation des transaminases hépatiques et des candidoses vaginales.
- Les lincosamides sont parmi les antibiotiques les plus impliqués dans la survenue de colites pseudomembraneuses (risques de diarrhées post antibiothérapie dues à la sélection d'un germe résistant qu'est *Clostridium difficile*) que l'on peut traiter par des antibiotiques comme la vancomycine ou le métronidazole. [39]

2.7. Interactions médicamenteuses :

L'érythromycine diminue le catabolisme de nombreux médicaments en inhibant le cytochrome P₄₅₀ CYP 3A4, ce qui peut entraîner des élévations importantes de la concentration plasmatique de ces médicaments administrés en même temps, et être à l'origine d'effets indésirables parfois graves.

• Inducteurs de torsade de pointe par allongement de l'espace QT :

Les associations suivantes sont contre-indiquées :

- ✓ Cisapride et érythromycine ou clarithromycine ;
- ✓ Pimozide et clarithromycine ;
- ✓ Disopyramide et érythromycine ou clarithromycine ;
- ✓ Quinidine et érythromycine.
- **Statines** : risque de rhabdomyolyse.
- **Théophylline** : risque de surdosage avec agitation, céphalées, tremblements, convulsions, tachycardie, douleurs précordiales, troubles du rythme avec l'érythromycine, la clarithromycine, la josamycine et la roxithromycine.
- **Carbamazépine** : risque de surdosage avec somnolence, ataxie, troubles de l'équilibre, nystagmus, confusion, nausées, vomissements avec l'érythromycine, la clarithromycine, la josamycine et la midécamycine.
- **Dérivés de l'ergot de seigle** : risque d'apparition d'ergotisme (absence de vascularisation des extrémités avec risque de nécroses) en cas d'association de l'ergotamine ou de la DHE (Di-

CHAPITRE II : CLASSIFICATION DES ANTIBIOTIQUES

hydro-ergotamine) avec l'ensemble des macrolides, sauf la spiramycine.

- **Ciclosporine** : risque de surdosage avec insuffisance rénale, hypertension artérielle, convulsions avec l'érythromycine, la clarithromycine, la josamycine, la midécamycine et la roxithromycine.
- **Digitaliques** : risque de surdosage avec nausées, vomissements, troubles du rythme graves avec l'érythromycine, la clarithromycine, la roxithromycine et l'azithromycine.
- **Antivitamine K** : risque de surdosage, avec accidents hémorragiques, avec l'érythromycine, la josamycine, la clarithromycine, la roxithromycine et l'azithromycine.
- **Benzodiazépines** : en particulier le midazolam ou le triazolam : risque de surdosage avec troubles psychomoteurs, troubles du comportement avec amnésie antérograde, trouble de la conscience et psychomoteurs.
- **Alfentanil** (morphinique en anesthésie) sur- dosé avec l'érythromycine.
- **Rifabutine** surdosée avec risque d'uvéite et de leucopénie avec la clarithromycine. [39]

3. Les Nitro-imidazoles :

3.1. Définition :

Les 5-nitroimidazoles sont des dérivés semi-synthétiques de l'azomycine produite par les *Streptomyces*. Leur action antibactérienne a été découverte fortuitement, car les dérivés de l'imidazole étaient avant tout considérés comme antiparasitaires. En réalité, les 5-nitroimidazoles sont spécifiquement dirigés contre les organismes anaérobies et certains protozoaires. Il faudra donc régulièrement leur associer d'autres antibiotiques pour éliminer les germes aérobies potentiellement présents. [41]

Les antibiotiques nitroimidazoles peuvent être catégorisés selon l'emplacement du groupe fonctionnel nitro. Parmi la gamme 5-nitro, on retrouve le métronidazole, le tinidazole, le nimorazole, le dimétridazole, le prétomanide, l'ornidazole, le mégazol et l'azanidazole. [42]

CHAPITRE II : CLASSIFICATION DES ANTIBIOTIQUES

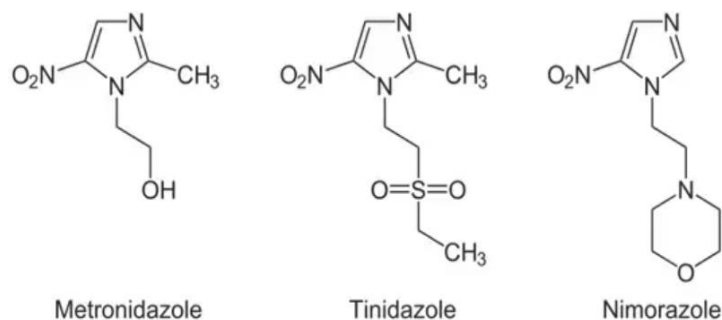


Figure 10: structure chimique de quelques dérivés des nitro-imidazoles.

3.2. Pharmacocinétique :

Les 5-nitroimidazoles sont bien résorbés par voie orale, mais aussi par voie rectale, vaginale et topique. L'absorption orale du métronidazole est excellente, avec une biodisponibilité souvent rapportée comme 90%. L'absorption par le rectum a été rapportée comme étant d'environ 67 à 82% sur la base de calculs avec des doses intraveineuses équivalentes utilisées comme référence. L'absorption intravaginale du métronidazole présente une variation importante selon le véhicule utilisé. Cependant par voie topique, le gel de métronidazole à 0,75% a une faible absorption systémique. Les 5-nitroimidazoles se distribuent dans les liquides de l'organisme, y compris dans le liquide céphalorachidien. Cette bonne diffusibilité est assurée par leur petite taille et leur faible liaison aux protéines. Leur élimination s'opère par voie rénale, après métabolisation hépatique. [41, 43]

La clairance totale du métronidazole varie de 2,1 à 6,4 L/h/kg de poids corporel. Le métronidazole semble présenter une clairance dépendante de la dose pour des doses allant de 250 à 2000mg. La demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) du métronidazole varie de 6 à 10h, avec la plupart des études rapportant des valeurs dans la plage de 8h. [43]

3.3. Pharmacodynamie :

Les nitro-imidazoles peuvent être bactéricides à concentration suffisante ($CMB = 10 \times CMI$). Ils présentent tous le même spectre ; certains sont toutefois actifs à des concentrations plus faibles que d'autres (CMI tinidazole < CMI ornidazole < CMI métronidazole). [41]

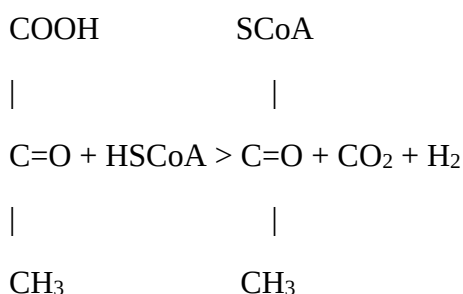
La concentration plasmatique maximale (C_{max}) après une dose orale unique de 500mg est environ 8 à 13 mg/L, avec un temps correspondant à la C_{max} (t_{max}) de 0,25 à 4h. [43]

CHAPITRE II : CLASSIFICATION DES ANTIBIOTIQUES

L'administration rectale de métronidazole 500mg a produit des valeurs de C_{max} d'environ 4 à 5,5 mg/L, avec des valeurs de t_{max} allant de 0,5 à 1h pour un lavement de rétention à 4 à 12h pour des suppositoires. [43]

3.4. Mécanismes d'action :

L'antibiotique est activé par réduction de son groupement nitro après pénétration dans les bactéries anaérobies (mais également chez quelques rares espèces micro-aérophiles : *Helicobacter pylori*, *Campylobacter*, *Gardnerella vaginalis*) qui sont à même d'opérer des réactions d'oxydo-réduction à un potentiel rédox suffisamment bas que pour réduire le groupement nitro. Selon la séquence :



L'hydrogène ainsi produit réduit progressivement la fonction nitro selon la séquence :



La réduction du NO₂ du nitro-imidazole s'opère préférentiellement à celle des coenzymes bactériens (NAD⁺ et NADP⁺), conduisant à une diminution du stock des enzymes réduits importants pour le métabolisme de la bactérie. Par ailleurs, certains des radicaux libres et produits intermédiaires produits sont très réactifs et dès lors susceptibles de causer directement des dommages à l'ADN.

3.5. Spectre d'action :

L'action de ces antibiotiques est restreinte aux bactéries anaérobies, ainsi qu'à certaines espèces micro aérophiles et protozoaires anaérobies médicalement significatifs tels que *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica* et *Giardia lamblia*, en raison de leur nécessité d'être activés par réduction. Ainsi, en cas de soupçon de la présence simultanée de bactéries aérobies, il est toujours recommandé de les utiliser en association avec d'autres antibiotiques. [41]

3.6. Effets indésirables :

Les effets secondaires les plus courants concernent le tractus gastro-intestinal : nausées, anorexie, diarrhée, malaise épigastrique, crampes abdominales, goût métallique, sécheresse de la bouche. Les vomissements sont rares. La langue velue, la glossite et la stomatite peuvent être dus à une intensification soudaine de la candidose. [44]

CHAPITRE II : CLASSIFICATION DES ANTIBIOTIQUES

Les nitro-imidazoles induisent rarement des troubles neurologiques (paresthésies, neuropathies périphériques, encéphalopathies, crises épileptiques) et des troubles hématologiques (agranulocytose). [41]

De plus grandes préoccupations sont son potentiel mutagène et sa cancérogénicité chez certains animaux, mais pas tous. Ceux-ci sont considérés comme des risques faibles, et les études de suivi des patients traités à ce jour ne révèlent pas d'incidence accrue de cancer, bien que les praticiens doivent décider si les avantages de la thérapie l'emportent sur les risques potentiels. Le métronidazole ne doit être utilisé que pour des indications approuvées, sauf dans le cadre de la recherche, et ne doit pas être utilisé à des fins prophylactiques, bien qu'il soit efficace. [45]

3.7. Interactions médicamenteuses :

Les nitro-imidazoles peuvent provoquer un effet similaire à celui du disulfirame (connu sous le nom d'"effet antabuse"), où leur prise conjointe avec de l'alcool entrave sa métabolisation complète. Cela conduit à l'accumulation d'acétaldéhyde, responsable de symptômes désagréables tels que des troubles cardiovasculaires, des bouffées de chaleur et de la confusion.

De plus, ils interfèrent avec le métabolisme des anticoagulants oraux, ce qui augmente le risque d'hémorragie en cas de surdosage. Par conséquent, il est essentiel de surveiller étroitement les patients prenant des anticoagulants coumariniques pendant leur traitement par des nitro-imidazoles. [41]

3.8. Contre-indications :

Il est recommandé de s'abstenir d'utiliser les nitro-imidazoles pendant l'allaitement en raison de leur passage dans le lait maternel. Cependant, des études cliniques ont documenté leur sécurité d'emploi pendant la grossesse. [41]

4. Les Tétracyclines :

4.1. Définition :

Les tétracyclines ou cyclines, première famille d'antibiotiques à large spectre découverte en 1948 à partir de *Streptomyces aureofaciens*, doivent leur nom à leur structure tétracyclique commune (noyau naphtacène-carboxamide), sur laquelle viennent se greffer des substituants en position 5, 6, 7 (figure 11), naturels ou par semi-synthèse les tétracyclines possèdent un caractère amphipathique par la présence de cycles lipophiles d'une part et de substituants hydrophiles d'autre part, on distingue les tétracyclines:

- De première génération : chlortétracycline, oxytétracycline, tétracycline, déméclocycline ;

CHAPITRE II : CLASSIFICATION DES ANTIBIOTIQUES

- De deuxième génération : doxycycline, minocycline ;
- Et de troisième génération : glycylcyclines sont des dérivés semi-synthétiques des tétracyclines. La tigécycline, premier dérivé disponible, est le dérivé 9-tert-butyl-glycylamido- de la minocycline. [8, 46]

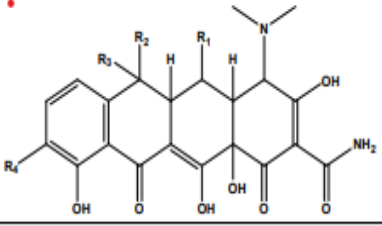
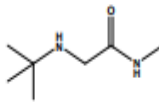
				
drug	-R ₄	-R ₃	-R ₂	-R ₁
tetracycline	-H	-OH	-H	-H
doxycycline	-H	-CH ₃	-H	-OH
minocycline	-H	-H	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃
tigecycline		-H	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃

Figure 11 : Structure chimique des tétracyclines et de la tigécycline (glycécycline).

4.2. Pharmacocinétique :

L'absorption des tétracyclines est bonne par voie orale en raison de la lipophilie suffisante de ces molécules. Satisfaisante pour les cyclines de première génération (60-80 %), meilleure pour les cyclines de deuxième génération (95 %), C_{max} : 3-4 heures pour l'ensemble des molécules. Les voies intraveineuse et intramusculaire utilisant des sels hydrosolubles sont délicates à mettre en œuvre en raison du risque de thrombophlébite d'une part et de douleur d'autre part. La tigécycline n'est disponible actuellement que sous forme injectable, ce qui contribue à limiter son usage au milieu hospitalier.

Les tétracyclines se distribuent largement dans les liquides et tissus de l'organisme et pénètrent aisément dans les cellules, avec affinité particulière pour les os et les dents. Cependant, le tissu adipeux, le cerveau et la prostate sont peu perméables aux tétracyclines, sauf aux plus dérivés les plus lipophiles (doxycycline et minocycline). La liaison aux protéines est comprise entre 50 et 90%, selon la molécule.

L'élimination est principalement par voie rénale et est inversement proportionnelle à la liaison aux protéines rénales surtout pour les cyclines de première génération ($T_{1/2}$ = 8-10 heures) ; biliaire surtout pour les cyclines de deuxième génération ($T_{1/2}$ = 16-18 heures).

CHAPITRE II : CLASSIFICATION DES ANTIBIOTIQUES

La demi-vie de 15 à 20h pour la doxycycline, la minocycline et la tigécycline permettent l'administration uni-quotidienne. [8, 46]

4.3. Pharmacodynamie :

Des antibiotiques bactériostatiques à très large spectre d'activité qui repose sur l'inhibition de la synthèse des protéines ribosomales.

La demi-vie des tétracyclines est entre 15 et 20h. [8]

4.4. Mécanismes d'action :

Les tétracyclines inhibent la synthèse protéique bactérienne en se liant au site A de haute affinité, de la sous-unité ribosomale 30S, bloquant ainsi l'entrée de l'acide aminé apporté par l'acide ribonucléique (ARN) de transfert, dans la chaîne d'élongation peptidique. [47]

4.5. Spectre d'action :

En règle générale, ces antibiotiques sont bactériostatiques à très large spectre extrêmement étendu. Les tétracyclines sont donc actives vis-à-vis des coques et bacilles à Gram positif (*Staphylococcus aureus*, *S.pyogenes*, *Streptococcus pneumonia*, *Enterococcus faecalis*), des coques et bacilles à Gram négatif (*Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenza*, *Haemophilus ducreyi*..) y compris des germes intracellulaires, ainsi que des anaérobies (*Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Pseudomonas aeruginosa*). [8, 47]

4.6. Effets indésirables :

Généralement bien tolérées mais elles peuvent induire des effets secondaires non négligeables.

Les principaux effets indésirables sont :

- Troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées, mais aussi ulcères œsophagiens).
- Neurosensoriels : hypertension intracrânienne, vertiges.
- Immunologiques et dentaires : lupus médicamenteux et pigmentations dentaires chez l'adulte parfois induits par la minocycline.
- Atteintes cutanéomuqueuses : photosensibilité.
- Désordres hépatiques (dégénérescence graisseuse) et rénaux (augmentation de l'urémie). [8, 46, 47]

4.7. Interactions médicamenteuses :

Les principales interactions médicamenteuses sont :

CHAPITRE II : CLASSIFICATION DES ANTIBIOTIQUES

- Réduction de l'absorption des tétracyclines en cas de prise concomitante d'un cation divalent (Ca^{2+} , Fe^{2+}) présent par exemple dans les antiacides et la supplémentation martiale.
- Réduction de l'absorption des tétracyclines en cas de prise concomitante de didanosine ou d'agents antidiarrhéiques.
- Réduction des concentrations sériques de la doxycycline en cas d'association avec des anticonvulsivants.
- Néphrotoxicité potentielle en association aux diurétiques, ou au méthoxy-flurane.
- Réduction des besoins en insuline sous tétracyclines.
- Baisse de l'efficacité des contraceptifs oraux sous tétracyclines.
- Élévation de l'international normalized ratio (INR) en cas d'association aux antivitamines K et élévation de la digoxinémie en cas d'association aux digitaliques.
- Le catabolisme des tétracyclines est accéléré (et leur demi-vie est donc réduite) par des inducteurs de métabolisme hépatique, tels que la carbamazépine, les phénytoïnes et les barbituriques. [8, 46]

4.8. Contre-indications :

Les contre-indications absolues sont :

- La grossesse, en raison des risques de stéatose aiguë gravidique, de coloration du germe dentaire (surtout pendant le troisième trimestre de grossesse), du retentissement sur la croissance osseuse fœtale. La prise par mégarde d'une dose unique ne doit pas provoquer d'inquiétude particulière : aucune tératogénicité n'a été formellement démontrée.
- L'allaitement.
- Le nourrisson et l'enfant de moins de 7-8 ans.
- Le sujet sous rétinoïdes (risque d'hypertension intracrânienne).
- Allergie documentée.
- Myasthénie. [47]

CHAPITRE II : CLASSIFICATION DES ANTIBIOTIQUES

	Tétracyclines de première et deuxième génération	Glycylcyclines
Principales molécules	1 ^{ère} génération : tétracycline, oxytétracycline 2 ^{ème} génération : doxycycline, minocycline	Tigécycline
Pharmacocinétique	Abs : 1 ^{ère} génération : 60-80% 2 ^{ème} génération : 95 % VD : 1 ^{ère} génération : 1 ; 2 ^e génération : 0,7 LP : 1 ^{re} génération : 60 % ; 2 ^e génération : 80 % T_{1/2} : 1 ^{re} génération : 8-10 h ; 2 ^e génération : 16-18 h	Abs : 0% VD : 7-9 LP : 68 % T _{1/2} : 36 h
Mode d'action	Fixation de la sous-unité 30s ribosome, inhibition de la synthèse protéique (1 ^{re} et 2 ^e génération)	Fixation de la sous-unité 30s ribosome, inhibition de la synthèse protéique
Mécanismes de résistance	Efflux « Protection ribosomale » Inactivation enzymatique	Non connus Diminution de sensibilité par efflux chez les BGN ?
Spectre usuel	Spirochètes, intracellulaires, anthroponoses, P. acnes, Plasmodium spp.	Gram positif dont SAMR, ERV Gram négatif dont BLSE Intracellulaires, anaérobies
Principales indications	Acné Leptospirose, borréliose de Lyme Inf. OP Urétrites et MST documentées Pathologies d'inoculation Prophylaxie palustre	Infections de la peau et des tissus mous et abdominales en l'absence d'alternative, utilisation dans les infections sévères à entérobactéries sécrétrices de carbapénémases
Contre-indications	Femme enceinte ou allaitante Enfant de moins de 8 ans Allergie, myasthénie Association aux rétinoïdes	Femme enceinte ou allaitante Enfant de moins de 18 ans Allergie

Tableau 6: Comparaison des principales caractéristiques des tétracyclines de première et deuxième génération et des glycylcyclines. [46]

Abs : absorption (%) ; VD : volume diffusion en l/kg ; LP : liaison protéique (%) ; T_{1/2} : demi-vie d'élimination (h) ; BGN : bacille à Gram négatif ; SAMR : Staphylocoque aureus méticillino-résistant ; ERV : entérocoque résistant à la vancomycine ; BLSE : entérobactérie sécrétrice de bêta lactamase à spectre étendu ; Inf. OP : infections oculaires et pulmonaires non

CHAPITRE II : CLASSIFICATION DES ANTIBIOTIQUES

sévères dues à *Chlamydia spp*, ou à *Mycoplasma spp*. ; MST : maladies sexuellement transmissibles.

5. Les aminosides ou glyco-aminosides :

5.1. Définition :

Les aminoglycosides, également appelés aminosides, représentent une classe importante d'antibiotiques en raison de leur spectre d'action et de leur efficacité, ils sont une catégorie d'antibiotiques bactéricides réservés à des infections généralement sévères et résistantes à d'autres classes d'antibiotiques.

Cependant, leur emploi est parfois limité en raison de la possibilité de toxicité (existence d'une néphrotoxicité et d'une ototoxicité) oblige à un strict respect des indications ainsi qu'à une surveillance adaptée. [48]

5.2. Structure et classification :

Ce sont des hétérosides naturels formés par un ou plusieurs glycosides liés à un amino-cyclitol. Il existe plusieurs centaines de molécules naturelles et héli-synthétiques. Elles sont classées par UMEZAWA en 1979 puis par BRYSKIER en 1995 en fonction de la structure chimique centrale en trois classes :

1. Streptamine : spectinomycine ;
2. Deoxystreptamine: Framycétine, Néomycines, Kanamycines, Gentamicine, Tobramycine, Amikacine, Nétilmicine ;
3. Streptidine : Streptomycine. [48]

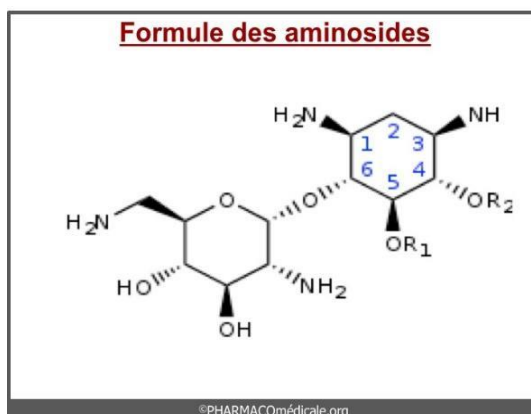


Figure 12: Formule chimique des aminosides (CNPM, Pharmacomedical.org)

CHAPITRE II : CLASSIFICATION DES ANTIBIOTIQUES

5.3. Spectre d'action :

Les aminoglycosides sont des antibiotiques bactéricides à large spectre, ils agissent en inhibant la synthèse protéique des bactéries en se liant de manière spécifique à la sous-unité 30S du ribosome. Les espèces constamment sensibles :

- Les bacilles à Gram négatif aérobies : *Entérobactéries*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter spp.*
- Les Cocci gram négatifs.
- Les Cocci à Gram positif aérobies : essentiellement les *staphylocoques*, alors que les *Entérocoques* et les *Streptocoques* présentent une résistance naturelle de bas niveau.
- Les bacilles à Gram positif aérobies : *Listeria monocytogenes*, *Bacillus spp*, *Corynébactéries*.
- Ils sont, en revanche, inactifs sur les bactéries anaérobies strictes et sur *Stenotrophomonas maltophilia* et *Burkholderia cepacia*.
- Les aminoglycosides présentent une activité in vitro vis-à-vis des *Mycobactéries* (la streptomycine a été un des premiers antibiotiques antituberculeux). [49]

5.4. Pharmacocinétique :

Les aminosides sont mal absorbés par voie digestive, ce sont habituellement administrés par voie parentérale (IM généralement et IV) pour atteindre des concentrations thérapeutiques.

Les aminosides diffusent bien dans les liquides extra-cellulaires avec une concentration élevée dans le cortex rénal (des concentrations 12 à 20 fois supérieures à celles du plasma) expliquant la toxicité rénale importante de ces molécules et ils se distinguent également par leur affinité importante vis-à-vis des cellules cochléaires. [50, 51]

Les aminosides sont éliminés sans métabolite par filtration glomérulaire rénale, sans sécrétion biliaire ni digestive. Une demi-vie d'élimination d'environ deux heures chez les sujets à fonction rénale normale. Il existe une phase d'élimination tardive (> 20 heures) par accumulation dans le cortex rénal. [52]

5.5. Pharmacodynamie :

- Effet bactéricide concentration dépendant : Le caractère « concentration dépendant » des aminosides a été validé par les travaux de Moore et coll.

Elle évolue en trois phases :

1. Bactéricidie rapide dès la première heure de traitement ;
2. Apparition d'un phénomène de résistance adaptative suite à la première dose caractérisée par une bactéricidie beaucoup plus lente ;

CHAPITRE II : CLASSIFICATION DES ANTIBIOTIQUES

3. Enfin une phase de recroissance bactérienne : dans cette phase, il peut y avoir une recroissance bactérienne, si la concentration d'aminoglycosides diminue en dessous des niveaux nécessaires pour maintenir une action bactéricide efficace. [52]
- Effet post antibiotique : L'EPA des aminosides est prolongée du fait d'une fixation irréversible sur les ribosomes. Il est de l'ordre de deux à quatre heures in vitro, multiplié par deux à dix in vivo. Il autorise ainsi l'espacement des injections sans craindre de recroissance bactérienne. [52]

5.6. Posologie et durée de traitement :

Les posologies sont variables en fonction de la gravité du tableau clinique, du terrain et du germe identifié ou suspecté. Les posologies chez le nourrisson et l'enfant sont les mêmes que chez l'adulte et la dose unique journalière reste la règle (ANSM).

Dans de nombreux cas, les aminoglycosides sont administrés en dose uni-quotidienne (dose journalière administrée en 1 seule infusion), ce qui permet d'obtenir une efficacité maximale (importance du pic sérique et d'autres facteurs pharmacodynamiques) et une toxicité minimale (moindre capture rénale et auditive).

- Gentamicine, tobramycine : 3-8 mg/kg/jour.
- Nétilmicine : 4-8 mg/kg/jour.
- Amikacine : 15-30 mg/kg/jour.

Dans la majorité des cas, les aminosides sont utilisés pour une durée de 2 ou 3j. Selon l'évolution clinique, il pourra être poursuivi au maximum 5 jours. [27]

5.7. Intérêt thérapeutique :

Réservées au traitement des infections sévères en raison de leur marge thérapeutique étroite. L'utilisation des aminosides en monothérapie est rare. Dans la quasi-totalité des situations, les aminosides sont utilisés en association spécifique avec une bêta-lactame dans le traitement des infections graves à *Enterococcus*, notamment les endocardites. Ils peuvent également constituer l'un des médicaments de la poly antibiothérapie de la tuberculose (en association avec l'isoniazide, la rifampicine et l'éthambutol). [27, 8]

En mars 2011, l'AFSSAPS en collaboration avec la SPILF, publie une mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie injectable. Leurs indications sont les suivantes :

- ✓ Chocs septiques non documentés ;
- ✓ Traitements probabilistes des infections à risque (infections nosocomiales tardives, infections sur corps étranger) ;
- ✓ Sujets à risque (immunodéprimés en sepsis sévère, nouveau-nés, mucoviscidose) ;

CHAPITRE II : CLASSIFICATION DES ANTIBIOTIQUES

- ✓ Certaines infections urinaires (sepsis sévère à point de départ urinaire).
- ✓ Infections documentées ou suspectées à *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp*, entérobactéries sécrétrices d'une céphalosporinase (*Serratia spp*, *Enterobacter spp*, *Citrobacter spp*).
- ✓ Endocardites infectieuses à coques à Gram positif et à *Bartonella spp* (préférentiellement la gentamicine voire la nétilmicine) ;
- ✓ Listérioses et méningites à *Listeria monocytogenes*.

5.8. Effets indésirables :

Les effets indésirables des aminosides sont dominés par les toxicités auditive et rénale.

- **Ototoxicité** : L'ototoxicité des aminoglycosides est responsable d'atteintes irréversibles au niveau de l'oreille interne. [50]

Elle semble être corrélée aux concentrations d'aminosides dans le liquide labyrinthique, où s'accumule l'antibiotique. Cette toxicité est surtout observée pour des doses quotidiennes élevées, en cas de traitement prolongé plus de sept jours, d'insuffisance rénale ou d'atteinte auditive antérieure. [52]

- **Néphrotoxicité** : La néphrotoxicité est liée à de nombreux facteurs ; la dose administrée, la durée du traitement et la fréquence des injections (pour une même dose, une injection quotidienne semble moins toxique que trois). Par ailleurs, l'âge et l'insuffisance rénale sont aussi des facteurs défavorables. [50]

En raison des risques de toxicité, les aminoglycosides sont à utiliser prudemment chez les patients présentant les facteurs de risques évoqués plus haut et chez les femmes enceintes. [8]

5.9. Interactions médicamenteuses :

Les interactions médicamenteuses peuvent être groupées en fonction de leurs conséquences :

- Médicaments qui augmentent le risque de blocage neuromusculaire : curarisants.
- Médicaments qui favorisent le développement de la toxicité : diurétiques et médicaments néphrotoxiques.
- Médicaments présentant une incompatibilité chimique et ne pouvant donc pas être administrés dans la même solution de perfusion : héparine, β -lactames (et autres substances anioniques). [8]

**CHAPITRE III :
ECOSYSTEME
BUCCAL (POLY
MICROBISME ET
INFECTION)**

CHAPITRE III : ECOSYSTEME BUCCAL (POLY MICROBISME ET INFECTION)

1. Bactériologie de la flore buccale :

L'écosystème complexe de la flore buccale regroupe une diversité de plus de 700 espèces bactériennes identifiées, avec des variations liées à l'âge, au site du prélèvement et à la situation clinique. Dès la naissance, la flore buccale se forme à partir de l'environnement, en particulier par le contact avec la mère lors du maternage.

Des bactéries temporaires sont présentes, certaines s'installent durablement en adhérant à des surfaces grâce à des récepteurs spécifiques, profitant de l'immaturité immunologique à ce stade.

L'apparition de la denture temporaire augmente les sites potentiels de fixation des bactéries, notamment avec le sillon gingival permettant des colonisations en atmosphère anaérobie. Cette flore est sans cesse remaniée jusqu'à l'apparition de la denture définitive. La salive et le fluide gingival assurent l'apport de nutriments nécessaires à leur croissance et transportent également des enzymes et des anticorps qui vont inhiber l'adhésion et la croissance des micro-organismes.

Les bactéries ne se contentent pas d'adhérer aux surfaces ; elles forment également des co-agrégats. Par exemple, la colonisation initiale par les *Streptocoques* est suivie d'une co-agrégation avec des *Actinomycètes* pour créer une communauté pionnière à la surface des dents. Cette communauté offre de nouvelles niches pour d'autres bactéries, formant ainsi un biofilm oral de plus en plus complexe au fil de colonisations successives, avec une évolution probable tout au long de la vie. [27]

La base de données du microbiome oral humain (HOMD) identifie les phyla les plus courants dans la cavité buccale adulte, comprenant *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria* et *Fusobacteria*, ce qui est confirmé par d'autres études. En mars 2020, la HOMD répertoriait 784 taxons bactériens et 1 567 génomes dans le microbiome oral humain. La prédominance appartient au phylum *Firmicutes*, principalement à la famille des *Streptococcaceae*. Le volume total de bactéries buccales atteint environ 10^{11} bactéries/ml. *Streptococcus* est le genre principal, accompagné de *Haemophilus*, *Leptotrichia*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Propionibacterium*, *Staphylococcus*, *Veillonella* et *Treponema*.

CHAPITRE III : ECOSYSTEME BUCCAL (POLY MICROBISME ET INFECTION)

Le microbiote oral présente des variations liées à l'âge, au sexe et au niveau d'éducation. Exposée en permanence à des micro-organismes exogènes, la cavité buccale rend difficile la distinction entre les espèces indigènes et transitoires. La HOMD fournit des données sur la composition bactérienne spécifique à divers sites anatomiques oraux, bien que des translocations bactériennes puissent se produire avec la salive.

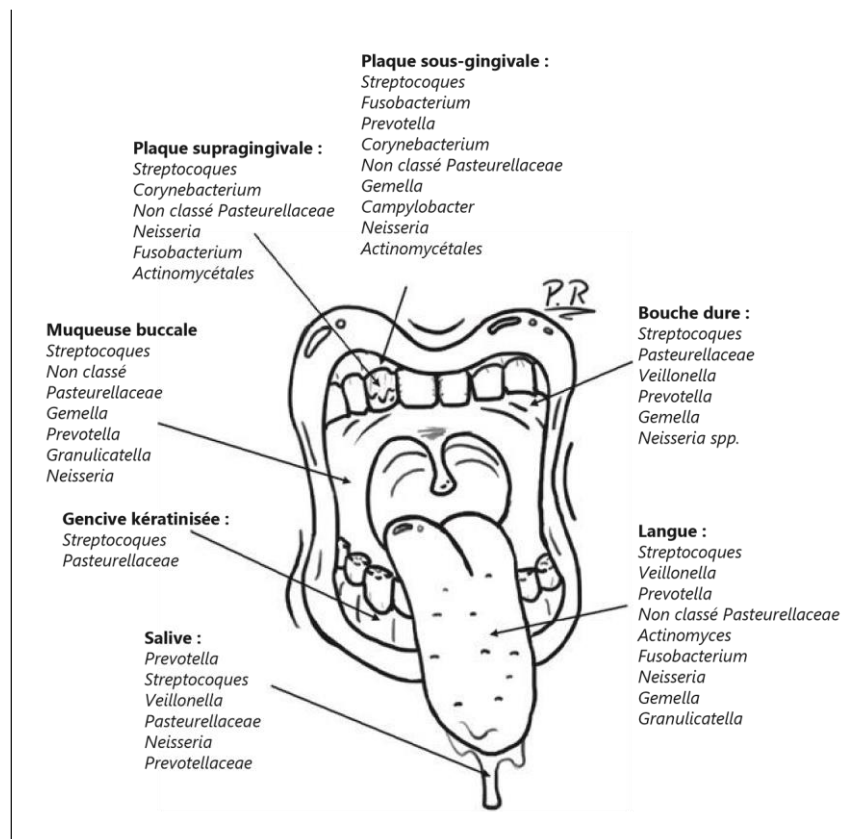


Figure 13 : Espèces bactériennes les plus abondantes dans la cavité buccale selon différentes zones anatomiques. [99]

2. Dysbiose buccale et facteurs de perturbation :

La bouche abrite une communauté de micro-organismes constituée de bactéries qui compose le microbiote buccal, dans un équilibre avec l'hôte appelé « eubiose ». Ce microbiote représente la deuxième communauté microbienne la plus importante dans l'espèce humaine, après celle qui colonise l'intestin. Il peut subir des changements au cours du temps. Dans un état physiologique normal, la plupart des bactéries ont une relation symbiotique avec l'hôte et peu de bactéries potentiellement pathogènes peuvent être détectées, c'est un changement dans les conditions environnementales locales qui permet une augmentation de la proportion et du nombre de bactéries pathogènes, si l'équilibre entre bactéries et hôte est rompu ce phénomène est appelé « la dysbiose ». Cette dernière est une altération qualitative, quantitative et

CHAPITRE III : ECOSYSTEME BUCCAL (POLY MICROBISME ET INFECTION)

fonctionnelle du microbiote, entraînant une rupture des relations bénéfiques que peut avoir le microbiote avec l'hôte, au détriment de sa santé.

Au niveau parodontal, cette dysbiose est associée à une augmentation de la proportion de bactéries à Gram négatif. Ces bactéries produisent des facteurs de virulence (comme des lipopolysaccharides [LPS]) perturbant les défenses de l'hôte et sécrètent des produits métaboliques toxiques pour les cellules humaines. Par exemple, *Porphyromonas gingivalis*, qui est considéré comme un pathogène clé de voûte impliqué dans les parodontites, semble influencer certaines maladies générales. [53, 54]

Ses métabolites induisent en effet la production de cytokines pro-inflammatoires, comme l'IL (interleukine)-6 ou le TNF- α (tumor necrosis factor alpha). [55, 56]

Les bactéries, leurs métabolites et les cytokines pro-inflammatoires passent dans la circulation sanguine ce qui génère une endo-toxémie, celle-ci est responsable d'une inflammation dite de bas grade touchant des tissus distants comme le cœur ou le foie, qui contribuera à aggraver des syndromes métaboliques, comme l'insulino-résistance dans le cas du diabète. [57, 58, 59]

Les parodontites et *P. gingivalis* sont en effet des facteurs de risque potentiellement impliqués dans des maladies systémiques, comme le diabète, la polyarthrite rhumatoïde ou des maladies cardiovasculaires. [60]

Plusieurs facteurs (Figure 14) participent à la perturbation du microbiome de la cavité buccale créé par des variations biologiques et jouent ainsi un rôle principal dans le développement des maladies. Parmi ces facteurs : la baisse du flux salivaire, une mauvaise hygiène bucco-dentaire, un mode de vie inapproprié (habitudes alimentaires, tabac ou encore du stress... etc.) (Kilian et al., 2016), altération des défenses de l'hôte et va être inévitablement accompagnée de modification de la composition du biofilm ce qui augmente le risque d'installation des maladies comme la carie dentaire ou les maladies parodontales à titre d'exemple. [61]

CHAPITRE III : ECOSYSTEME BUCCAL (POLY MICROBISME ET INFECTION)

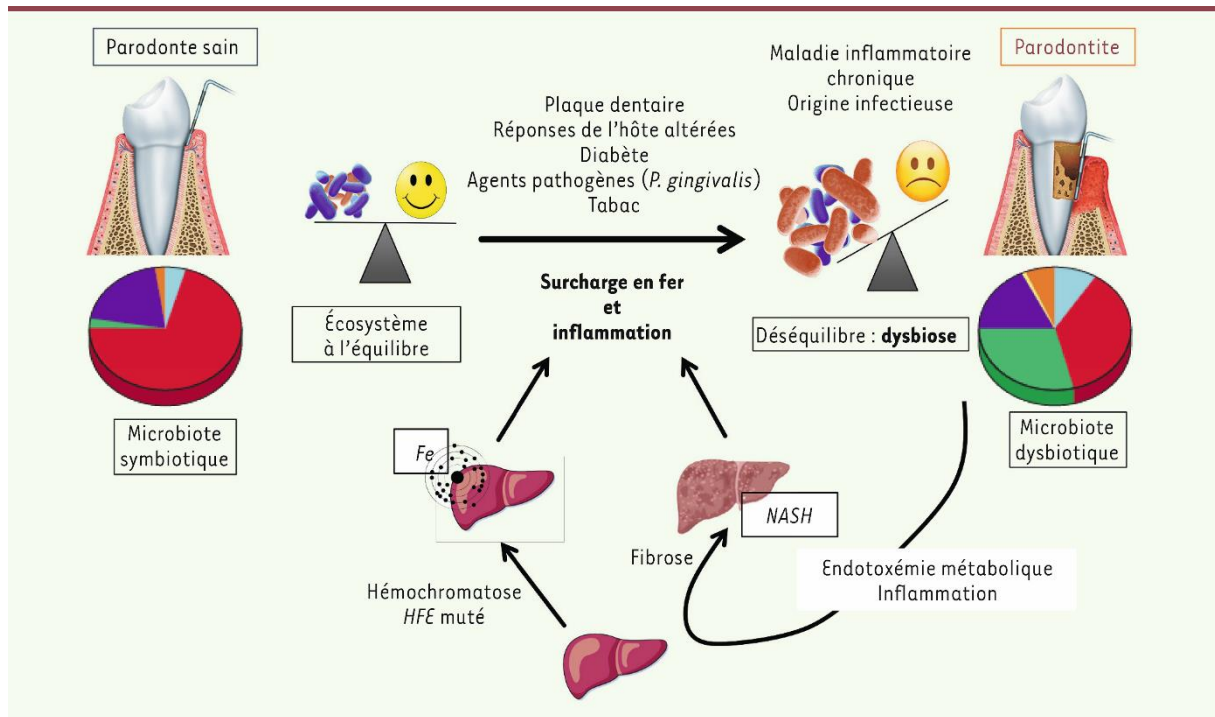


Figure 14 : Facteurs participant à la perturbation du microbiome de la cavité buccale.

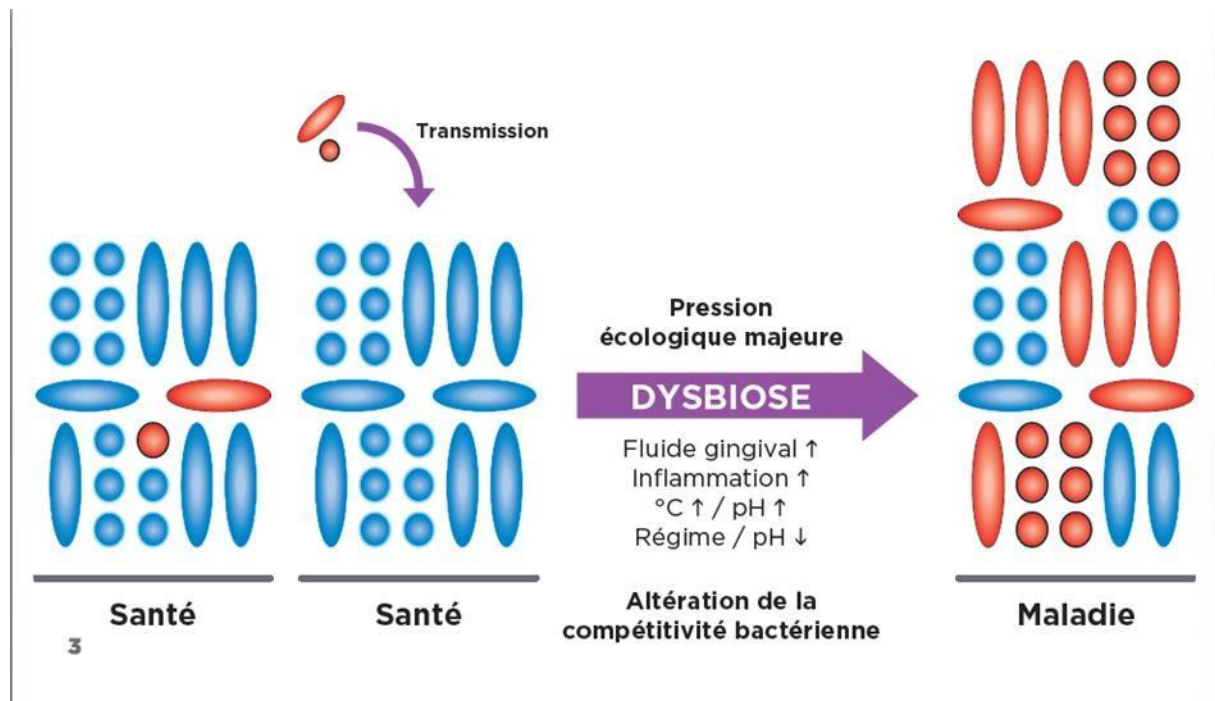


Figure 15 : Modèle de la dysbiose (Marsh, 2003).

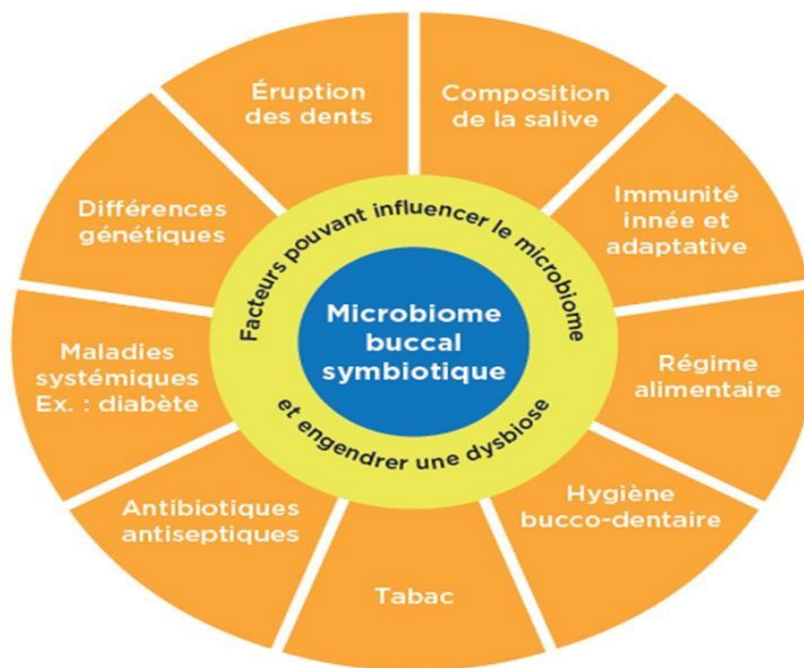


Figure 16 : Origines potentielles de la dysbiose (Kilian *et al.*, 2016). [61]

3. Les infections buccales d'origine bactériennes :

3.1. La cellulite cervico-faciale d'origine dentaire :

La cellulite cervico-faciale d'origine dentaire est une inflammation d'origine bactérienne du tissu cellulo-adipeux de la face et/ou du cou suite à la propagation d'une infection ayant pour origine un organe dentaire ou des éléments péri dentaires. Elle constitue l'une des plus graves urgences infectieuses. [62]

Même si certains auteurs font une distinction entre la cellulite et les abcès, la cellulite séreuse et la cellulite suppurée peuvent être considérées comme deux stades du même processus infectieux aigu, auxquelles s'ajoute la cellulite gangréneuse qui est une forme particulière de cellulite à germes anaérobies entraînant une production de gaz et une nécrose tissulaire extensive. [63, 62]

Il existe aussi d'autres types de cellulites chroniques qui sont moins virulents que les cellulites aiguës, elles se répartissent en deux catégories. : les formes communes (chronique et subaigüe) et les formes spécifiques (la cellulite actinomycosique causée par *l'Actinomyces israeli* (germe saprophyte anaérobie de la cavité buccale)). [64]

Quelques auteurs suggèrent que les cellulites faciales d'origine dentaire sont dues à diverses espèces bactériennes. Malgré la diversité des bactéries incriminées, les anaérobies

CHAPITRE III : ECOSYSTEME BUCCAL (POLY MICROBISME ET INFECTION)

semblent être les plus fréquents, mais des preuves bactériologiques sont rarement démontrées. [62]

On observe alors une majorité de bactéries anaérobies strictes ; et, parmi les germes aérobies, il existe une prédominance des *Streptocoques*. La flore responsable du processus cellulitique est donc polymicrobienne et le plus souvent mixte, aéro-anaérobie ; bien que parfois, il ne soit mis en évidence que des bactéries anaérobies strictes ou uniquement des bactéries aérobies. [63]

		Aérobies	Anaérobies
Gram +	Cocci	<i>Streptococcus sp.</i> <i>Staphylococcus</i>	<i>Peptostreptococcus</i> <i>Peptococcus</i> <i>Streptococcus</i>
	Bacille	<i>Lactobacillus</i> <i>Corynebacterium</i>	<i>Lactobacillus</i> <i>Actinomyces</i> <i>Eubacterium</i> <i>Leptotrichia</i> <i>Clostridium</i>
Gram-	Cocci	<i>Moraxella</i>	<i>Veillonella</i>
	Bacille	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>Eikenella</i>	<i>Bacteroides</i> <i>Porphyromonas</i> <i>Prevotella</i> <i>Fusobacterium</i> <i>Capnocytophaga</i>

Tableau 7 : Principales bactéries associées au processus cellulitique d'après SANDOR GK. [63]

3.2. Sinusite maxillaire d'origine odontogène :

La sinusite maxillaire (aiguë ou chronique) est définie comme une inflammation symptomatique du sinus maxillaire, généralement causée par une rhinite virale, bactérienne, allergique ou fongique. Cependant, toute maladie provenant des structures dentaires ou dentoalvéolaires pourrait endommager le plancher du sinus maxillaire, conduisant à une sinusite connue sous le nom de sinusite maxillaire d'origine odontogène (SMO). La SMO est une forme bien reconnue mais peu étudiée de sinusite qui nécessite un schéma de traitement unique différent de celui de la sinusite non odontogène.

CHAPITRE III : ECOSYSTEME BUCCAL (POLY MICROBISME ET INFECTION)

La sinusite odontogène est une infection polymicrobienne dans laquelle des bactéries provenant à la fois de la cavité buccale et du système respiratoire supérieur sont impliquées, avec une prédominance des espèces anaérobies. Brook dans une étude, a montré que les bactéries aérobies pathogènes les plus courants impliqués sont les *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* et *Moraxella catarrhalis* avec présence des bacilles à gram négatif anaérobies, tels que *Peptostreptococcus spp* et *Fusobacterium spp*, qui prédominaient dans la SMO aiguë que chronique. Le même auteur a comparé la microbiologie des aspirations provenant de 5 abcès péri apicaux de la mâchoire supérieure et de leur sinusite maxillaire correspondante (à travers l'antrostomie méatale inférieure) ; ils ont trouvé une concordance entre l'abcès péri apical et la flore sinusienne maxillaire (principalement anaérobies) chez tous les patients, soulignant l'extension directe de ces micro-organismes depuis les dents molaires maxillaires jusqu'au plancher proximal du sinus maxillaire. Puglisi et al, ont démontré que des infections mixtes aéro-anaérobies étaient retrouvées chez les patients souffrants de SMO chronique (principaux aérobies : *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, les streptocoques bêta-hémolytiques, les streptocoques micro-aérophiles ; principaux anaérobies : *Prevotella spp*, *Peptostreptococcus spp*). Enfin, il a été conclu que la flore bactérienne anaérobie est la cause la plus courante de la SMO chronique, tandis que la flore principale est mixte chez les patients atteints de SMO aiguë. [65, 66]

Il a été rapporté que les racines dentaires suivant un traitement endodontique, tel que l'oxyde de zinc-eugénol, à proximité du sinus maxillaire peuvent donner des cultures positives pour *Aspergillus*. [65]

Aérobies	Anaérobies
<i>Streptocoques α-hémolytiques</i>	Espèces de <i>peptostreptocoques</i>
<i>Streptocoques micro-aérophiles</i>	<i>Veilonella parvulla</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Espèces d' <i>Eubacterium</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Propionibacteriumacne</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	Espèces de <i>Clostridium</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Espèces de <i>Fusobacterium</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Fusobacterium nucleatum</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Espèces de <i>Bacteroides</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Groupe <i>Bacteroidesfragilis</i>
	<i>Prevotella melaninogenica</i>
	<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>

Tableau 8 : Les bactéries prédominantes retrouvées chez les patients atteints de sinusite maxillaire d'origine odontogène. [67]

CHAPITRE III : ECOSYSTEME BUCCAL (POLY MICROBISME ET INFECTION)

3.3. La péricoronarite :

La péricoronarite est un processus inflammatoire intra-oral dû à une infection du tissu gingival entourant ou recouvrant une dent en éruption ou qui a partiellement fait éruption. La péricoronarite est le plus souvent associée à l'éruption des troisièmes molaires mandibulaires, même si elle peut être observée avec n'importe quelle dent en éruption. Les symptômes de la péricoronarite peuvent affecter considérablement la qualité de vie quotidienne. S'ils ne sont pas traités, ils peuvent évoluer vers des infections plus étendues, nécessitant une identification précoce, un traitement et une prévention de la maladie.

L'espace précédemment stérile formé entre la couronne d'une dent et le follicule dentaire est exposé à la microflore intra-orale lorsque la dent émerge dans la cavité buccale. Cette petite poche, entourée par les tissus mous recouvrant la dent en éruption, est difficile à nettoyer. Cela crée un environnement favorable à la prolifération de bactéries anaérobies strictes et facultatives. De plus, les aliments peuvent facilement se coincer dans cet espace, favorisant la croissance bactérienne et provoquant une infection des tissus mous environnants, appelée péricoronarite.

La microflore de la péricoronarite est diversifiée et diffère des agents pathogènes responsables de la parodontite. Dans une étude sur le microbiote de la péricoronarite, *Actinomyces*, *Eikenella corrodens*, *Eubacterium nodatum*, *Fusobacterium nucleatum*, *Treponema denticola* et *Eubacterium saburreum* étaient présents en niveaux élevés. En résumé, la péricoronarite résulte d'une prolifération bactérienne dans un espace confiné, exacerbée par une capacité de nettoyage médiocre. [68]

3.4. Les Ostéites :

Les ostéites représentent une affection inflammatoire du tissu osseux d'allure aiguë ou chronique, causée par un agent pathogène d'origine buccodentaire. Elle peut être de cause locale, cause générale, induite par les biphosphonates ou les radiations ionisantes. Elles sont regroupées en :

- Ostéites circonscrites : dont on retrouve :
 - Syndrome du septum : très fréquent, est une forme d'ostéite qui concerne le septum alvéolaire. [69]
 - Les alvéolites : cliniquement, on décrit deux formes d'alvéolite : L'alvéolite sèche ou fibrinolytique ou « dry socket » : dans ce cas, seule l'inflammation est présente. Elle s'expliquerait par la lyse et donc l'expulsion précoce du caillot sanguin et l'alvéolite

CHAPITRE III : ECOSYSTEME BUCCAL (POLY MICROBISME ET INFECTION)

suppurée ou humide ou purulente : l'inflammation se complique d'une infection (de l'alvéole et/ou du caillot sanguin). [69]

- Ostéite circonscrite aiguë : on distingue l'ostéite circonscrite aiguë centrale fait le plus souvent suite à une infection péri-apicale dentaire et l'ostéite circonscrite aiguë corticale qui peut avoir une origine dentaire (infection péri apicale évoluée) mais surtout péri-osseuse. [69]
- Ostéite circonscrite chronique : peut faire suite à la forme aiguë par persistance des germes et/ou séquestres ou être d'emblée chronique si les germes présents sont moins virulents. [69]
 - Ostéites diffusées / diffuses :
- Ostéite diffusée d'origine locorégionale : L'ostéite diffusée est l'évolution de l'ostéite circonscrite centrale mal ou non traitée qui va s'étendre et diffuser vers les éléments adjacents. [69]
- Ostéite diffusée d'origine générale (ostéomyélite hématogène). [69]

Bactériologie :

Les ostéites présentent une bactériologie polymicrobienne et les recherches n'a pas permis de mettre en évidence des germes spécifiques aux ostéites. On y trouve généralement la flore buccale commensale, dans les ostéites classiques et les ostéo-radio-nécroses, malgré l'absence de spécificité bactérienne, les ostéo-radio-nécroses présentent une spécificité clinique.

On constate ainsi que de façon générale les ostéites présentent une bactériologie polymicrobienne : "*Streptococcus, Staphylococcus, Bactéroïdes, Lactobacillus, Eubacterium, Klebsella, Fusobactérium, Actinomyces, Peptostreptococcus*". [27]

3.5. Les parodontopathies :

La gingivite : La gingivite est une inflammation de la gencive et constitue une parodontopathie de forme légère. (James T. Ubertalli 2022), souvent générée par une infection bactérienne sans perte d'attache ni déplacement de l'épithélium jonctionnel, c'est la forme la plus fréquente des pathologies parodontales. Dans la majorité des cas c'est le développement important de la plaque dentaire au niveau des dents et sous la gencive qui va engendrer l'inflammation de la gencive, mais, elle peut être également due à la prise de certains médicaments (immunosuppresseurs, inhibiteurs calciques, anticonvulsivants), des carences en vitamines, des

CHAPITRE III : ECOSYSTEME BUCCAL (POLY MICROBISME ET INFECTION)

maladies systémiques (diabète, leucémie, SIDA), des modifications hormonales (La puberté, la grossesse, la ménopause) ou à d'autres facteurs comme le stress et le tabagisme. [70]

Le déséquilibre de l'écosystème buccal favorise les bactéries anaérobies en modifiant la réponse immunitaire de l'hôte. Les espèces présentes dans les gingivites sont : *Actinomyces gerencseriae*, *Actinomyces naeslundii*, *Campylobacter gracilis*, *Capnocytophaga gingivalis*, *Capnocytophaga sputigena*, *Fusobacterium nucleatum*, *Leptotrichia buccalis*, *Neisseria mucosa*, *Parvimonas micra* (*Peptostreptococcus micros*), *Prevotella spp*, *Spirochètes* (*Treponema spp*), *Streptococcus mitis*, *Streptococcus sanguinis*, *Tannerella forsythia*, *Veillonella parvula*. [27]

La parodontite : Evolution de la gingivite, la plaque et sa population bactérienne descendent de plus en plus profondément et affectent les tissus les plus profonds du parodonte.

Elle se caractérise, en plus de l'inflammation gingivale, par :

- Une atteinte de l'os alvéolaire (alvéolyse) (Kaqueler et al.,1998) ;
- Une perte d'attache épithéliale (c'est le signe pathognomonique de la parodontite) avec destruction (partielle ou totale) du ligament et de l'os ;
- Le plus souvent, la formation de poches parodontales (sillon gingivo-dentaire qui s'approfondit après rétraction de la gencive) (Kaqueler et al.,1998), et selon la nouvelle classification 2018 des maladies parodontales, les parodontites chroniques et agressives sont désormais regroupées dans la même catégorie (parodontite). [61]

Dans les parodontites, la flore de la poche parodontale contient une plus grande proportion de bacilles à Gram négatif. Parmi ces bacilles, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (anciennement *Actinobacillus actinomycetemcomitans*), *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* (anciennement *Bacteroides forsythus*) et *Prevotella intermedia* sont les quatre principales bactéries impliquées. La pathologie résulte d'interactions complexes entre l'hôte et le microenvironnement écologique. [27]

CHAPITRE III : ECOSYSTEME BUCCAL (POLY MICROBISME ET INFECTION)

Pathologies parodontales		
Parodontite agressive		Parodontite chronique
Localisée	généralisée	
- <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> - <i>Eikenella corrodens</i> - <i>Fusobacterium nucleatum</i> - <i>Porphyromonas gingivalis</i> - <i>Prevotella intermedia</i> - <i>Tannerella forsythia</i> - <i>Treponema denticola</i> - <i>Campylobacter gracilis</i> - <i>Eubacterium nodatum</i>	- <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> - <i>Anaeroglobus geminatus</i> - <i>Campylobacter rectus</i> - <i>Capnocytophage granulosa</i> - <i>Dialister invisus</i> - <i>Parvimonas micra</i> - <i>Porphyromonas gingivalis</i> - <i>Prevotella intermedia</i> - <i>Selenomonas spp.</i> - <i>Tannerella forsythia</i> - <i>Treponema denticola</i> - <i>Treponema lecithinolyticum</i>	- <i>Actinomyces naeslundii</i> - <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> - <i>Tannerella forsythia</i> - <i>Campylobacter rectus</i> - <i>Eikenella corrodens</i> - <i>Fusobacterium nucleatum</i> - <i>Parvimonas micra</i> - <i>Porphyromonas gingivalis</i> - <i>Prevotella intermedia</i> - <i>Prevotella melaninogenica</i> - <i>Spirochètes (Treponema spp.)</i> - <i>Tannerella forsythia</i> - <i>Treponema denticola</i> - <i>Veillonella spp.</i>

Tableau 9 : Bactéries de la flore présente dans les infections parodontales. [27]

3.6. Les caries dentaires :

La carie dentaire est une maladie infectieuse chronique courante qui touche les tissus dentaires durs. Elle se traduit par une déminéralisation continue des tissus de la dent aboutissant à une perte progressive et irréversible de substance. (Badet C et Richard B, 2004).

Les espèces bactériennes responsables des caries dentaires sont les *Streptococcus mutans* (qui initient la lésion carieuse) ; le genre *Lactobacillus* (dans la progression de la carie) et le genre *Actinomyces* (responsables des caries radiculaires) (Badet C et Richard B, 2004) ; les *Streptococcus sobrinus* mais aussi des nouvelles espèces comme des bacilles à Gram positif Anaérobies ont été identifiés comme *Bifidobacterium dentium* et *Scardovia wiggsiae*. (Denis F Et al, 2016). [70]

3.7. LIPOE :

Processus inflammatoires résultant de l'envahissement des tissus endodontiques et péri-apicaux par des bactéries d'origine endodontique. Les LIPOE résultent de pathologies pulpaires ou de manœuvres iatrogènes (dépassement d'instrument endodontique ou de matériaux d'obturation au-delà du foramen apical). Elles se manifestent histologiquement et cliniquement différemment en fonction des défenses immunitaires de l'hôte et de la virulence des bactéries impliquées dans le phénomène infectieux.

CHAPITRE III : ECOSYSTEME BUCCAL (POLY MICROBISME ET INFECTION)

Selon la classification de de Torabinejad et Walton (2009) on distingue donc 5 types de LIPOE : la parodontite apicale aiguë (PAA) ou symptomatique et la parodontite apicale chronique (PAC) ou asymptomatique qui regroupe granulome et kyste, l'ostéite condensante, l'abcès apical aigu et l'abcès apical chronique.

Lors de l'envahissement des tissus endodontiques et péri-apicaux par des bactéries on observe un déséquilibre de la flore en faveur des anaérobies à Gram négatif, au cours des infections endodontiques, on trouve fréquemment *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis*, *Porphyromonas endodontalis* et *Prevotella intermedia*.

Dans les lésions inflammatoires péri radiculaires d'origine endodontique (L.I.P.O.E.) aiguës, on trouve majoritairement des micro-organismes anaérobies, mais aussi très fréquemment des genres bactériens tels que les *Streptocoques*, les *Staphylocoques*, les *Entérocoques* et des *Entérobactéries*. [27, 71]

3.8. Péri-implantite :

En 1994 Lors du séminaire européen de parodontologie les infections péri-implantaires ont été classées en deux entités distinctes : les mucosites et les péri-implantites.

- La mucosite, une inflammation réversible des tissus mous autour d'un implant, sans perte d'attache ni perte osseuse associée.
- La péri-implantite est définie lors de l'European Workshop on Periodontology comme un processus inflammatoire d'origine infectieuse qui atteint les tissus durs et mous autour d'un implant ostéointégré et en fonction, et qui résulte en la perte du support osseux.

La flore microbienne autour des implants est la même que celle située au niveau des dents avec prédominance des anaérobies en profondeur. Différentes études in vitro ont mis en évidence une affinité bactériennes pour les surfaces implantaires en titane notamment *Porphyromonas gingivalis* ou encore *Prevotella intermedia* , ces espèces sont capables de se lier au titane et augmentent le risque des pathologies péri-implantaires, on note aussi la présence des *Bacteroidetes bacterium*, *Actinomyces spp*, *Rothia dentocariosa*, *Neisseria spp*, *Leptotrichia spp*, *Corynebacterium spp*, *Lactococcus lactis*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Parvimonas* et d'autres espèces. [72]

CHAPITRE IV :
PRINCIPAUX ANTIBIOTIQUES
UTILISABLES EN MEDECINE
DENTAIRE : LES REGLES DE
PRESCRIPTIONS ET DE CHOIX
DES ANTIBIOTIQUES

CHAPITRE IV : PRINCIPAUX ANTIBIOTIQUES UTILISABLES EN MEDECINE DENTAIRE : LES REGLES DE PRESCRIPTIONS ET DE CHOIX DES ANTIBIOTIQUES.

CHAPITRE IV : PRINCIPAUX ANTIBIOTIQUES UTILISABLES EN MEDECINE DENTAIRE : LES REGLES DE PRESCRIPTIONS ET DE CHOIX DES ANTIBIOTIQUES

Les antibiotiques ne guérissent pas toutes les maladies et que leurs mauvaises utilisations entraînent des effets indésirables et l'émergence de plus en plus fréquente de résistances. Ceci implique un usage prudent et raisonné de la part des patients et une prescription limitée des antibiotiques selon les recommandations.

1. Les règles de prescriptions et choix des antibiotiques :

L'antibiotique peut être prescrit dans un but curatif (antibiothérapie curative) ou préventif (antibiothérapie prophylactique). En odontostomatologie, les antibiotiques sont réservés à des situations peu fréquentes. Le traitement étiologique d'un foyer infectieux est le plus souvent non médicamenteux.

Le choix des antibiotiques pour le traitement des infections bucco-dentaires doit être fait en fonction des bactéries pathogènes habituellement présentes au cours d'une pathologie, du spectre d'action et de la pharmacocinétique des antibiotiques. Il doit aussi tenir compte du critère de la pathologie, de sa gravité et des antécédents du patient. Les prélèvements microbiologiques ne sont pas justifiés en pratique courante, en raison du peu d'intérêt qu'ils présentent. (Afssaps juillet 2011)

1.1. Critères de choix :

1.1.1. Type d'infection :

Le type d'infection et son intensité constituent les principaux critères qui orientent le choix d'un antibiotique. En effet un diagnostic précis d'une pathologie ou l'évaluation d'un risque infectieux est essentiel pour déterminer la nécessité d'instaurer une antibiothérapie en complément de l'acte technique. La sévérité de l'infection, orientera le choix entre une monothérapie ou une association. La monothérapie est de règle et la prescription d'emblée d'une bithérapie doit rester exceptionnelle. (Ben Yahya, 2011 ; Descroix et coll., 2015). [38]

1.1.2. Spectre d'action de l'antibiotique :

Le deuxième critère à prendre en compte lors de la prescription d'antibiotique est le type spécifique de germes responsables de l'infection. Des preuves scientifiques démontrent que la

CHAPITRE IV : PRINCIPAUX ANTIBIOTIQUES UTILISABLES EN MEDECINE DENTAIRE : LES REGLES DE PRESCRIPTIONS ET DE CHOIX DES ANTIBIOTIQUES.

plupart des germes associés aux infections odontologiques sont principalement des *Streptocoques* et des bactéries anaérobies. Dans la majorité des cas, l'antibiothérapie adoptée est probabiliste. Un antibiogramme pourra être réalisé en cas d'échec ou de résistance à l'antibiothérapie probabiliste et on instaurera ainsi une molécule antibiotique à action spécifique sur le(s) germe(s) en cause (Descroix et coll., 2015). [38]

1.1.3. Caractéristiques pharmacologiques :

Il faut prendre en compte le spectre moyen d'activité, la diffusion sanguine et/ou tissulaire, la disponibilité par rapport à la dose initiale (dans le sang et les tissus en fonction de l'effet souhaité), la tolérance (préférer une molécule qui présente le moins d'effets secondaires) et le coût du traitement. (Descroix et coll., 2015) [38]

1.1.4. Particularités du terrain :

Il est important de tenir compte les particularités physiologiques et physiopathologiques du patient : son état de santé général, son statut immunitaire, ses antécédents médico-chirurgicaux, ses comorbidités et ses médications en cours.

Le respect de ces critères de choix permet d'optimiser l'efficacité thérapeutique tout en limitant les risques individuels et réduire l'apparition des résistances bactériennes. (Descroix et coll 2009). [38]

1.2. Principes généraux et conseils de prescription des antibiotiques :

- ✓ La prescription repose sur un diagnostic clinique précis et précoce : l'utilisation des tests de diagnostic rapide si possible, sinon sur un traitement probabiliste en se référant à l'étiologie bactérienne la plus probable.
- ✓ L'antibiotique choisis doit avoir le spectre le plus étroit pour limiter l'impact sur la flore commensale.
- ✓ Une durée de traitement la plus courte possible avec réévaluation du choix initial au 3ème jour.
- ✓ Sauf cas particulière, une antibiothérapie du plus de 10 jours n'est pas justifiée. Une semaine d'antibiothérapie suffit pour la grande majorité des infections bactériennes.
- ✓ Ne pas arrêter le traitement prématurément : même si l'état de santé semble s'être amélioré, il faut prendre l'antibiotique jusqu'au bout.

CHAPITRE IV : PRINCIPAUX ANTIBIOTIQUES UTILISABLES EN MEDECINE DENTAIRE : LES REGLES DE PRESCRIPTIONS ET DE CHOIX DES ANTIBIOTIQUES.

-
- ✓ Il est préconisé de privilégier la voie orale et de respecter les posologies et les modalités d'administration.
 - ✓ Limiter au maximum l'utilisation de l'amoxicilline-acide clavulanique, des céphalosporines et des quinolones, il n'y a pas lieu en général de prescrire l'association amoxicilline-acide clavulanique en première intention sauf cas particulière. L'amoxicilline seule à dose adaptée est le plus souvent suffisante. [73]

2. Les antibiotiques de première intention :

En première intention, la monothérapie est généralement la règle. [74]

- **Les bêtalactamines :** L'amoxicilline (CLAMOXYL®, AMOXIL®) représente l'antibiotique privilégié en première intention dans le contexte de la pratique bucco-dentaire, dès lors qu'une antibiothérapie ou une antibioprophylaxie est nécessaire, et en l'absence de contre-indications dans le tableau clinique. Il présente une faible toxicité, est généralement bien toléré, et son utilisation est aujourd'hui largement documentée. [75]
 - Sa posologie quotidienne établie chez l'adulte d'une fonction rénale normale est de 2g par jour en deux prises pendant 7 jours. [74]
 - Sa posologie quotidienne établie pour un enfant à la fonction rénale normale, sans dépasser la dose adulte est de 50 à 100 mg/kg/jour en deux prises. [74]
- **L'association amoxicilline-acide clavulanique (AUGMENTIN®) :** le spectre antibactérien de cette association est élargi par rapport à l'amoxicilline seule, elle est donc prescrite en première intention que dans les cas d'infection grave ou en cas des sinusites maxillaires d'origine dentaire. [75]
 - Sa posologie quotidienne établie chez l'adulte d'une fonction rénale normale est de 2 g/jour en deux prises à 3 g/jour en trois prises (dose exprimée en amoxicilline). [74]
 - Sa posologie quotidienne établie pour un enfant à la fonction rénale normale, sans dépasser la dose adulte est de 80 mg/kg/jour en trois prises (dose exprimée en amoxicilline). [74]
- **Les macrolides :** utilisés chez les patients présentant une allergie aux bêtalactamines [75], on distingue :

CHAPITRE IV : PRINCIPAUX ANTIBIOTIQUES UTILISABLES EN MEDECINE DENTAIRE : LES REGLES DE PRESCRIPTIONS ET DE CHOIX DES ANTIBIOTIQUES.

Chez l'adulte, à la fonction rénale normale :

- Azithromycine (ZITHROMAX®), 500 mg par jour en une seule prise pendant 3 jours ;
- Ou clarithromycine (BIAXIN®), 1000 mg par jour en deux prises pendant 7 jours ;
- Ou spiramycine (ROVAMYCINE®), 9 MUI par jour en trois prises pendant 7 jours ;
- Ou clindamycine (CLEOCIN®), 1200 mg par jour en deux prises pendant 7 jours. [74]

Chez l'enfant, à la fonction rénale normale :

- Azithromycine (hors AMM), une prise de 20 mg.kg^{-1} par jour pendant 3 jours, sans dépasser la dose adulte.
- Ou clarithromycine (hors AMM), 15 mg.kg^{-1} par jour, en deux prises, pendant 7 jours, sans dépasser la dose adulte.
- Ou spiramycine, $300\,000 \text{ UI.kg}^{-1}$ par jour, en trois prises, pendant 7 jours, sans dépasser la dose adulte.
- Ou clindamycine, 25 mg.kg^{-1} par jour, en trois ou quatre prises, pendant 7 jours, sans dépasser la dose adulte. [74]

Du fait de sa présentation pharmaceutique disponible pour la voie orale, la clindamycine est recommandée chez l'enfant à partir de 6 ans (prise de gélule ou comprimé contre-indiquée chez l'enfant de moins de 6 ans, par risque de fausse route). [74]

- **5-Nitro-imidazoles** : en pratique bucco-dentaire, seule le métronidazole (FLAGYL®) sera prescrit au sein de cette famille d'antibiotiques. [75]

Le métronidazole est préconisé dans le traitement des infections causées par des bactéries strictement anaérobies. Il est particulièrement prescrit en parodontologie, et en association avec un autre antibiotique tel que l'amoxicilline ou la clindamycine, lorsque l'infection implique des bactéries aérobies et anaérobies, ou en cas d'échec d'une monothérapie. [75]

- Sa posologie chez l'adulte d'une fonction rénale normale est de 1500mg par jour en 2 ou 3 prises pendant 5 jours. [74]
- Sa posologie quotidienne établie pour un enfant à la fonction rénale normale, sans dépasser la dose adulte est de 30 mg/kg/jour en deux ou trois prises. [74]

CHAPITRE IV : PRINCIPAUX ANTIBIOTIQUES UTILISABLES EN MEDECINE DENTAIRE : LES REGLES DE PRESCRIPTIONS ET DE CHOIX DES ANTIBIOTIQUES.

-
- **Tétracycline** : La doxycycline (VIBRAMYCIN®) est la seule molécule de cette famille prescrite en pratique bucco-dentaire. Son utilisation en monothérapie est réservée aux cas de parodontite agressive localisée, en complément d'un traitement mécanique étiologique. [75]
 - Sa posologie quotidienne chez l'adulte d'une fonction rénale normale est de 200mg par jour en 1 seule prise pendant 14 jours. [74]
 - Sa posologie quotidienne établie pour un enfant à la fonction rénale normale, sans dépasser la dose adulte est de 4 mg/kg/jour en une prise pendant 14 jours. [74]

3. Antibiotique de deuxième intention :

En cas d'échec de la monothérapie, la prescription de l'une des associations suivantes est recommandée :

Les posologies quotidiennes établies chez l'adulte d'une fonction rénale normale sont :

- Amoxicilline-acide clavulanique (AUGMENTIN®), 2 g par jour en deux prises à 3 g par jour en trois prises (dose exprimée en amoxicilline, rapport 8/1) pendant 7 jours ;
- Ou amoxicilline (CLAMOXYL®), 2 g par jour en deux prises à 3 g par jour en trois prises pendant 7 jours et métronidazole (FLAGYL®), 1000mg à 1500mg par jour en deux ou trois prises pendant 5 jours ;
- Ou métronidazole (FLAGYL®), 1000mg à 1500mg par jour en deux ou trois prises pendant 5 jours et azithromycine (ZITHROMAX®), 500 mg par jour en une prise pendant 3 jours,
- Ou métronidazole (FLAGYL®), 1000mg à 1500mg par jour en deux ou trois prises pendant 5 jours et clarithromycine (BIAXIN®), 1000 mg/jour en deux prises pendant 7 jours ;
- Ou métronidazole (FLAGYL®), 1000mg à 1500mg par jour en deux ou trois prises pendant 5 jours et spiramycine (ROVAMYCINE®), 9 MUI par jour en trois prises pendant 7 jours.
- Ou spiramycine, 1,5 MUI et métronidazole, 250 mg (BIRODOGYL®, BI-OROGYL®) chez l'adulte et l'enfant de plus de 15 ans : 2 comprimés, 2 ou 3 fois par jour. [74]

CHAPITRE IV : PRINCIPAUX ANTIBIOTIQUES UTILISABLES EN MEDECINE DENTAIRE : LES REGLES DE PRESCRIPTIONS ET DE CHOIX DES ANTIBIOTIQUES.

-
- **La pristinamycine (PYOSTACINE®)** : elle a désormais une seule indication dans la pratique bucco-dentaire, conformément aux recommandations de l'AFSSAPS de 2011 : elle est prescrite en seconde intention pour le traitement des sinusites maxillaires aiguës d'origine dentaire, uniquement lorsque la prescription de l'association amoxicilline-acide clavulanique est impossible en raison d'une allergie. [75]
 - Sa posologie quotidienne chez l'adulte d'une fonction rénale normale est de 2 g/jour en deux prises. [74]
 - Sa posologie quotidienne établie pour un enfant à la fonction rénale normale, sans dépasser la dose adulte est de 50 mg/kg/jour en deux prises. [74]

Les posologies quotidiennes établies chez l'enfant d'une fonction rénale normale sont :

- Amoxicilline-acide clavulanique (AUGMENTIN®), 80 mg.kg⁻¹ par jour (dose exprimée en amoxicilline, rapport 8/1), en trois prises, pendant 7 jours, sans dépasser les doses adultes ;
- Ou amoxicilline (CLAMOXYL®, AMOXYL®), 50 à 100 mg.kg⁻¹ par jour, en deux prises, pendant 7 jours, et métronidazole (FLAGYL®), 30 mg.kg⁻¹ par jour, en deux ou trois prises, pendant 7 jours, sans dépasser les doses adultes ;
- Ou métronidazole (FLAGYL®), 30 mg.kg⁻¹ par jour, en deux ou trois prises, pendant 7 jours et azithromycine (ZITHROMAX®), en une prise de 20 mg.kg⁻¹ par jour, pendant 3 jours (hors AMM), sans dépasser les doses adultes ;
- Ou métronidazole (FLAGYL®), 30 mg.kg⁻¹ par jour, en deux ou trois prises, pendant 7 jours et clarithromycine (BIAXIN®), 15 mg.kg⁻¹ par jour, en deux prises, pendant 7 jours (hors AMM), sans dépasser les doses adultes ;
- Ou métronidazole (FLAGYL®), 30 mg.kg⁻¹ par jour, en deux ou trois prises, pendant 7 jours et spiramycine (ROVAMYCINE®), 300 000 UI.kg⁻¹ par jour, en trois prises, pendant 7 jours, sans dépasser les doses adultes. [74]

CHAPITRE IV : PRINCIPAUX ANTIBIOTIQUES UTILISABLES EN MEDECINE DENTAIRE : LES REGLES DE PRESCRIPTIONS ET DE CHOIX DES ANTIBIOTIQUES.

	Traitement de première intention	Traitement de deuxième intention
Cas général	- Amoxicilline : 2g/j en 2 prises - Azithromycine : 500mg/j en 1 prise* - Clarithromycine : 1g/j en 2 prises - Spiramycine : 9MUI/J en 3prises - Clindamycine : 1200mg/j en 2 prises	- Amoxicilline-acide clavulanique (8/1) : 2g/j en 2 prises ou 3g/j en 3 prises (dose exprimée en amoxicilline) - Amoxicilline : 2g/j en 2 prises - Et métronidazole : 1500mg/j en 2 ou 3 prises -Métronidazole : 1500mg/j en 2 ou 3 prises - Et azithromycine : 500mg en une prise* - Ou clarithromycine : 1g/j en 2 prises - Ou spiramycine : 9 MUI/j en 3 prises
Maladies parodontales nécrosantes	-Métronidazole : 1500mg/j en 2 ou 3 prises	
Parodontite agressive localisée	-Doxycycline : 200mg/j en une prise^	
Parodontite agressive localisée ou généralisée	-Amoxicilline : 1,5g/j en 3 prises ou 2g/j en 2 prises - Et métronidazole : 1500mg/j en 2 ou 3 prises. - En cas d'allergie aux pénicillines : -Métronidazole : 1500mg/j en 2 ou 3 prises	
Sinusite maxillaire aiguë d'origine dentaire	-Amoxicilline-acide clavulanique (8/1) : 2g/j en 2 prises ou 3g/j en 3 prises (dose exprimée en amoxicilline)	- Pristinamycine : 2g/j en 2 prises

Tableau 10 : Récapitulatif d'administration préconisés chez l'adulte. (AFSSAPS 2011)

Durée de traitements : 7 j, sauf * et ^.

* : durée de traitement 3 jours

^ : En une prise, le midi ou le soir, pendant le repas, ou plus tard une heure avant le coucher ; en dessous de 60kg, 200g le premier jour puis 100mg les jours suivants.

Durée de traitement : 14 jours.

CHAPITRE IV : PRINCIPAUX ANTIBIOTIQUES UTILISABLES EN MEDECINE DENTAIRE : LES REGLES DE PRESCRIPTIONS ET DE CHOIX DES ANTIBIOTIQUES.

	Traitement de première intention	Traitement de deuxième intention
Cas général	- Amoxicilline : 50 à 100mg/kg/j en 2 prises - Azithromycine (hors AMM) : 20mg/kg/j en 1 prise-3jours* - Clarithromycine (hors AMM) : 15mg/kg/j en 2 prises - Spiramycine : 300 000UI/kg/J en 3prises -Clindamycine^ : 25mg/kg/j en 3 ou 4 prises	- Amoxicilline-acide clavulanique (8/1) : 8mg/kg/j en 3 prises (dose exprimée en amoxicilline) -Amoxicilline : 50 à 100mg/kg/j en 2 prises - Et métronidazole : 30mg/kg/j en 2 ou 3 prises -Métronidazole : 30mg/kg/j en 2 ou 3 prises - Et azithromycine (hors AMM) : 15mg/kg/j en une prise* - Ou clarithromycine (hors AMM) : 15mg/kg/j en 2 prises - Ou spiramycine : 300 000UI/kg/j en 3 prises
Maladies parodontales nécrosantes	-métronidazole : 30mg/kg/j en 2 ou 3 prises	
Parodontite agressive localisée	-doxycycline : 4mg/kg/j en une prise ~	
Parodontite localisée ou généralisée	-amoxicilline : 50 à 100mg/kg/j en 2 ou 3 prises - Et métronidazole : 30mg/kg/j en 2 ou 3 prises. - En cas d'allergie aux pénicillines : -métronidazole : 30mg/kg/j en 2 ou 3 prises	
Sinusite maxillaire aiguë d'origine dentaire	-amoxicilline acide clavulanique (8/1) : 80mg/kg/j en 3 prises (dose exprimée en amoxicilline)	-pristinamycine^ : 50mg/kg/j en 2 prises

Tableau 11 : Récapitulatif d'administration préconisés chez l'enfant. (AFSSAPS 2011)

Durée de traitements : 7 j, sauf *, ^ et ~.

* : durée de traitement 3 jours

^ : Du fait des présentations pharmaceutiques de la clindamycine et la pristinaamycine disponibles par la voie orale, ces antibiotiques sont recommandés chez l'enfant à partir de 6 ans (prise de gélule et comprimé contre-indiqué chez l'enfant de moins de 6 ans, par risque de fausse route). La clindamycine peut être utilisée par voie intraveineuse chez l'enfant à partir de 3ans.

CHAPITRE IV : PRINCIPAUX ANTIBIOTIQUES UTILISABLES EN MEDECINE DENTAIRE : LES REGLES DE PRESCRIPTIONS ET DE CHOIX DES ANTIBIOTIQUES.

~ : En une prise, le midi ou le soir, pendant le repas, ou plus tard une heure avant le coucher ; en dessous de 60kg, 200g le premier jour puis 100mg les jours suivants. Durée de traitement : 14 jours. L'emploi de ce médicament doit être évité chez l'enfant moins de 8 ans en raison du risque de coloration permanente des dents d'hypoplasie de l'email dentaire.

4. Les indications thérapeutiques :

4.1. L'antibioprophylaxie :

L'antibiothérapie prophylactique consiste à administrer une dose unique d'antibiotique dans l'heure qui précède l'acte invasif afin de prévenir le développement d'une infection locale, générale ou à distance. Son utilisation nécessite donc l'absence de foyer infectieux. Son champ d'indication et sa durée de prescription ont été fortement réduits depuis les précédentes recommandations.

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

Cette prescription doit être réservée aux situations pour lesquelles elle est recommandée. [28, 31]

4.1.1. Indications de l'antibioprophylaxie en fonction du risque de l'acte buccodentaire :

4.1.1.1. Actes invasifs :

L'antibioprophylaxie est indiquée dans le cadre des actes qui sont susceptibles d'induire une infection locale, à distance ou bien générale, pour cela, il faut tenir compte de l'état général du patient. Une situation à risque, pour la population générale, ne nécessite pas toujours une antibioprophylaxie contrairement aux patients immunodéprimés ou à haut risque d'endocardite infectieuse. [27]

NB : les patients avec une prothèse articulaire et un risque moyen ou faible d'endocardite infectieuse sont des sujets à risque ; ils font partie de la population générale.

CHAPITRE IV : PRINCIPAUX ANTIBIOTIQUES UTILISABLES EN MEDECINE DENTAIRE : LES REGLES DE PRESCRIPTIONS ET DE CHOIX DES ANTIBIOTIQUES.

Actes bucco-dentaire invasifs	Patient		
	Population général	Immunodéprimée	Haut risque d'endocardite infectieuse
Mise en place d'une digue	-	-	R _B
Soins endodontiques : • Traitement des dents à pulpe vitale • Traitement des dents à pulpe nécrosée • Reprise de traitement †	- - -	R R R	R _B Acte contre indiquer Acte contre indiquer
Chirurgie péri-apicale : • Sans comblement à l'aide d'un substitut osseux • Avec comblement à l'aide d'un substitut osseux	-A -	R R	Acte contre indiquer Acte contre indiquer
Actes et soins parodontaux : • Détartrage avec et sans surfaçage radiculaire • Sondage parodontal	- -	R R	R _B R _B
Chirurgie parodontale : • Allongement de couronne clinique • Chirurgie de la poche : - Lambeau d'accès - Comblement et greffes osseuses - Membrane de régénération parodontale - Protéines dérivées de la matrice amélaire • Chirurgie plastique parodontale : - Lambeau déplacé. - Greffe gingivale.	- -C - - -B -B	R ¹ R ¹ R ¹ R ¹ R ¹ R ¹	Acte contre indiquer Acte contre indiquer Acte contre indiquer Acte contre indiquer Acte contre indiquer Acte contre indiquer

CHAPITRE IV : PRINCIPAUX ANTIBIOTIQUES UTILISABLES EN MEDECINE DENTAIRE : LES REGLES DE PRESCRIPTIONS ET DE CHOIX DES ANTIBIOTIQUES.

Avulsion dentaire : • Dent sur arcade, alvéolectomie, séparation de racines. • Amputation radiculaire. • Dent de sagesse mandibulaire incluse. • Dent incluse (hors dent de sagesse mandibulaire), dent en désinclusion, germectomie. • Chirurgie pré-orthodontique des dents incluses ou enclavées	- - R _A R R	R R R R R	R _B Acte contre indiquer R _B R _B Acte contre indiquer
Auto transplantation	R	R ¹	Acte contre indiquer
Chirurgie osseuse (hors actes de chirurgie maxillo-faciale et ORL)	R	R [‡]	R _B
Exérèse des tumeurs et pseudotumeurs bénignes de la muqueuse buccale	-	R [‡]	R _B
Freinectomie	-	R [‡]	R _B
Biopsie des glandes salivaires accessoires	-	R [‡]	R _B
Chirurgie pré implantaire : • Élévation du plancher sinusien avec ou sans matériau de comblement • Greffe osseuse en onlay • Membrane de régénération osseuse ou matériau de comblement	R R _C R	R ¹ R ¹ R ¹	Acte contre indiquer Acte contre indiquer Acte contre indiquer
Chirurgie implantaire : • Pose de l'implant	-	R ¹	Acte contre indiquer

CHAPITRE IV : PRINCIPAUX ANTIBIOTIQUES UTILISABLES EN MEDECINE DENTAIRE : LES REGLES DE PRESCRIPTIONS ET DE CHOIX DES ANTIBIOTIQUES.

• Dégagement de l'implant	-	R ¹	Acte contre indiquer
Chirurgie des péri-implantites : • Lambeau d'accès, comblement, greffe osseuse, membrane	-	R ¹	Acte contre indiquer
Anesthésie locale ou locorégionale dans un tissu non infecté	-	-	-
Anesthésie locale intra ligamentaire	-	R	Acte contre indiquer
Soins prothétiques à risque de saignement	-	R	R _B
Soins orthodontiques à risque de saignement	-	R	R _B

Tableau 12 : Actes bucco-dentaire invasifs et degré de risque selon le patient. (AFSSAPS 2011)

- : prescription non recommandée.

R : prescription recommandée ; en indice : grade de la recommandation. Si celui-ci n'est pas indiqué, comprendre « Accord professionnel ».

† : avec ou sans lésion inflammatoire péri radiculaire d'origine endodontique (L.I.P.O.E.).

¹ : Chez le patient immunodéprimé, le rapport entre bénéfice de l'intervention et risque infectieux devra être pris en compte.

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

4.1.1.2. Actes non invasifs :

Il n'y a pas de risque infectieux au cours d'actes non invasifs (sans risque de saignement significatif) pratiqués chez les sujets sains, ni chez les sujets à risque ; une antibioprophylaxie n'est donc pas justifiée dans ces cas-là (Accord professionnel). [27]

4.1.2. Antibioprophylaxie des infections iatrogènes :

4.1.2.1. L'endocardite infectieuse :

L'antibioprophylaxie de l'endocardite infectieuse est dirigée contre les *Streptocoques oraux*, *Staphylocoques* et des *Entérocoques*, ceux-ci étant les germes les plus fréquemment en cause dans cette pathologie.

CHAPITRE IV : PRINCIPAUX ANTIBIOTIQUES UTILISABLES EN MEDECINE DENTAIRE : LES REGLES DE PRESCRIPTIONS ET DE CHOIX DES ANTIBIOTIQUES.

Chez le patient à haut risque d'endocardite infectieuse, pour tout acte dentaire impliquant une manipulation de la gencive (p. ex. le détartrage) ou de la région péri-apicale de la dent et en cas d'effraction de la muqueuse orale (exceptée l'anesthésie locale ou locorégionale), la prophylaxie standard de l'endocardite infectieuse, requiert une seule prise d'antibiotique par voie orale dans l'heure précédente le geste. On s'oriente actuellement vers une prescription d'une dose de 2 g d'amoxicilline chez l'adulte, et de 50 mg.kg⁻¹ chez l'enfant.

Actuellement, en cas d'allergie aux bêtalactamines, la clindamycine n'est plus prescrite en prophylaxie, il est recommandé de prescrire une dose de 500mg d'azithromycine chez l'adulte, et de 15 mg.kg⁻¹ chez l'enfant. On peut également utiliser la Pristinamycine à la dose de 1 g chez l'adulte, et de 25 mg.kg⁻¹ chez l'enfant de plus de 6 ans. (HAS 2024). [76]

Quand la prophylaxie doit être administrée par voie parentérale, il est recommandé d'utiliser, dans l'heure précédant le geste, l'amoxicilline 2 g IV chez l'adulte et 50 mg.kg⁻¹ IV chez l'enfant (perfusion de 30 min).

En cas d'allergie aux pénicillines, lorsque la prophylaxie doit être administrée par voie parentérale, il est recommandé d'utiliser Céfazoline 1 g chez l'adulte et 50 mg/kg chez l'enfant avec une contre-indication chez les sujets ayant eu un antécédent d'anaphylaxie, angio-œdème ou urticaire après prise de pénicilline, dans ce cas un glycopeptide peut être utilisé, dans l'heure précédant le geste (vancomycine 1 g IV chez l'adulte et 20 mg.kg⁻¹ chez l'enfant en perfusion d'au moins 60 min, ou Teicoplanin 400 mg en injection IV directe uniquement chez l'adulte) (Accord professionnel). [77] [31]

CHAPITRE IV : PRINCIPAUX ANTIBIOTIQUES UTILISABLES EN MEDECINE DENTAIRE : LES REGLES DE PRESCRIPTIONS ET DE CHOIX DES ANTIBIOTIQUES.

Situation	Antibiotique	1 dose unique dans l'heure avant le geste	
		Adultes	Enfants
Pas d'allergie a la pénicilline ou à l'amoxicilline	Amoxicilline	2g (PO)	50mg /kg (PO)
	Ampicilline	2g (IM ou IV)	50mg/kg (PO ou IV)
	Cefazoline	1g (IM ou IV)	50mg/kg (PO ou IV)
Allergie a la pénicilline ou à l'amoxicilline	Azithromycine	500mg (PO)	15mg/kg (PO)
	Ou Pristinamycine	1g (PO)	25mg/kg (PO)
	Cefazoline	1g (IV)	50mg/kg (IV)

Tableau 13 : Antibiothérapies prophylactiques dans le traitement des pathologies dentaire.
(HAS 2024)

PO : Per os ;

IM : Intra musculaire ;

IV : Intra veineuse

En outre, il convient de prendre en compte les recommandations suivantes [78]:

- ✓ En cas de saignement persistant ou de procédure effectuée sur tissu infecté, l'antibiothérapie est prolongée et devient curative.
- ✓ Si une série de soins dentaires est nécessaire, il est prudent de respecter un intervalle de 9 à 14 jours entre les séances (et donc entre les prises d'antibiotiques) afin de réduire les risques d'émergence de souches résistantes et de laisser la flore se reconstituer.
- ✓ Si un patient est déjà traité avec un antibiotique normalement utilisé dans la prophylaxie de l'endocardite, il vaut mieux choisir une autre famille d'antibiotiques plutôt que d'augmenter la dose de l'antibiotique en cours.
- ✓ La prévention du risque d'endocardite passe tout d'abord par une bonne hygiène buccale et des soins dentaires réguliers, mais aussi par une désinfection de la bouche avec des solutions antiseptiques (à base de chlorhexidine, de hémétidine ou de povidone iodée par exemple) immédiatement avant les soins.
- ✓ Les patients justifiant une prophylaxie doivent avoir une carte de prévention.

CHAPITRE IV : PRINCIPAUX ANTIBIOTIQUES UTILISABLES EN MEDECINE DENTAIRE : LES REGLES DE PRESCRIPTIONS ET DE CHOIX DES ANTIBIOTIQUES.

4.2. Indication de l'antibiothérapie de couverture :

Le traitement préventif des infections locales sera choisi en se référant au spectre antimicrobien des antibiotiques et des germes habituellement rencontrés, et à l'indication de l'association métronidazole – spiramycine (à une posologie de 4,5 MUI de spiramycine et de 750 mg de métronidazole) (Accord professionnel). [77]

Le traitement préventif des infections générales sera choisi en se référant au spectre antimicrobien des antibiotiques et des germes habituellement rencontrés, et sera administré par voie intraveineuse. L'association amoxicilline - acide clavulanique est recommandée à la posologie de 2 g d'amoxicilline en préopératoire ; [77]

L'association amoxicilline - métronidazole peut être également utilisée. En cas d'allergie aux bêta-lactamines, l'association clindamycine - gentamicine est recommandée (Accord professionnel). [77]

La prescription antibiotique doit être décidée en fonction du risque présumé du patient de développer une infection. Chaque patient présente un niveau de risque infectieux qui lui est propre. [77]

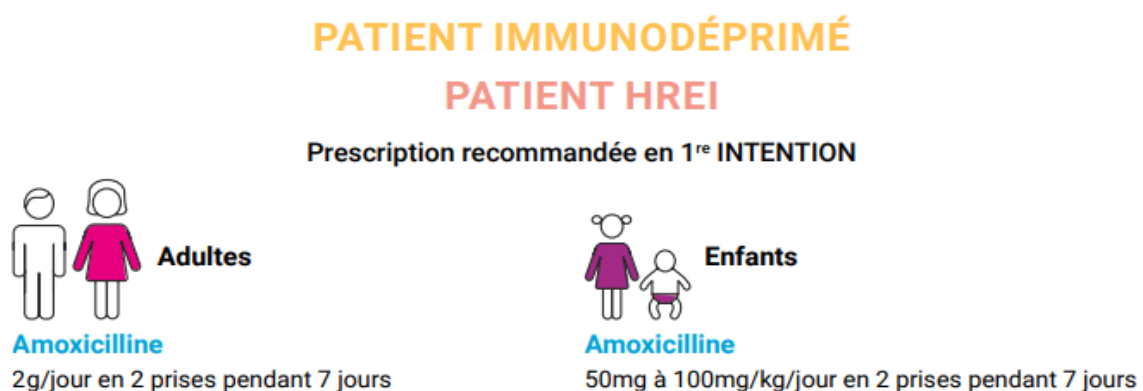


Figure 17 : prescription recommandée d'antibiothérapie de couverture.

4.3. L'antibiothérapie curative :

Elle est liée à la découverte d'un foyer infectieux. Elle ne se substitue pas au traitement étiologique non médicamenteux (chirurgical par exemple) du foyer infectieux c'est à dire en cas d'infection accompagnée de fièvre, trismus, adénopathie ou œdème persistant ou progressif,

CHAPITRE IV : PRINCIPAUX ANTIBIOTIQUES UTILISABLES EN MEDECINE DENTAIRE : LES REGLES DE PRESCRIPTIONS ET DE CHOIX DES ANTIBIOTIQUES.

elle sera toujours indiquée en complément du traitement local adéquat (débridement, drainage, chirurgie). [31]

4.3.1. L'antibiothérapie par voie locale : Réservés à l'usage professionnel [7]:

- Pâtes pour usage dentaire contenant du métronidazole : Grinazole®, Imizine 10% ®.
- Eponges pour usage dentaire contenant du sulfate de framycétine et un corticoïde : Arthrisone ®, Cortexan Framycétine®, Septomixine®, Pulpomixine ® (+ polymixine B).
- Eponges pour usage dentaire contenant du métronidazole (4,5 mg) : Métrocol®, Métrogène®.
- Cônes pour usage dentaire contenant du sulfate de néomycine : Flexicônes ®.
- Cônes pour usage dentaire contenant du sulfate de néomycine, du sulfate de polymixine B et de la tyrothricine : Néocônes ®.

Étant donnée la faiblesse des études disponibles et en raison d'une sécurité d'emploi problématique, par risque de sélection de mutants résistants, l'antibiothérapie par voie locale, à libération immédiate ou contrôlée, n'est indiquée dans aucune situation. [28]

4.3.2. L'antibiothérapie par voie systémique :

Le choix des molécules antibiotiques pour l'antibiothérapie curative repose sur le spectre d'activité des antibiotiques et les bactéries habituellement présentes dans les pathologies retenues. Le respect des doses et durées de traitement est primordial afin d'éviter tout sous-dosage qui, par voie de conséquence, mène à l'échec thérapeutique et favorise la sélection de mutants résistants. Les patients présentant des signes infectieux locaux associés à un retentissement général, en particulier sur un terrain à risque d'infection compliquée, ou chez qui l'administration par voie orale est rendue impossible, devront être hospitalisés. [28]

NB : La mise en place du traitement curatif ne remet pas en cause l'importance du traitement prophylactique lorsque celui-ci est indiqué.

CHAPITRE IV : PRINCIPAUX ANTIBIOTIQUES UTILISABLES EN MEDECINE DENTAIRE : LES REGLES DE PRESCRIPTIONS ET DE CHOIX DES ANTIBIOTIQUES.

4.3.3. Indication de l'antibiothérapie curative dans le traitement des infections bucco-dentaires :

4.3.3.1. En fonction du site infecté :

- **Parodontite apicale aiguë (abcès apical) :** Antibiothérapie recommandée si un geste dentaire n'est pas réalisable rapidement : Amoxicilline 1g 2*/j pendant 7 jours ;

* Une réévaluation médicale à 48h est indispensable. [79]

- **Gingivite-ulcéro-nécrotique (GUN) :** Antibiothérapie : métronidazole 500 mg 3*/j pendant 7 jours. [79]
- **Ostéites :** Un traitement par amoxicilline pendant 15 jours est recommandé en première intention pour tout patient présentant une ostéite et il est nécessaire de demander l'avis d'un expert : chirurgien maxillo-facial et infectiologue pour la poursuite de la prise en charge (traitement chirurgical et association d'antibiotiques par intraveineuse si nécessaire) (Antibiolor 2017). [27, 38]
- **Alvéolite :**
 - En cas d'alvéolite sèche, l'antibiothérapie curative concerne uniquement le patient à haut risque d'endocardite infectieuse.
 - En revanche, cette antibiothérapie est systématique pour tout patient en cas d'alvéolite suppurée : amoxicilline ou azithromycine ou clindamycine en première intention (Antibiolor2017). [27, 38]
- **Péricoronarite :** En présence d'une péricoronarite suppurée, l'antibiothérapie est indiquée pour tous les patients. L'amoxicilline sera prescrite en première intention à raison de 2 g/j pendant 7 jours, Si allergie : azithromycine 500 mg/j pendant 3 jours ou clindamycine : 600 mg 2*/j 7 jours. [79]

Une association sera prescrite en cas d'échec de la monothérapie ou d'emblée en cas de signes de gravité comme une cellulite génienne basse. [27, 38]

- **Cellulites cervico-faciales :** L'ANSM recommande une monothérapie d'amoxicilline en première intention et certains auteurs préconisent d'emblée l'association amoxicilline-acide clavulanique (Al-Selivany et coll., 2010).

CHAPITRE IV : PRINCIPAUX ANTIBIOTIQUES UTILISABLES EN MEDECINE DENTAIRE : LES REGLES DE PRESCRIPTIONS ET DE CHOIX DES ANTIBIOTIQUES.

Concernant les cellulites chroniques, seuls les patients immunodéprimés et à haut risque d'endocardite infectieuse bénéficieront d'une antibiothérapie. Celle-ci sera probabiliste dans un premier temps par prescription d'amoxicilline. [27, 38]

- **Sinusite** : Le traitement de la sinusite odontogène repose dans un premier temps sur l'instauration d'une antibiothérapie probabiliste avec l'association amoxicilline et acide clavulanique (rapport 8/1) à raison de 2 à 3g/j en 2 ou 3 prises pendant 7 jours (Antibiolor 2017). [27, 38]

D'autres molécules antibiotiques trouvent également leur indication dans le traitement des sinusites d'origine bactérienne. On peut ainsi citer la lévofloxacine (Tavanic®), la teicoplanine (Targocid®), la vancomycine (Vancocine®) ou encore la ceffoxamine (Orelox®) (Vidal et coll., 2017).

- **Infections des glandes salivaires** : Seules les pathologies nécessitant une antibiothérapie seront traitées, à savoir les sialadénites d'origine bactérienne. En effet, les infections virales comme les oreillons ne requièrent pas de traitement antibiotique.

Une antibiothérapie est recommandée pour tout patient dès le diagnostic d'une sialadénite d'origine bactérienne (Antibiolor, 2017). [27, 38]

Elle sera probabiliste dans un premier temps avec de l'amoxicilline en première intention puis, si nécessaire, elle sera adaptée en fonction du prélèvement réalisé au niveau de l'ostium canalaire.

- **Traumatisme dentoalvéolaire** : Les antibiotiques sont souvent prescrits à tort en traumatologie dentaire. L'ANSM recommande une antibiothérapie curative pour les traumatismes alvéolo-dentaires, avec ou sans effraction de la muqueuse ou du tissu osseux, chez les patients immunodéprimés et à haut risque d'endocardite infectieuse. [27]

En cas de réimplantation d'une dent expulsée, une antibiothérapie est recommandée pour la population générale et les patients immunodéprimés.

CHAPITRE IV : PRINCIPAUX ANTIBIOTIQUES UTILISABLES EN MEDECINE DENTAIRE : LES REGLES DE PRESCRIPTIONS ET DE CHOIX DES ANTIBIOTIQUES.

Une application topique de tétracycline peut également être réalisée en cas d'expulsion d'une dent permanente immature à condition que le temps extra alvéolaire soit inférieur à 60 minutes (Saint-Eve, 2016). Cette application topique favorise la revascularisation pulpaire (Cvek et coll., 1990).

- **Péri-implantite :** Ces antibiotiques sont habituellement administrés par voie orale (comprimés, suspension buvable...). Les molécules généralement utilisées sont les tétracyclines, le métronidazole, l'ornidazole (TIBERAL®), l'association amoxicilline-acide clavulanique (AUGMENTIN®), l'association amoxicilline-métronidazole. [80]

**CHAPITRE IV : PRINCIPAUX ANTIBIOTIQUES UTILISABLES EN
MEDECINE DENTAIRE : LES REGLES DE PRESCRIPTIONS ET DE
CHOIX DES ANTIBIOTIQUES.**

Condition	Antibiothérapie de 1 ^{ère} intention	En cas d'allergie aux bêtalactamines	Durée
-Dents nécrosées en l'absence de complication péri-radriculaire -Dents nécrosées en présence de LIPOE² aiguë (abcès péri-apical localisé) -Dents nécrosées en présence de LIPOE¹ chronique	Si traitement recommandé ² : -Adulte : amoxicilline 2 g/j en 2 prises -Enfant : amoxicilline 50-100 mg/kg/j en 2 prises	-Adulte : azithromycine 500 mg/j en 1 prise OU clarithromycine 1 g/j en 2 prises OU spiramycine 9 MUI/j en 3 prises OU clindamycine 1200 mg/j en 2 prises -Enfant : azithromycine (hors AMM) 20 mg/kg/j en 1 prise OU clarithromycine (hors AMM) 15 mg/kg/j en 2 prises OU spiramycine 300 000 UI/kg/j en 3 prises OU clindamycine, 25 mg/kg/j en 3-4 prises .	Si traitement recommandé : 7 jours, sauf azithromycine 3 jours
Parodontites agressives localisées ¹	-Adulte : doxycycline 200 mg/j en 1 prise (midi ou soir) OU amoxicilline 2 g/j en 2 prises + métronidazole 1500 mg/j en 2-3 prises -Enfant : doxycycline 200 mg/j en 1 prise le 1^{er} jour, après 100 mg/j (si > 8 ans) OU amoxicilline 50-100 mg/kg/j en 2-3 prises+ métronidazole 30 mg/kg/j en 2-3 prises	---	7 jours

CHAPITRE IV : PRINCIPAUX ANTIBIOTIQUES UTILISABLES EN MEDECINE DENTAIRE : LES REGLES DE PRESCRIPTIONS ET DE CHOIX DES ANTIBIOTIQUES.

-Parodontites réfractaires au traitement de première intention ^{1,3} - Abscès parodontaux chez la population générale, en présence de manifestations systémiques ¹ - Abscès parodontaux chez les immuno-déprimés ou le patient à haut risque d'endocardite ¹ - Infection relative au protocole de régénération parodontale* ¹ -Péri-implantites** -Alvéolite suppurée - Infection bactérienne des glandes salivaires - Stomatites bactériennes - Traumatisme alvéolo-dentaire avec ou sans effraction muqueuse ou osseuse.	-Adulte : amoxicilline 2 g/j en 2 prises Enfant : amoxicilline 50-100 mg/kg/j en 2 prises	-Adulte : azithromycine, 500 mg/j en 1 prise OU clarithromycine 1 g/j en 2 prises OU spiramycine 9 MUI/j en 3 prises OU clindamycine 1200 mg/j en 2 prises -Enfant : azithromycine (hors AMM) 20 mg/kg/j en 1 prise OU clarithromycine (hors AMM) 15 mg/kg/j en 2 prises OU spiramycine 300 000 UI/kg/j en 3 prises OU clindamycine 25 mg/kg/j en 3-4 prises (>6 ans)	7 jours, sauf azithromycine 3 jours ***
--	---	---	--

CHAPITRE IV : PRINCIPAUX ANTIBIOTIQUES UTILISABLES EN MEDECINE DENTAIRE : LES REGLES DE PRESCRIPTIONS ET DE CHOIX DES ANTIBIOTIQUES.

Maladies parodontales nécrosantes	-Adulte : métronidazole 1500 mg/j en 2-3 prises Enfant : métronidazole 30 mg/kg/j en 2-3 prises	---	7 jours
Parodontites agressives généralisées ¹	- Adulte : amoxicilline 2 g/j en 2 prises + métronidazole 1500 mg/j en 2-3 prises Enfant : amoxicilline 50-100 mg/kg/j en 2-3 prises + métronidazole 30 mg/kg/j en 2-3 prises	-Adulte : métronidazole 1500 mg/j en 2-3 prises Enfant : métronidazole 30 mg/kg/j en 2-3 prises	7 jours
- Péricoronarites des dents permanentes - Cellulite cervico-faciale aiguë d'origine dentaire	-Adulte : amoxicilline 2 g/j en 2 prises -Enfant : amoxicilline 50-100 mg/kg/j en 2 prises En cas de cellulite grave : -Adulte : amoxicilline-acide clavulanique 2-3 g/j en 2-3 prises Enfant : amoxicilline-acide clavulanique 80 mg/kg/j en 3 prises	-Adulte : azithromycine, 500 mg/j en 1 prise OU clarithromycine 1 g/j en 2 prises OU spiramycine 9 MUI/j en 3 prises OU clindamycine 1200 mg/j en 2 prises -Enfant : azithromycine (hors AMM) 20 mg/kg/j en 1 prise OU clarithromycine (hors AMM) 15 mg/kg/j en 2 prises OU spiramycine 300 000 UI/kg/j en 3 prises OU clindamycine 25 mg/kg/j, en 3-4 prises (> 6 ans)	7 jours, sauf azithromycine 3 jours. Une durée plus prolongée peut être nécessaire dans les cellulites graves.

Tableau 14 : Antibiothérapies curatives dans le traitement des pathologies dentaire.
(Antibiolor 2017)

CHAPITRE IV : PRINCIPAUX ANTIBIOTIQUES UTILISABLES EN MEDECINE DENTAIRE : LES REGLES DE PRESCRIPTIONS ET DE CHOIX DES ANTIBIOTIQUES.

¹Dans les maladies parodontales, le traitement doit comprendre nécessairement un débridement mécanique. La première prise d'antibiotique commence à l'issue de la dernière séance d'assainissement parodontal.

² Antibiothérapie curative indiquée en complément du traitement local adéquat (pulpotomie, pulpectomie, drainage canalaire), en présence de l'un des signes suivants : fièvre, trismus, adénopathie, œdème persistant ou progressif.

³ Sur la base d'une analyse par antibiogramme de la sensibilité des bactéries. Etant donné le manque de spécificité, le prélèvement bactériologique avec antibiogramme ne doit être effectué que dans les cas des parodontites difficiles à maîtriser (10 à 20 % des cas selon les études).

* L'antibiothérapie est recommandée seulement chez le patient immunodéprimé.

** L'antibiothérapie recommandée seulement chez le patient immunodéprimé et le patient à haut risque d'endocardite infectieuse.

*** Dans le cas d'alvéolite suppurée, on poursuit le traitement jusqu'à amendement des signes infectieux locaux.

4.3.3.2. En fonction du terrain :

4.3.3.2.1. Terrains physiologiques :

✓ **Les enfants :** L'enfant n'est pas un adulte en miniature.

Une utilisation rationnelle des antibiotiques est primordiale et le respect des recommandations en matière de prescriptions antibiotiques est donc essentiel tant concernant les indications ou non de prescriptions, que la posologie recommandée adaptée au poids de l'enfant, ou la durée du traitement en fonction de la molécule choisie: le risque de surdosage est plus important de par son faible poids, son immaturité enzymatique et un processus d'élimination ralenti.(Descroix et coll., 2015) . [38]

Dans tous les cas, la dose pédiatrique ne doit pas dépasser la dose adulte.

La mise à disposition de formes galéniques adaptées à l'enfant est essentielle pour améliorer l'observance au traitement et la sécurité d'administration. Les critères de saveur et de couleur peuvent influencer la bonne acceptation de l'enfant.

CHAPITRE IV : PRINCIPAUX ANTIBIOTIQUES UTILISABLES EN MEDECINE DENTAIRE : LES REGLES DE PRESCRIPTIONS ET DE CHOIX DES ANTIBIOTIQUES.

Pour les enfants, la forme orale liquide est intuitivement la plus adaptée. Aucune forme orale solide ne peut être administrée à un enfant de moins de 6 ans, par crainte des fausses routes. La vérification de la compréhension des parents ou des personnes désignées est indispensable, notamment sur l'utilisation des appareils de mesure de volume des médicaments. [28]

- ✓ **La personne âgée** : On doit systématiquement établir un contact avec le médecin traitant car ils sont souvent poly-médiqués ce qui va augmenter le risque d'interaction médicamenteuse avec nos prescriptions. [38]
- ✓ **Femme enceinte et allaitante** : Elle présente des modifications physiologiques qui sont dynamiques et transitoires. La prescription d'un antibiotique doit être justifiée en tenant compte de la contre-indication (foeto-toxiques ou tératogènes pour le fœtus) de certaines molécules, et ce aux différents stades de la grossesse (Dalstein et coll., 2015). [38]

4.3.3.2.2. Terrains pathologiques :

- ✓ **Patients immunodéprimés** : Patients à risque augmenté d'infection lié à une défaillance quantitative et/ou qualitative du système immunitaire provoquée par un traitement immunosuppresseur médicamenteux, une chimiothérapie, une corticothérapie au long cours ou liée à une pathologie. [28]

Dans les recommandations aucun critère n'a été reporté pour mieux définir et stratifier ces situations à risque d'infection donc, lorsque le patient est considéré comme tel, la décision de l'inclure dans cette catégorie de risque doit être prise en bonne intelligence entre, d'une part, le médecin-dentiste ou le stomatologue et, d'autre part, les médecins concernés. Cette décision continue d'être motivée par le terrain du patient et la sévérité du cas. [28]

- ✓ **Patient à haut risques d'endocardite infectieuse** : Chez ces patients, une antibiothérapie prophylactique est recommandée pour tous les actes impliquant une manipulation de la gencive ou de la région péri-apicale de la dent, ou en cas d'effraction de la muqueuse orale, hors anesthésie locale ou loco-régionale. [28]
- ✓ **Patient atteint d'insuffisance rénale** : Pour les actes invasifs, une antibioprophylaxie doit être mise en place, et s'il y a nécessité de prescrire une antibiothérapie curative, certaines molécules à élimination rénales devront voir leur posologie adaptée en fonction de la clairance de la créatinine comme présentée dans le Tableau 15. [38]

CHAPITRE IV : PRINCIPAUX ANTIBIOTIQUES UTILISABLES EN MEDECINE DENTAIRE : LES REGLES DE PRESCRIPTIONS ET DE CHOIX DES ANTIBIOTIQUES.

NB : les macrolides sont contre-indiqués en cas de traitement par colchicine et les pénicillines sont déconseillées en association avec l'allopurinol (ADF, 2013)

Molécule antibiotique	Clairance de la créatinine		
	IR légère > 30 ml/min	IR modérée 30 à 10 ml/min	IR sévère < 10 ml/min
Amoxicilline	1g matin 1g soir	1g d'attaque puis 500mg toutes les 12h	1g d'attaque puis 500 mg toutes les 24h
Acide clavulanique	125mg matin 125mg soir	125mg puis 62,5mg Toutes les 12h	125mg puis 62,5mg Toutes les 24h
Spiramycine	3 MUI matin 3 MUI midi 3 MUI soir	3 MUI matin 3 MUI midi 3 MUI soir	3 MUI matin 3 MUI midi 3 MUI soir
Clindamycine	600mg matin 600 mg soir	600mg matin 600 mg soir	600mg matin 600 mg soir
Métronidazole	500 mg matin 500mg midi 500mg soir	500mg matin 500mg soir	500mg matin 500mg soir
Doxycycline	200mg matin	Contre-indication	Contre-indication

Tableau 15: Posologie de prescription des antibiotiques en fonction de la clairance de la créatinine (d'après : Lévy, 2013)

- ✓ **Patient atteint d'insuffisance hépatique :** L'amoxicilline apparaît comme l'antibiotique de choix à prescrire en cas d'insuffisance hépatique (Timour, 2010). En effet, celui-ci peut être prescrit sans aucune modification de sa posologie. [38]

CHAPITRE IV : PRINCIPAUX ANTIBIOTIQUES UTILISABLES EN MEDECINE DENTAIRE : LES REGLES DE PRESCRIPTIONS ET DE CHOIX DES ANTIBIOTIQUES.

Molécule antibiotique	Stade l'insuffisance hépatique		
	IH légère	IH modérée	IH sévère
Amoxicilline	1g matin 1g soir	1g matin 1g soir	1g matin 1g soir
Acide clavulanique	125mg matin 125mg soir	125mg matin 125mg soir	125mg matin 125mg soir
Spiramycine	Contre-indication	Contre-indication	Contre-indication
Clindamycine	300mg matin 300mg midi 300mg soir	300mg matin 300mg midi 300mg soir	300mg matin 300mg soir
Métronidazole	250mg matin 250mg midi 250mg soir	250mg matin 250mg soir	Contre-indication
Doxycycline	200mg matin	200mg matin	200mg matin

Tableau 16: Posologie de prescription des antibiotiques en fonction du stade de l'insuffisance hépatique (d'après : Lévy, 2016)

✓ Cas particuliers :

- **Patients sous anti-TNF alpha et enfants atteints de syndromes drépanocytaires majeurs** : chez ceux-ci, une antibiothérapie prophylactique est recommandée lors de tous actes invasifs. [28]
- **Patients à risque d'ostéo-radio-nécrose** : chez ceux-ci, une antibiothérapie prophylactique est recommandée lors de tous actes invasifs réalisés au niveau du secteur irradié. (AAOMS 2022) [28]
- **Patients traités par bisphosphonates par voie intraveineuse ou Denosumab**: chez ceux-ci, une antibiothérapie prophylactique est recommandée lors de tous les actes de chirurgie buccale intéressant le tissu osseux et une antibiothérapie curative sera mise en place jusqu'à cicatrisation muqueuse en cas d'avulsion dentaire (SFCO, 2012 ; ADF, 2013). [28]
- **Patients diabétiques** : le diabète est équilibré si l'HbA1c est $\leq 7\%$, au-delà de 7, le patient présente un risque infectieux. Si le diabète est équilibré, le patient appartient alors à la

CHAPITRE IV : PRINCIPAUX ANTIBIOTIQUES UTILISABLES EN MEDECINE DENTAIRE : LES REGLES DE PRESCRIPTIONS ET DE CHOIX DES ANTIBIOTIQUES.

population des patients sains : il n'y a pas de précautions particulières. En revanche, en cas de diabète non équilibré, il faut faire la distinction entre les actes non-invasifs et les actes invasifs comme présenté dans le Tableau. Il n'y a, à ce jour, aucun consensus parmi les sociétés savantes concernant la prise en charge du patient diabétique non équilibré. [38]

Sociétés savantes	Actes non-invasifs	Actes invasifs sanglants mineurs	Actes invasifs majeurs
AFSSAPS (2011)	Aucune antibiothérapie n'est nécessaire	Antibioprophylaxie une heure avant l'acte	
ADF (2013)		Antibioprophylaxie une heure avant l'acte	Antibioprophylaxie une heure avant l'acte suivi d'une antibiothérapie curative jusqu'à cicatrisation muqueuse (7 jours minimum)
SFCO (2012)		Antibioprophylaxie une heure avant l'acte suivi d'une antibiothérapie curative jusqu'à cicatrisation muqueuse (7 jours minimum)	

Tableau 17 : Recommandations des sociétés savantes concernant l'utilisation d'antibiotique chez le patient diabétique non équilibre (d'après AFSSAPS, 2011 ; SFCO, 2012 ; ADF, 2013)

• **Patient atteint de polyarthrite rhumatoïde traité par méthotrexate :** L'association entre le méthotrexate et l'amoxicilline étant déconseillée, on privilégiera l'emploi de la clindamycine (ADF, 2013). [38]

CHAPITRE IV : PRINCIPAUX ANTIBIOTIQUES UTILISABLES EN MEDECINE DENTAIRE : LES REGLES DE PRESCRIPTIONS ET DE CHOIX DES ANTIBIOTIQUES.

4. Récapitulatif des antibiotiques utilisés :

Nom/DCI	Famille	Forme disponible	Grossesse/Allaitement
Amoxicilline	Bêtalactamine	• 125mg/5ml • 250mg/5ml • 500 mg/5ml • 500 mg • 1 g	Possible après évaluation du rapport bénéfice/ risque pendant la grossesse et l'allaitement (Passage dans le lait maternel).
Amoxicilline/acide clavulanique	Bêtalactamine/inhibiteur des bêta-lactamases	• 100 mg/12,5 mg poudre pour suspension buvable • 500mg/62.5mg • 1 g/125 mg	Possible après évaluation du rapport bénéfice/ risque pendant la grossesse et l'allaitement (passage dans le lait maternel).
Azithromycine	Macrolide (azalide)	• 40 mg/ml en poudre pour suspension buvable • 250 mg	Déconseillé pendant le premier trimestre. Possible à partir du deuxième trimestre. Possible après évaluation du rapport bénéfice/ risque pendant l'allaitement (passage dans le lait maternel).
Clarithromycine	Macrolide (dérivé semi-synthétique de l'érythromycine A)	• 25 mg/ml granulé pour suspension buvable • 50 mg/mL granulé pour suspension buvable • 250 mg • 500 mg.	Possible après évaluation du rapport bénéfice/ risque pendant la grossesse. (Risque malformatif)(La CRAT) Possible après évaluation du rapport bénéfice/ risque pendant l'allaitement (passage dans le lait maternel)
Clindamycine	Lincosamide (dérivé semi-synthétique de la lincomycine)	• 75 mg • 150 m • 300 mg	Déconseillé pendant la grossesse et l'allaitement.

CHAPITRE IV : PRINCIPAUX ANTIBIOTIQUES UTILISABLES EN MEDECINE DENTAIRE : LES REGLES DE PRESCRIPTIONS ET DE CHOIX DES ANTIBIOTIQUES.

Doxycycline	Tétracycline	• 50 mg • 100 mg	Contre-indiqué pendant la grossesse. Contre-indiqué pendant l'allaitement.
Metronidazole	Nitro-5-imidazolé	• suspbu à 4% • 250 mg • 500 mg	Possible pendant la grossesse. Déconseillé pendant l'allaitement.
Pristinamycine	Streptogramine	• 250 mg • 500 mg	Possible pendant la grossesse. Contre-indiqué pendant l'allaitement.
Spiramycine	Macrolide (dérivé semi-synthétique de la lincomycine)	• 1.5 MUI • 3 MUI	Possible pendant la grossesse. Contre-indiqué pendant l'allaitement.

Tableau 18 : Récapitulatif des antibiotiques utilisés. (ADF 2013)

6. Résistances et allergie aux antibiotiques :

L'utilisation des antibiotiques est banalisée du fait de leur facilité d'emploi et du confort qu'elle procure. Toute fois l'usage massif des antibiotiques peuvent constituer un risque autant pour la population générale que pour le patient (toxicité, allergie, résistance bactérienne ...)

6.1. La résistance bactérienne :

La résistance aux antibiotiques est un phénomène aussi ancien que l'apparition des antibiotiques ; il s'agit de la résistance d'une bactérie à un antibiotique auquel elle était jusque-là sensible. [81, 82]

6.1.1. Définition :

Une souche bactérienne est dite résistante à un antibiotique donné, quand elle est capable de se développer en présence d'une concentration en antibiotique significativement plus élevée que celle habituellement active sur les souches de cette espèce (Leclerc et al ,1995).

Les Bactéries Multi Résistantes aux antibiotiques (BMR) : sont des bactéries qui conjuguent plusieurs mécanismes de résistance à plusieurs familles d'antibiotiques, ce qui limite les possibilités thérapeutiques en cas d'infection. [83]

CHAPITRE IV : PRINCIPAUX ANTIBIOTIQUES UTILISABLES EN MEDECINE DENTAIRE : LES REGLES DE PRESCRIPTIONS ET DE CHOIX DES ANTIBIOTIQUES.

Les bactéries hautement résistantes émergentes (BHRe) : sont des bactéries commensales du tube digestif, qui sont résistantes à tous les antibiotiques ou presque. [84]

6.1.2. Types de résistance : On distingue deux types de résistance aux antibiotiques, naturelle et acquise.

- **Résistance naturelle ou intrinsèque :** est un caractère d'espèce qui touche toutes les souches de l'espèce considérée. Elle est stable, transmise à la descendance (elle a pour support génétique le chromosome bactérien). [81]
- **Résistance acquise :** est un phénomène qui apparaît au niveau des souches d'une espèce donnée, normalement sensible à cet antibiotique, et qui se traduit cliniquement par un échec thérapeutique. Elle peut se faire soit par mutation chromosomique (modification de gène déjà présente) soit par acquisition des gènes transférés d'un autre micro-organisme (les plasmides). [85]

6.1.3. Les mécanismes de résistance aux antibiotiques :

Les modifications génétiques font appel à plusieurs mécanismes :

- Diminution de perméabilité :

La paroi des bactéries présente des protéines membranaires (des porines) par laquelle l'ATB peut pénétrer dans la bactérie. Si une mutation survient dans le gène codant pour les porines, cela peut altérer leur structure ou réduire leur production, entraînant une diminution de la perméabilité de la membrane bactérienne. Lorsque la membrane devient moins perméable, les antibiotiques ont plus de difficulté à pénétrer dans la bactérie pour atteindre leur cible et exercer leur effet antimicrobien. [86]

- L'inactivation enzymatique :

Les bactéries peuvent élaborer différentes enzymes qui dégradent les structures clés des antibiotiques, les rendant ainsi inactifs et incapable d'exercer leur effet antimicrobien. Ce processus est un mécanisme de résistance développé par certaines bactéries pour survivre aux attaques des antibiotiques. [33]

CHAPITRE IV : PRINCIPAUX ANTIBIOTIQUES UTILISABLES EN MEDECINE DENTAIRE : LES REGLES DE PRESCRIPTIONS ET DE CHOIX DES ANTIBIOTIQUES.

Un exemple courant de ce mécanisme est la production d'enzymes telles que les bêta-lactamases, qui sont capables d'hydrolyser les bêtalactamines. [87]

- Modification de la cible :

Des modifications quantitatives ou qualitatives de la cible de l'antibiotique (ATB). Les bactéries peuvent développer des altérations au niveau de la structure ou de l'expression de la cible spécifique de l'antibiotique, ce qui réduit son affinité ou son accessibilité, rendant ainsi l'antibiotique moins efficace. Ces modifications peuvent entraîner une diminution de l'interaction entre l'antibiotique et sa cible, limitant ainsi son impact sur la bactérie ciblée. [33]

- Mécanisme d'efflux :

Ce mécanisme confère à la bactérie la possibilité d'expulsion des antibiotiques et les empêchent d'atteindre la concentration requise pour qu'ils soient efficaces grâce à des transporteurs membranaires appelés pompes d'efflux. [88]

6.1.4. Evolution de la résistance aux antibiotiques chez l'homme :

Depuis la découverte de la pénicilline par Alexander Fleming, les antibiotiques sont devenus la pierre angulaire de la médecine moderne. La surconsommation et l'utilisation inadaptée de ces médicaments en médecine humaine et dans la production alimentaire ont entraîné le développement et la propagation de la résistance et représente une grande menace pour l'ensemble de la population mondiale. Les antibiotiques ont été trop souvent prescrits pour des infections non bactériennes, on estime dans 40% des cas en soins hospitaliers et dans 60% en médecine de ville les antibiotiques sont inutilement prescrits contre des virus (l'Institut de veille sanitaire (InVS) 2013).

Lors de l'arrêt précoce d'un traitement, seules les bactéries les plus sensibles sont tuées. La sélection naturelle favorisant les souches les plus résistantes.

L'utilisation excessive d'antibiotiques de la part des dentistes a été largement signalée. En effet, une étude britannique a constaté un taux d'utilisation inutile d'antibiotiques de 80 % pour traiter des affections dentaires aiguës et une étude américaine a observé que la prophylaxie était mal utilisée dans 80 % des cas. [89, 90]

CHAPITRE IV : PRINCIPAUX ANTIBIOTIQUES UTILISABLES EN MEDECINE DENTAIRE : LES REGLES DE PRESCRIPTIONS ET DE CHOIX DES ANTIBIOTIQUES.

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) en 2017 a publié une liste de 12 familles de bactéries de plus en plus résistantes aux antibiotiques :

- *Acinetobacter baumannii*, résistant aux carbapénèmes ;
- *Pseudomonas aeruginosa*, résistant aux carbapénèmes ;
- *Enterobacteriaceae*, résistant aux carbapénèmes, production de BLSE ;
- *Enterococcus faecium*, résistant à la vancomycine ;
- *Staphylococcus aureus*, résistant à la méthicylline et à la vancomycine ;
- *Helicobacter pylori*, résistant à la clarithromycine ;
- *Campylobacter spp*, résistant aux fluoroquinolones ;
- *Salmonellae*, résistant aux fluoroquinolones ;
- *Neisseria gonorrhoeae*, résistant aux céphalosporines et aux fluoroquinolones ;
- *Streptococcus pneumoniae*, insensible à la pénicilline ;
- *Haemophilus influenzae*, résistant à l'ampicilline ;
- *Shigella spp*, résistant aux fluoroquinolones.

Une étude de ECDC/EMA a estimé qu'en 2007 les bactéries résistantes aux antibiotiques sont responsables de 386 000 infections et 25 000 morts en Europe, et atteindraient plus de 2 millions et 23 000 décès aux États-Unis en 2013. [91]

En 2014, 700 000 morts dans le monde seraient liés à la résistance bactérienne aux antibiotiques. Le rapport de la commission d'experts britannique estime qu'une augmentation continue de la résistance causerait 10 millions de morts dans le monde en 2050, devenant ainsi la première cause de mortalité. [92, 93]

Rapporté à la population, l'Afrique serait le continent le plus touché avec 150 000 décès attribuables à la résistance bactérienne aux antibiotiques. [94]

6.2. Prévention et lutte contre l'antibiorésistance :

L'usage excessif ou inadéquate des antibiotiques peut accentuer le phénomène de la résistance, de même que de mauvaises pratiques de prévention et de lutte contre l'infection. On peut prendre des mesures à tous les niveaux de la société pour réduire l'impact et limiter la propagation des résistances, une collaboration interdisciplinaire est donc nécessaire.

CHAPITRE IV : PRINCIPAUX ANTIBIOTIQUES UTILISABLES EN MEDECINE DENTAIRE : LES REGLES DE PRESCRIPTIONS ET DE CHOIX DES ANTIBIOTIQUES.

L'OMS accorde une grande priorité à la lutte contre la résistance aux antibiotiques. Un plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens.

Ces plans évoquent un certain nombre de principes vise à :

- Prévenir les infections pour diminuer la nécessité de prescrire des antibiotiques.
- Améliorer la sensibilisation et la compréhension du phénomène de résistance aux antimicrobiens.
- Établir un diagnostic précis qui permet de cibler au mieux le pathogène afin d'éviter des prescriptions inutiles et optimiser l'usage des agents antimicrobiens.
- Ne prescrire et délivrer des antibiotiques que quand ils sont nécessaires, en application des directives en vigueur.
- Signaler les infections résistantes aux antibiotiques aux équipes de surveillance.
- Consentir des investissements durables pour combattre la résistance aux antimicrobiens. [95]

6.3. L'Automédication :

Il est nécessaire de sensibiliser d'avantages les patients aux risques de l'automédication. Il n'est pas rare qu'un patient prenne des antibiotiques de lui-même dès qu'une infection ou une douleur se déclare. Il s'agit le plus souvent de comprimés restants d'une précédente prescription. Cependant, ces traitements, parfois injustifiés ou inadaptés, peuvent ne pas être poursuivis pendant la durée nécessaire, ce qui favorise l'émergence de la résistance bactérienne. Pour lutter contre cette automédication, il a été envisagé la dispensation du traitement antibiotique à l'unité dans les officines. Ce décret est en cours d'expérimentation (Legifrance, 2014 ; ANSES et coll., 2015). [38]

6.4. Allergie aux antibiotiques :

6.4.1. Définition :

L'allergie est une réponse inadaptée et exagérée du système immunitaire qui correspond à une perte de la tolérance vis-à-vis de substance qui devrait être tolérée. Ce phénomène conduit à l'apparition de symptômes très divers et parfois sévères. [96]

CHAPITRE IV : PRINCIPAUX ANTIBIOTIQUES UTILISABLES EN MEDECINE DENTAIRE : LES REGLES DE PRESCRIPTIONS ET DE CHOIX DES ANTIBIOTIQUES.

6.4.2. Étude Épidémiologique :

Suite à un traitement antibiotique, il arrive que certaines personnes développent des éruptions cutanées telles que des plaques ou des boutons, ce qui peut les amener à croire qu'elles sont allergiques. Les véritables allergies aux antibiotiques demeurent peu fréquentes. En effet, Parmi les cas suspects, seuls 17 % des adultes et 9 % des enfants sont confirmés par des tests allergologiques [34]

Tous les antibiotiques peuvent entraîner des réactions allergiques. Ainsi, environ 0,7 à 10% des traitements avec des pénicillines s'accompagnent de réactions allergiques immédiates.

Parmi les antibiotiques potentiellement allergènes, la famille des pénicillines (tels que l'Amoxicilline, le Clamoxyl, l'Augmentin... etc.) est la plus fréquemment impliquée, suivie des quinolones (comme la Ciprofloxacine, le Ciflox, la lévofloxacine, etc.). L'allergie aux macrolides est moins courante. Il est rare d'être allergique à toute la famille d'antibiotiques lorsque l'on réagit à l'un de ces produits. [34]

6.4.3. Tableaux cliniques :

La réaction allergique peut survenir dans l'heure suivant la prise du médicament ou quelques jours après. Les manifestations varient, allant de l'urticaire avec des plaques rouges et des démangeaisons au bronchospasme entraînant des difficultés respiratoires. En cas d'atteinte de plusieurs organes, cela peut conduire à l'anaphylaxie, caractérisée par un gonflement de la gorge (œdème de Quinck) et parfois une diminution de la tension artérielle (choc anaphylactique). Parmi les décès dus à l'anaphylaxie, la cause médicamenteuse est la plus fréquente.

Dans des formes graves tardives, on peut observer une nécrose de la peau, comme dans les syndromes de Lyell ou de Stevens-Johnson. Heureusement, ces formes graves restent rares, touchant environ 1 à 3 cas par million et par an. [34]

6.4.4. Diagnostic allergologique :

Un diagnostic de certitude, basé sur une enquête allergologique effectuée dans un centre spécialisé. La première étape est l'interrogatoire qui doit être minutieux, devant la suspicion d'une réaction de nature allergique), des tests cutanés (prick tests, tests intradermiques et patch-tests) réalisés en milieu spécialisé selon les classes d'antibiotiques. Un extrait de l'antibiotique

CHAPITRE IV : PRINCIPAUX ANTIBIOTIQUES UTILISABLES EN MEDECINE DENTAIRE : LES REGLES DE PRESCRIPTIONS ET DE CHOIX DES ANTIBIOTIQUES.

soupçonné est déposé sur la peau du patient. Si celle-ci réagit, l'allergie est confirmée. Si le test reste négatif, l'hypothèse d'une allergie n'est pas écartée pour autant.

Un deuxième test, dit «de provocation », est pratiqué. L'extrait d'antibiotique est, alors, absorbé par voie orale, par paliers progressifs, sous surveillance hospitalière. Dans le cas des allergies aux antibiotiques, environ deux tiers des personnes réagissent positivement au test cutané, tandis qu'un tiers réagit au test de provocation.

C'est pourquoi, pour établir un diagnostic précis, il est recommandé de réaliser les deux tests, en commençant par le test cutané suivi du test de provocation.

Un bilan allergologique est essentiel chez tous les patients présentant des antécédents plus ou moins évocateurs d'allergie à un antibiotique. L'objectif n'est pas seulement de confirmer ou d'infirmier le diagnostic d'allergie médicamenteuse, mais également de mettre en place des mesures de prévention appropriées et de rechercher des alternatives si la responsabilité du médicament est établie. [34]

6.4.5. Allergies croisées pénicillines/céphalosporines :

Tout comme les pénicillines, la structure chimique de base des céphalosporines est constituée d'un noyau bêta-lactame mais renferme aussi un noyau di-hydro-thiazine au lieu d'un noyau thiazolidine.

Le mécanisme par lequel l'allergie croisée entre les pénicillines et les céphalosporines se produit semble être lié au noyau bêta-lactame commun ou à une chaîne latérale identique. Cette réaction croisée résulterait partiellement de la présence des IgE dirigées contre un groupement méthyl, liant la chaîne latérale au reste de la molécule de pénicilline. Mais dans la grande majorité des cas, c'est le noyau qui est similaire.

Une allergie croisée entre une pénicilline et une céphalosporine de troisième génération est beaucoup moins probable qu'avec une céphalosporine de première ou de deuxième génération.

On rapporte que 5,6 % des patients ont présenté une réaction allergique à la céphalosporine lorsque l'allergie à la pénicilline avait été confirmée par un test cutané positif.

CHAPITRE IV : PRINCIPAUX ANTIBIOTIQUES UTILISABLES EN MEDECINE DENTAIRE : LES REGLES DE PRESCRIPTIONS ET DE CHOIX DES ANTIBIOTIQUES.

Si le test à la pénicilline est positif, il faut envisager de prescrire un antibiotique d'une autre classe pharmacologique, donner la céphalosporine graduellement. [97]

6.4.6. Allergies croisées des pénicillines entre elles :

Les patients allergiques à la pénicilline doivent être considérés comme étant allergiques à toutes les pénicillines semi-synthétiques. Donc, si un patient est allergique à une pénicilline, il ne devrait pas recevoir d'antibiotique de type pénicilline à moins qu'un test cutané soit négatif.[97]

CONCLUSION

Conclusion

L'avènement des antibiotiques a constitué l'une des grandes révolutions médicales du XX^e siècle dont l'objectif est d'avoir une activité antibactérienne tout en ayant une toxicité minimale.

La microbiologie orale est extrêmement compliquée. Rappelons que le microbiote buccal contient plus de 700 espèces différentes de bactéries, ce qui est à l'origine de la grande diversité des infections buccodentaires dont la majeure partie nécessite le recours à l'antibiothérapie.

En conclusion, la prescription des antibiotiques en stomatologie est un sujet d'une grande importance clinique et économique. Ce mémoire a permis de mettre en lumière l'importance de la prescription raisonnée des antibiotiques dans ce domaine, en soulignant notamment le recours préférentiel aux traitements non pharmacologiques dans la plupart des cas. Il apparaît essentiel de promouvoir une pratique clinique basée sur des preuves solides et une évaluation rigoureuse de chaque situation afin d'optimiser l'utilisation des antibiotiques, contribuant ainsi à la préservation de leur efficacité et à la lutte contre l'émergence de la résistance bactérienne.

BIBLIOGRAPHIE

Bibliographie

- [1] «Jean-Paul Gaudillière, " Antibiotique ", in Dictionnaire de la pensée médicale, sd D. Lecourt, Paris, Puf, 2004.».
- [2] «Jean-Paul Gaudillière, Inventer la biomédecine : la France, l'Amérique et la production des savoirs du vivant, Paris, La Découverte, 2002».
- [3] «<https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/antibiotiques/antibiotiques-c-est-quoi/histoire.html>».
- [4] «<https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/antibiotiques/antibiotiques-c-est-quoi.html>».
- [5] V. W. Craig W., «Kinetics of antimicrobial activity. J Paediatr. 1986;108:835–840.».
- [6] F.jehl, Mécanisme d'action, pharmacocinétique et pharmacodynamie des antibiotiques. chapitre 206..
- [7] «AFSSAPS. PRESCRIPTION DES ANTIBIOTIQUES EN ODONTOLOGIE ET STOMATOLOGIE. RECOMMANDATIONS ET ARGUMENTAIRE. Juillet 2001.».
- [8] «Françoise Van Bambeke, Dr Sc. Pharm. Paul Tulkens, Dr. Méd. Syllabus national belge de pharmacologie .Pharmacologie et Pharmacothérapie Anti-infectieuse 2009-2010) (syllabus-antibiotiques-antifongiques-2009)».
- [9] «STOMATOLOGIE, Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. PRESCRIPTION DES ANTIBIOTIQUES EN ODONTOLOGIE ET; RECOMMANDATIONS ET ARGUMENTAIRE, juillet 2001.».
- [10] H. C. Casamajor P, La prescription en odontologie .Editions CdP .Paris, Nov 1997..
- [11] «POINCARE, Taille S. ANTIBIOTHERAPIES DES MALADIES PARODONTALES [Thèse]. Nancy : UNIVERSITE HENRI; 2009.».
- [12] B. D. Biour M., Interactions médicamenteuses en stomatologie. EMC (Elsevier SAS, Paris), Stomatologie, 22-013-A-10, 2006..
- [13] «Egloff C, Scala-Bertola J, Pape E, Camelot F, Clément C, Yasukawa K. Les interactions médicamenteuses en médecine bucco-dentaire [Article]. L'INFORMATION DENTAIRE n° 25 – 24 juin 2015. Article. Nancy: université de Lorraine.».
- [14] «<https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/risque-des-medicaments/50-interactions-medicamenteuses>».

BIBLIOGRAPHIE

- [15] D. V. Casamajor P, La prescription ciblée en odontologie. Nouvelle édition. Paris : CdP ; 2008..
- [16] «J. Klastersky, The changing face of febrile neutropenia-from monotherapy to moulds to mucositis. Why empirical therapy? J. Antimicrob. Chemother.».
- [17] «Sheo B. Singh , Katherine Young , Lynn L. Silver; What is an “ideal” antibiotic? Discovery challenges and path forward ; Biochemical Pharmacology.».
- [18] «R. Tommasi, D.G. Brown, G.K. Walkup, J.I. Manchester, A.A. Miller, ESKAPEing the labyrinth of antibacterial discovery.».
- [19] «Cécile Jacry. Découverte de nouvelles molécules antibiotiques et caractérisation de leurs modes d'action. Génomique, Transcriptomique et Protéomique [q-bio.GN]. Université Paris-Saclay, 2021. Français. ffNNT : 2021UPASL009ff. fftel-03710821.».
- [20] «Habib G, Hoen B, Tornos P et al.Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis:Eur Heart J 2009; 30: 2369–413.».
- [21] «Cubist Pharmaceuticals Inc. Lexington, MA, USA. <http://www.cubicin.com/about.html>.».
- [22] «American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 388–416.».
- [23] «Fauci A, Dennis L, Longo D et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. McGraw-Hill Professional, 2008».
- [24] «Ohannes Nemeth, Gabriela Oesch and Stefan P. Kuster; Bacteriostatic versus bactericidal antibiotics for patients with serious bacterial infections: systematic review and meta-analysis; oxford university journal of Antimicrobial Chemotherapy 2014».
- [25] «Mammeri, H.MODE D'ACTION DES ANTIBIOTIQUES. France : CHU Amiens Service de Bactériologie. 40(20) : 2-20.».
- [26] «Lezzar, A. STRUCTURE DES BACTERIES. Constantine : CHU Dr. Benbadis. Le 16 sep 2015. 13(5) : 5-9.».
- [27] «AFSSAPS. Prescription des antibiotiques en pratique buccodentaire. Recommandations de bonne pratique de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé). Juillet 2011. www.ansm.sante.fr,» 2011.
- [28] «ADF 2013 Règles de prescription des antibiotiques en odontologie à partir des recommandations de l'Afssaps».
- [29] «Les antibiotiques en chirurgie orale. L'INFORMATION DENTAIRE n° 35/36 - 17 octobre 2018».

BIBLIOGRAPHIE

- [30] «Descroix V. Antibiotiques en médecine buccale. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Stomatologie, 22-012-A-80, 2011.».
- [31] «HAS • Prise en charge bucco-dentaire des patients à risque d'endocardite infectieuse • mars 2024».
- [32] «<https://www.lecourrierdudentiste.com/dossiers-du-mois/prescription-medicamenteuse-en-pathologie-et-chirurgie-bucco-dentaire-lla-prescription-des-antibiotiquesr.html>».
- [33] «RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES DES BACTERIES LES PLUS COMMUNEMENT RENCONTREES DANS LES INFECTIONS COMMUNAUTAIRES par Anaïs Veyssière université de bordeaux en 2019».
- [34] «L'allergie aux antibiotiques par Pascal Demoly, Hervé Dupont, Philippe Tréchetet PaulMichel Mertes MAPAR2013.».
- [35] «<https://microbiologie-clinique.com/beta-lactamine.html>».
- [36] «<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0515370020302172>».
- [37] «<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0515370021001919>».
- [38] «Cynthia Pierre. Les règles de prescription des antibiotiques en chirurgie orale. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. ffhah-01931879f».
- [39] S. Faure, Les macrolides et apparentés, 2008.
- [40] «Craig WA, Kiem S, Andes DR. Abstract presented at 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Sept 27-30, 2002, A-1264».
- [41] «P., Van Bambeke F. Tulkens. Pharmacologie et Pharmacothérapie Anti-infectieuse 1. Antibiotiques 2. Antifongiques. Unité de Pharmacologie Cellulaire et Moléculaire Université catholique de Louvain. année 2009-2010. 214(4) : 125-8.».
- [42] «Microbiology Clinique. Nitroimidazolés [en ligne]. 2022 [Consulté le 03 mai 2024]. Disponible sur : <https://microbiologie-clinique.com/Nitroimidazoles.html>».
- [43] «Lamp K, C. Freeman C,D. Klutman N,E. Lacy M,K.. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Nitroimidazole Antimicrobials. Clin Pharmacokinet. May, 1999. 21(5) : 354-7, 360.».
- [44] «Breccia A. Cavalleri B. Adams G, E. Nitroimidazoles chemistry, pharmacology and clinical application. 1982 1st edition plenum press, new York. 209(1) : 4.».
- [45] «Sydney M. Finegold M, D. Metronidazole. Volume 93 .Number 4.».
- [46] B. S. N'Guyen Y, Tétracyclines. Glycylcyclines. EMC - Traité de Médecine Akos 2012;7(4):1-6 [Article 5-0040].

BIBLIOGRAPHIE

- [47] «F.Lucht.Tétracyclines. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Maladies infectieuses, 8-004-E-10, 2010.».
- [48] «D.YALA, A.S. MERAD, D. MOHAMEDI, M.N. OUAR KORICH. CLASSIFICATION ET MODE D'ACTION DES ANTIBIOTIQUES ,Médecine du Maghreb 2001 n°91.».
- [49] A. S. Boussekey N., Risque rénale des aminosides dans le choc septique .Aminosides. EMC (Elsevier SAS, Paris) 2006 ; 5-0030.
- [50] «Actualités pharmaceutiques • Supplément formation au n° 558 • 3e 14 trimestre 2016».
- [51] «ParBrian J. Werth, PharmD.Aminosides .University of Washington School of PharmacyVérifié/Révisé mai 2022».
- [52] «Pharmacocinétique et pharmacodynamiques des aminosides dans la mucoviscidose, étude pédiatrique au CHU de Bordeaux. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. ffdumas-02493488f».
- [53] «Curtis MA, Diaz PI, Van Dyke TE. The role of the microbiota in periodontal disease.2020».
- [54] «Graves DT, Corrêa JD, Silva TA. The oral microbiota is modified by systemic diseases. J Dent Res 2019.».
- [55] «How KY, Song KP, Chan KG. Porphyromonas gingivalis: An overview of periodontopathogenic pathogen below the gum line. Front Microbiol 2016.».
- [56] «Blasco-Baque V, Garidou L, Pomié C, et al. Periodontitis induced by Porphyromonas gingivalis drives periodontal microbiota dysbiosis and insulin resistance via an impaired adaptive immune response 2017.».
- [57] «Jia L, Han N, Du J, et al. Pathogenesis of important virulence factors of Porphyromonas gingivalis via Toll-like receptors. Front Cell Infect Microbiol 2019.».
- [58] «Thomas C, Minty M, Vinel A, et al. Oral microbiota: A major player in the diagnosis of systemic diseases. Diagn Basel Switz 2021.».
- [59] «Stanko P, Izakovicova Holla L. Bidirectional association between diabetes mellitus and inflammatory periodontal disease.».
- [60] «Bender P, Bürgin WB, Sculean A et al. Serum antibody levels against Porphyromonas gingivalis in patients with and without rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis».
- [61] «Étude bibliographique sur l'écosystème buccal et sa flore bactérienne-Université des Frères Mentouri Constantine 2021».

BIBLIOGRAPHIE

- [62] «Y.M. Kouassi et al. / Médecine et maladies infectieuses 41 (2011) 540–545. Microbiologie des cellulites faciales d’origine dentaire».
- [63] «BRUNATO David - Les cellulites dentaires: classification, étiologie,bactériologie et traitement. Illustrations cliniques.Nancy. 2005.».
- [64] «LES CELLULITES CERVICO FACIALES D’ORIGINE DENTAIRE - UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE UNIVERSITE SIDI MOHAMMED FES 2017.».
- [65] «Psillas G et al., Odontogenic maxillary sinusitis: A comprehensive review, Journal of Dental Sciences, [https:// doi.org/10.1016/j.jds.2020.08.001](https://doi.org/10.1016/j.jds.2020.08.001).».
- [66] «Itzhak Brook, MD, MSc, Washington, DC .Sinusitis of odontogenic origin .Otolaryngology–Head and Neck Surgery . doi:10.1016/j.otohns.2005.10.059.».
- [67] «Brook I. Microbiology of acute and chronic maxillary sinusitis associated with an odontogenic origin. Laryngoscope 2005;115:823–5».
- [68] «<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK576411/#article-131921.s7>».
- [69] «Lisa Nicolle. Prévention, diagnostic et prise en charge des ostéites maxillaires et mandibulaires : élaboration de supports pédagogiques. Médecine humaine et pathologie. 2022. ffdumas-03789621f.».
- [70] «1. Marie Pradelles. Les infections bucco-dentaires, les traitements associés et les conséquences sur l’organisme. Sciences pharmaceutiques. 2023. ffdumas-04189963f.».
- [71] «3. Fatoumata Baradji. La cicatrisation apicale des LIPOE après traitement endodontique initial : les facteurs en jeu. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. ffdumas-03186473f.».
- [72] «2. Floriane Trébuchet. Les péri-implantites : données actuelles et évolutions récentes. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. ffdumas-01946158f.».
- [73] «LE RÉFÉRENTIEL ANTIBIOVILLE 2015».
- [74] «Lesclous P. Duffau F. Bensahel J. Blanchard P. Descroix V. Dubreuil L. et al. RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE PRESCRIPTION DES ANTIBIOTIQUES EN PRATIQUE BUCCO-DENTAIRE. AFSSAPS Juil, 2011. 75(2):44-5.».
- [75] «2. Boehler C. Les antibiotiques en médecine et chirurgie bucco-dentaire : résistance bactérienne et recherche d’alternatives thérapeutiques [thèse]. Strasbourg : faculté de chirurgie dentaire ; 2018. 80(11):11-21.».
- [76] «Hélène Buvelot- Prophylaxie antibiotique et procédure dentaire- novembre 2023».

BIBLIOGRAPHIE

- [77] «AFSSAPS. Prescription des antibiotiques en pratique buccodentaire. Recommandations de bonne pratique de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé). Juillet 2001. www.ansm.sante.fr».
- [78] T. K. W. W. B. A. B. A. F. P. G. M. S. S. N. S. N. J. H. C. P. T. G. T. L. M. P. G. Z. G. Dajani AS, «Prevention of bacterial endocarditis : Recommendations by the American Heart Association. JAMA 1997 ; 277 : 1794-801».
- [79] «Lettre d'actualités MedQual N°198 – Avril 2023 MedQual - CHU de Nantes - Hôpital Saint Jacques - 44093 Nantes Cedex 1 - Tel : 02.40.84.64.34».
- [80] «Schwarz F, Derks J, Monje A, Wang HL Peri-implantitis J Clin Periodontol. 2018 Jun;45 Suppl 20:S246-S266. doi: 10.1111/jcpe.12954».
- [81] «RESISTANCE BACTERIENNE AUX ANTIBIOTIQUES Lozniewski et al.2010».
- [82] «Organisation mondiale de la santé (OMS). (16 nov. 2015).thème de santé résistance aux médicaments».
- [83] «O. Meunier Equipe J. Exinger et F. Kara .Service de Médecine Interne Centre Hospitalier de HAGUENAU – 2016».
- [84] «hcsp,prevention de la transmission croisée des bHRe) en 2013».
- [85] «Résistance bactérienne et phytomolécules antimicrobiennes issues de Morinda morindoides . Novembre 2013».
- [86] «GerardJ.Tortora et al. (2011) .Introduction à la microbiologie .2eme Edition .Québec.Pearson .Edition du renouveau pédagogique INC.420-421».
- [87] «Résistance bactérienne par β -lactamases à spectre étendu : implications pour le réanimateur . (Rodriguez-Villalobos et Struelens, 2006)».
- [88] «GerardJ.Tortora et al. (2011) .Introduction à la microbiologie .2eme Edition .Québec.Pearson .Edition du renouveau pédagogique INC.420-421 P.».
- [89] «Fédération dentaire internationale. Déclaration de principe – L'utilisation raisonnée des antibiotiques en odontologie».
- [90] «Cope A.L., Francis N.A., Wood F., Chestnutt I.G. « Antibiotic prescribing in UK general dental practice: a cross-sectional study », Community Dentistry and Oral Epidemiology. Vol. 44, no 2 (2016), p. 145-153».
- [91] «ECDC/EMA, “The bacterial challenge : time to react”, 2009 et CDC, “Antibiotic resistance threats in the United States».
- [92] «“Antimicrobial Resistance : Tackling a crisis for the health and wealth of nations”, The Review on Antimicrobial Resistance, chaired by J O'Neill, December 2014.».

BIBLIOGRAPHIE

- [93] «“Tackling drug-resistant infections globally : final report and recommendations”, The Review on Antimicrobial Resistance, chaired by J O’Neill, May 2016.».
- [94] «Colomb-Cotin M et al., “Estimating the morbidity and mortality associated with infections due to multidrug-resistant bacteria (MDRB), France, 2012”. Antimicrobial Resistance and Infection Control, 2016, 5 :56.».
- [95] «L’Organisation mondiale de la Santé (OMS) 2020.».
- [96] «<https://www.inserm.fr/dossier/allergies/> consulter le: 22/04/2024,» [En ligne].
- [97] «Les allergies croisées aux antibiotiques .Hélène Paradis, Daniel J.G. Thirion, Luc Bergeron 2009».
- [98] «Nouvelles recommandations ESC 2023 : les points clés à retenir sur les cardiomyopathies, encocardites, SCA, IC et diabète - Medscape - 20 sept 2023.».
- [99] «Heidi Tuominena, b Jaana Rautavaa, c. Oral Microbiota and Cancer Development 2020. DOI: 10.1159/000510979.».

Résumé :

Les antibiotiques sont des substances chimiques, naturelles ou synthétiques, présentant une grande diversité en termes de propriétés physiques, chimiques et pharmacologiques, ainsi que de spectres antibactériens et de mécanismes d'action. Leur prescription est d'une importance cruciale en médecine dentaire en raison de l'origine bactérienne de nombreuses infections buccodentaires, justifiant leur utilisation en complément du traitement étiologique indispensable.

Actuellement, il existe plusieurs familles d'antibiotiques dont quatre trouvent leur intérêt en odontologie, à savoir : les bêtalactamines (pénicillines et céphalosporines), les macrolides et apparentés, les imidazolés et les cyclines.

L'antibiothérapie, qu'elle soit curative ou prophylactique, doit être basée sur une évaluation clinique précise, le type d'infection et les bactéries impliquées, la nature de l'intervention, ainsi que les comorbidités et médicaments du patient.

La prescription des antibiotiques doit être rationnelle et rigoureusement justifiée afin de lutter contre les résistances bactériennes et minimiser leurs développements.

Abstract:

Antibiotics are chemical substances, natural or synthetic, with a wide range of physical, chemical, and pharmacological properties, as well as antibacterial spectra and mechanisms of action. Their prescription is crucial in dental medicine due to the bacterial origin of many oral infections, justifying their use as complementary to essential etiological treatment.

Currently, there are several families of antibiotics, four of which are of interest in dentistry: beta-lactams (penicillins and cephalosporins), macrolides and related, imidazoles, and tetracyclines.

Antibiotic therapy, whether curative or prophylactic, should be based on precise clinical evaluation, the type of infection and bacteria involved, the nature of the intervention, as well as the patient's comorbidities and medications.

Prescription of antibiotics should be rational and rigorously justified to combat bacterial resistance and minimize its development.