

UNIVERSITE DE NANTES
UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE

ANNEE : 2011

N° :

**L'ECOSYSTEME SALIVE – PLAQUE – SURFACE DENTAIRE :
PARTIE INTEGRANTE DE LA SYMBIOSE
HOMME – MICROBIOME ?
ANALYSE DE LA LITTERATURE.**

THESE POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE
DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée

et soutenue publiquement par

Marion CARLIER

Née le 21 mai 1986

Le 17 mai 2011, devant le jury ci-dessous :

Président : Monsieur le Professeur A. JEAN

Assesseur : Madame le Docteur V. ARMENGOL

Assesseur : Madame le Docteur E. ROY

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur W. BOHNE.

Par délibération en date du 6 Décembre 1972, le conseil de la Faculté de Chirurgie Dentaire a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'il n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

Table des matières

Introduction	5
I. La symbiose homme - microbiome.....	7
A. L'homme en relation constante avec les microbes	7
B. Possibilités d'interactions hôte – bactéries	8
1. Symbiose.....	9
2. Pathogénicité.....	9
3. Commensalisme	9
4. Variabilité de la relation hôte - bactéries.....	9
C. Exemples de symbiose homme - bactéries	10
1. Mitochondrie.....	10
2. Bactéries du système digestif	11
3. Helicobacter pylori	12
II. L'écosystème salive - plaque - surface dentaire.....	15
A. Environnement physique (biotope)	15
1. Salive	15
2. Surfaces dentaires.....	16
3. Matériaux de reconstitution.....	18
B. Communauté bactérienne (biocénose).....	19
1. Organisation en biofilm.....	19
2. Composition du biofilm.....	21
C. Interactions au sein de l'écosystème	22
1. Au sein de la biocénose	22
2. Avec le biotope	24
D. Physiologie et écosystème buccal	27
E. Interactions possibles des différents écosystèmes présents dans l'organisme	29
III. Application actuelle en odontologie.....	30
A. Paradoxe du microbiote buccal	30
B. Changement de paradigme	31
1. Absence de corrélation une bactérie – une pathologie.....	31
2. Importance de l'homéostasie.....	32

C. Limites des traitements actuels.....	34
1. Traitements antibiotiques	34
2. Traitements antiseptiques.....	36
3. Restaurations et traitements parodontaux.....	37
D. Conclusions et perspectives	38
1. Cibler les organismes causals : quelques voies d'avenir	38
2. Permettre l'homéostasie : promotion de la santé.....	39
Conclusions.....	42
Table des illustrations	43
Références bibliographiques	44

Introduction

Depuis que l'homme est sédentaire, les pathologies infectieuses ont toujours représenté une cause de mortalité importante. Depuis le XVIII^e siècle, leurs prévalences ont largement diminué. Ceci en premier lieu, grâce à l'amélioration de l'alimentation tant quantitativement que qualitativement. Puis par le progrès de l'hygiène personnelle et le développement de produits antimicrobiens (antiseptiques et antibiotiques) qui sont apparus, pour beaucoup, comme éléments déterminants de ce déclin. Depuis, leur utilisation intensive et l'amélioration continue de l'hygiène sont recherchées. Cependant, l'élimination des microorganismes s'est avérée concomitante à l'augmentation de pathologies du système immunitaire telles que les allergies. L'hypothèse hygiéniste corrèle ces deux faits.

L'homme n'est pas stérile et les microorganismes dont il est l'hôte et qu'il héberge ont un rôle bénéfique. Ils participent notamment à divers processus métaboliques digestifs et à la maturation du système immunitaire. De ce fait, une modification de l'image des microorganismes apparaît actuellement. On cherche ainsi à en tirer profit comme en témoignent, par exemple, les publicités pour certains produits alimentaires lactés. Alors qu'on ne les voyait que sous leurs possibles effets néfastes, les microorganismes apparaissent comme potentiellement bénéfiques.

La bouche est également colonisée par de nombreux microorganismes. C'est pourquoi les considérations évoquées précédemment pourraient s'appliquer aux bactéries buccales. On est ainsi amené à se poser la question suivante : L'écosystème salive - plaque - surface dentaire, est-il partie intégrante de la symbiose homme - microbiome ?

Nous commencerons par rappeler qu'il peut exister une symbiose entre l'homme et son microbiome. L'homme, en constante relation avec les microorganismes, va développer des interactions avec eux. Elles peuvent être bénéfiques, neutres ou délétères. Nous nous attacherons à décrire plus particulièrement trois exemples d'interactions bénéfiques entre l'homme et son microbiome.

Nous nous intéresserons ensuite aux particularités du microbiote buccal et de l'environnement qui l'abrite. Ces deux entités ne pouvant en effet être séparées, la spécificité de leur organisation doit être détaillée.

Enfin, nous tenterons de comprendre les conséquences que cette organisation impose, quant à l'intérêt du microbiote buccal ainsi qu'aux implications possibles dans nos traitements et habitudes actuels mais également futurs.

I. La symbiose homme - microbiome

A. L'homme en relation constante avec les microbes

«Malgré notre extraordinaire aboutissement en philosophie, technologie et en arts, pour les bactéries, l'homme n'est rien de plus qu'une masse organique utilisable pour croître et se reproduire » (d'après E. V. Sokurenko, 1999). Par ces mots, Sokurenko met en évidence les limites d'une vision anthropocentrique du monde bactérien. La majeure partie des bactéries et des espèces primitives sont apparues sur terre plus de trois milliard d'années avant les mammifères (6). La répartition des microorganismes sur et dans le corps humain reflète une adaptation de la vie bactérienne qui a débuté il y a 400 millions d'années. Le corps humain est composé de 10^{13} cellules et est porteur de dix fois plus de bactéries. Ces bactéries sont réparties sur la peau, les muqueuses buccales, rhinopharyngées, oculaires, vaginales et les muqueuses du système digestif. Elles sont acquises dès la naissance par exposition à l'environnement et par effets stochastiques et non par transmission verticale. Elles vont évoluer avec l'hôte selon différents facteurs tels que le génotype, le mode de vie, le régime alimentaire ou encore l'état de santé, pour aboutir à l'âge adulte à une communauté microbienne stable et personnelle. (3, 12)

A l'échelle des mammifères, on observe une grande similitude des populations bactériennes retrouvées. En effet, seules quatre (*firmicutes*, *bacteroidetes*, *actinobacter* et *proteobacter*) des cinquante lignées bactériennes identifiées dans l'environnement colonisent en général l'être humain. Neuf autres (*Chlamydiae*, *Cyanobacter*, *Deferribacetr*, *Deinococcus* *Thermus*, *Fusobacter*, *Spirochètes*, *Verrucomicrobia* et les espèces *TM7* et *SR1*) sont parfois retrouvées chez certaines personnes et dans certains sites (12). Ceci suggère qu'une évolution commune de plusieurs siècles a permis, par de fortes pressions de sélection, de limiter la diversité de la flore bactérienne (6). Malgré une certaine uniformité des lignées bactériennes présentes, il existe une variabilité d'espèces importante. L'analogie parfois réalisée entre empreinte digitale et microbiote témoigne de la spécificité de la relation hôte - bactéries et donc d'une diversité interindividuelle (12). Au sein d'un individu, la composition de la flore bactérienne varie selon les différentes

niches (cavité orale, tube digestif, conduit auditif, narine, peau...), ceci témoignant de la variabilité intra-individuelle. (9)

Souvent perçus exclusivement sous l'angle des pathologies qu'ils peuvent générer, les microorganismes humains sont pourtant nécessaires à la réalisation de nombreuses fonctions biologiques. En effet, le microbiome – génome collectif porté par l'ensemble des microorganismes – encode différentes voies métaboliques impliquées dans le métabolisme humain normal (43), facilite le développement et la régulation du système immunitaire, fournit des facteurs de croissance accessoires... (21). Le mode de vie actuel modifie la spécificité de la relation hôte - bactéries : l'utilisation d'eau propre, l'augmentation du nombre de naissances par césarienne, la raréfaction de l'allaitement, l'existence de familles moins nombreuses sont à l'origine d'une transmission réduite des microorganismes ; l'utilisation d'antibiotiques et de savons antiseptiques, l'amélioration de l'hygiène corporelle et le développement des campagnes de vaccination ont provoqué une modification du microbiote tandis que l'urbanisation et la possibilité de voyager ont affaibli certaines barrières s'opposant à la transmission microbienne. Ces modifications du microbiote pourraient être à l'origine de pathologies chroniques modernes telles que l'obésité ou l'asthme. (6, 12, 21, 49)

La vision anthropocentrique de la flore microbienne, trop restrictive, doit être remplacée par une vision biocentrique dans laquelle l'homme et les microorganismes forment en fait un « super-organisme » doté d'un « hologénome » dont le métabolisme dépend à la fois des comportements microbiens et humains. (43)

B. Possibilités d'interactions hôte – bactéries

Les interactions entre l'homme et la communauté microbienne sont donc constantes. On distingue trois types de relation hôte - bactéries : la symbiose, la pathogénicité et le commensalisme, symbiose et commensalisme étant le type d'interactions le plus souvent retrouvé dans l'organisme. (6)

1. Symbiose

La symbiose représente un type de relation où l'hôte ainsi que la flore endogène bénéficient de leur association. Dans l'environnement, un exemple de symbiose est trouvé entre *Rhizobium*, bactérie capable de fixer de l'azote, et les légumineuses. *Rhizobium* permet aux légumineuses d'acquérir de nouvelles capacités métaboliques (la fixation de l'azote), tandis que des nodules racinaires ont évolué afin de servir d'environnement physique aux bactéries. (49)

2. Pathogénicité

La pathogénicité est un type d'interaction où l'un des partenaires bénéficie de l'autre en lui causant des dommages (49). Un microorganisme pathogène est capable de passer les barrières anatomiques de l'hôte et de résister aux défenses d'habitude suffisantes à contenir les microorganismes. Les pathogènes ont donc une capacité plus importante à se propager. Selon les conditions environnementales, l'infection par un pathogène peut être à l'origine de pathologies.

3. Commensalisme

Le commensalisme permet aux microorganismes de bénéficier de leurs interactions avec l'hôte sans lui causer de préjudice. L'hôte sert d'environnement physique au microbiote.

4. Variabilité de la relation hôte - bactéries.

Bien que l'on différencie trois types d'interactions hôte - bactéries, il est important de préciser que cette distinction est purement formelle. En effet la relation hôte - flore n'est pas statique mais varie selon les conditions du milieu. Rosebury (1962) a créé le terme amphibiose pour décrire une relation qui peut être aussi bien symbiotique que pathogène selon le contexte biologique. Un exemple de cette amphibiose est *S. pneumoniae* qui peut être présent dans le nasopharynx de porteur sain mais peut également être à l'origine d'infections de l'arbre respiratoire, de méningite ou encore d'endocardite (6). La relation hôte - bactéries doit donc être vue comme une relation où un changement chez l'un des partenaires provoque une adaptation chez l'autre afin de maintenir une situation

d'équilibre (49). Or la flore est autrement plus susceptible de se modifier que l'hôte. Les bactéries ont un temps de génération court. Ceci, associé à divers mécanismes tels que les mutations, les recombinaisons ou encore le transfert horizontal de gènes, permet aux cellules procaryotes d'acquérir une diversité génétique plus importante que celle des cellules eucaryotes. La finesse des interactions hôte - bactéries permet, grâce aux capacités d'adaptation de la flore, des changements chez l'hôte conduisant à l'acquisition de nouvelles caractéristiques telles que la mise en place de nouvelles voies métaboliques ou encore l'amélioration des mécanismes de défense. (49)

C. Exemples de symbiose homme - bactéries

Des relations symbiotiques entre hôte et bactéries existent dans l'environnement mais peuvent également être observées chez l'homme.

1. Mitochondrie

Le plus vieil exemple de symbiose hôte - microbiome remonte à 1,5 milliard d'années. D'après la théorie endosymbiotique, certains organites actuels résultent de la phagocytose de bactéries ancestrales, telles que *α -proteobacterium* pour la mitochondrie ou encore *cyano-bacterium* pour le chloroplaste, par des cellules eucaryotes primitives. Ceci a permis à ces cellules d'acquérir certaines caractéristiques métaboliques telles que la respiration cellulaire chez les vertébrés ou encore la photosynthèse pour les cellules d'algues et plantes photosynthétiques. (49)

La mitochondrie occupe une place importante du cytoplasme dans la majorité des cellules eucaryotes. Par un processus de phosphorylation oxydative, la mitochondrie utilise le pyruvate et les acides gras présents dans le cytosol pour former de l'Adénosine Tri Phosphate. L'ATP représente la source principale d'énergie de la cellule. Sa production par la mitochondrie est 18 fois plus efficace que la production d'ATP par glycolyse anaérobie observable dans le cytoplasme des cellules. Ainsi, la mitochondrie est un organite essentiel au fonctionnement des cellules eucaryotes. (2)

Du fait de son origine bactérienne, la mitochondrie possède un ADN qui lui est propre et porte des motifs moléculaires bactériens. Un traumatisme peut être à

l'origine d'un éclatement cellulaire et mitochondrial et ainsi provoquer la libération dans la circulation générale de ces motifs. Les conséquences immunitaires qui en résultent sont importantes. En effet, cette libération est à l'origine de l'activation des polymorphonucléaires neutrophiles humains qui vont migrer et dégranuler. Ainsi, ils activent des voies immunitaires identiques à celles responsables des sepsis, créant un état clinique d'inflammation systémique lui ressemblant. (52)

Ceci montre que bien qu'organite interne essentiel à la survie de la cellule, la mitochondrie porte toujours des marqueurs bactériens qui, une fois libérés, sont reconnus par l'organisme comme étrangers. La mitochondrie est donc un exemple de symbiose parfaite entre cellule et bactéries.

2. Bactéries du système digestif

Un autre exemple de symbiose homme - microbiome est représenté par les bactéries du système digestif.

Le microbiote de l'appareil digestif est constitué de bactéries, de champignons et de parasites. Il est stable dans le temps mais sa composition et sa structure, influencées par les conditions du milieu (pH, disponibilité en oxygène et nutriments), varient en termes de densité et de diversité le long du tractus digestif. Nombre de microorganismes sont ingérés lors de l'alimentation. Dans l'estomac, le pH est compris entre 1 et 2, ce qui est préjudiciable à la survie de beaucoup de bactéries, mais constitue une barrière de protection de l'organisme. *Helicobacter pylori* et de nombreux autres germes de la flore gastrique peuvent y survivre. En passant dans l'intestin, le pH et le nombre de bactéries vont progressivement augmenter. C'est dans l'intestin que se produit l'essentiel de la digestion et de l'absorption des nutriments. Le rôle du microbiote y est fondamental, car c'est à ce niveau que les microorganismes vont déconjuguer la bile et produire les vitamines et acides aminés utiles pour le métabolisme humain. Dans le gros intestin, le nombre de microorganismes est encore plus important. Impliqués dans la fermentation des carbohydrates, ils produisent notamment des acides gras à chaînes courtes. Leur absorption fournit 6 à 9% des besoins énergétiques quotidiens.

Des études ont montré que le tractus digestif des souris non porteuses de germes est morphologiquement différent de celui des souris conventionnelles. En effet, le nombre de cellules endocrines est plus important chez les souris conventionnelles. Il a été également mis en évidence des différences au niveau du système immunitaire, du métabolisme et du fonctionnement du système endocrinien. Il apparaît que si la vie sans microbiome est possible, le métabolisme de l'organisme concerné semble être moins performant que lorsqu'il est soutenu par le microbiome. (5, 26)

Des pathologies chroniques actuelles témoignent de cette symbiose. La flore microbienne du colon est composée chez l'humain de deux lignées bactériennes : *Bacteroidetes* et *Firmicutes*. Il a été observé une diminution de la proportion de *bacteroidetes* dans la population obèse. Cette même population soumise à un régime basses calories pendant un an a vu la proportion de *bacteroidetes* augmenter tandis que la population de *firmicutes* a diminué. Ceci montre qu'il existe une relation entre pathologie et rupture d'homéostasie du microbiote.

L'homme fournit aux bactéries des nutriments et un environnement stable. Le microbiote participe à la maturation de la muqueuse digestive, enrichit les chaînes métaboliques impliquées dans la digestion, adapte le système nerveux digestif, la motilité entérique et les réponses hormonales. L'effet du microbiote sur les cellules épithéliales digestives est donc local mais peut avoir un retentissement systémique notamment en ce qui concerne la masse et la composition du corps (26). La relation entre l'homme et les bactéries du système digestif est donc symbiotique.

3. *Helicobacter pylori*

Helicobacter Pylori est une bactérie gastro-intestinale qui colonise l'homme depuis le paléolithique. Plus de la moitié de la population mondiale en est aujourd'hui porteuse. Dans les pays en voie de développement, sa prévalence est supérieure à 80%. La transmission, qui peut être orale-orale, fécale-orale ou vomis-orale, est facilitée par des niveaux d'hygiène bas. La bactérie est acquise pendant l'enfance. Sans utilisation d'antibiotiques, elle peut persister des décennies voir toute la vie. (5, 36)

Elle peut donc être considérée comme étant normalement ubiquitaire. Pourtant, depuis le début du XX^e siècle et particulièrement depuis la Seconde Guerre Mondiale, la prévalence d'infection par *Helicobacter pylori* diminue fortement dans les pays industrialisés. Aux USA, seul 10% des enfants de moins de dix ans en sont porteurs. En cause, notre mode de vie et notamment l'amélioration de la propreté de l'eau, de la qualité de l'alimentation, la diminution de la taille des familles et de la prémastication des aliments par la mère et l'utilisation intensive des antibiotiques durant l'enfance. (5)

D'un point de vue histologique, les porteurs d'*Helicobacter pylori* présentent des cellules inflammatoires et des phagocytes dans la lamina propria de la muqueuse gastrique. Cette réaction inflammatoire est modérée du fait de constituants intrinsèques d'*Helicobacter pylori* lui permettant de réduire l'intensité de la réponse immunitaire de l'organisme (11). Cette gastrite chronique est considérée comme la réponse physiologique de l'organisme à la présence de la bactérie. Elle est médiée par la flore endogène, peut être observée à d'autres niveaux dans le corps humain et notamment dans les muqueuses buccales et vaginales. Elle ne doit donc pas être considérée comme pathologique. (36)

Helicobacter pylori est impliqué dans différentes fonctions organiques. Il joue un rôle dans l'homéostasie en gastrine et somatostatine, peptides neuroendocrines impliqués dans la régulation des sécrétions acides stomacales. Il participe à la régulation de la production de leptine et gréline, elles-mêmes importantes pour l'homéostasie énergétique. Enfin, il influence l'activité immunologique de la muqueuse gastrique et par là, la réponse immunitaire systémique. (5)

La majorité des individus infectés par *Helicobacter pylori* en sont porteurs sains. Cette bactérie est pourtant connue pour être à l'origine de diverses pathologies telles que les ulcères gastriques, des adénocarcinomes et des lymphomes. En revanche, *Helicobacter pylori* protège contre d'autres pathologies telles que le reflux gastro-œsophagien et les maladies qui le compliquent (œsophagite de Barrett et adénocarcinome œsophagien). *Helicobacter pylori* peut donc être considéré comme un amphibionte. (8)

L'importante diminution de la prévalence de l'infection par *Helicobacter pylori* coïncide avec l'augmentation de celle de pathologies comme l'asthme. Certaines

formes d'asthmes sont provoquées par le reflux gastro-œsophagien, or *Helicobacter pylori* protège contre ce reflux. L'asthme peut également être dû à des réactions allergiques, or *Helicobacter pylori* participe à la régulation du système immunitaire et est ainsi impliqué dans l'inhibition de l'atopie. Ces deux explications permettent de comprendre en partie l'association négative entre asthme et infection par *Helicobacter pylori*. (5)

Une souche d'*Helicobacter pylori*, portant l'îlot de pathogénicité cag A, est capable d'interactions avec l'hôte plus importantes. En exemple, la gastrite chronique provoquée par cette souche est plus prononcée. Une étude réalisée en 2008 par Reibman, Marmor et coll montre qu'il existe une tendance d'association négative entre *Helicobacter pylori* et l'asthme et que cela devient significatif pour les individus porteurs de la souche cag A+. Cette association est d'autant plus importante que l'infection par *Helicobacter pylori* intervient tôt dans la vie. (39)

La majorité de la population est porteuse d'*Helicobacter pylori*. Pour 10 à 20 % des individus infectés, elle va être à l'origine de pathologies. Certaines souches, et notamment la souche vac A+, ont une capacité plus grande à interagir avec l'hôte. De plus, El-Omar (2003) a montré que ces pathologies pouvaient être dues à une prédisposition de l'hôte d'ordre génétique (36). Les polymorphismes génétiques microbiens et humains peuvent conduire à l'établissement de certaines conditions rendant la bactérie pathogène (11). D'autre part, cette bactérie est impliquée dans la régulation de diverses fonctions métaboliques locales, pouvant avoir un retentissement systémique. En effet, elle protège contre des pathologies et en particulier le reflux gastro-œsophagien et l'asthme. De ce fait, elle peut être considérée comme symbiotique. *Helicobacter pylori* peut donc être vu comme un amphibionte : le plus souvent symbiotique, il peut, dans certaines conditions, devenir pathogène.

Les microorganismes sont souvent perçus par l'homme d'après leur seule possible pathogénicité. De ce fait, il est fréquent de chercher à les éliminer par diverses manœuvres d'hygiène et par l'utilisation d'antibiotiques et d'antiseptiques. Pourtant, le microbiote humain est garant de la réalisation de certaines fonctions organiques essentielles, nous rendant plus performant qu'un

individu stérile. Les mitochondries, les bactéries du tractus digestif ou encore *Helicobacter pylori* fournissent des exemples de cette relation symbiotique avec le microbiome. Le microbiome buccal, lui aussi souvent perçu au travers des maladies qu'il peut engendrer, peut-il fournir à l'homme un bénéfice comparable ?

II. L'écosystème salive - plaque - surface dentaire

Avant de décrire l'intérêt du microbiote buccal, il est important de préciser un élément se répercutant sur sa fonction : son organisation. Les bactéries buccales sont le plus souvent décrites sous formes de biofilm c'est-à-dire comme un ensemble de microorganismes emprisonnés dans une matrice de polymère organique. Cette considération permet de distinguer des cellules en interactions de cellules planctoniques, mais ne prend pas en compte l'environnement du biofilm. Un écosystème est une unité fondamentale d'étude de l'écologie, formée par l'association d'une communauté d'espèces vivantes (la biocénose) et d'un environnement physique (le biotope) en constante interaction. La cavité buccale et le microbiote qui s'y développe peuvent-ils être perçus sous l'angle d'un écosystème ? (25)

A. Environnement physique (biotope)

1. Salive

La salive est un liquide biologique produit par les glandes salivaires, constitué à 99% d'eau. Elle comprend également des ions et des composés organiques dont diverses protéines telles que amylase, mucine, muraminidase, immunoglobulines... La salive n'est pas stérile, elle comprend différentes bactéries de la cavité buccale. Son rôle dans la formation du biofilm dentaire peut être perçu de deux manières opposées. D'une part, elle fournit les microorganismes qui composent le biofilm ainsi que les protéines qui permettent l'adhérence de ces bactéries. D'autre part, elle fournit des éléments de défense contre ces microorganismes et intervient dans la fonction de nettoyage de la cavité buccale.

Il est admis que la composition bactérienne salivaire d'un individu est stable au cours du temps. A l'exception des quelques minutes qui suivent les manœuvres

d'hygiène bucco-dentaire, la flore microbienne salivaire diffère de celle du biofilm recouvrant les surfaces dentaires. Par exemple, la quantité de *Streptococcus mitis* est faible dans la salive et significativement plus élevée dans le biofilm dentaire. De même, certaines souches bactériennes telles que *Campylobacter showae* sont présentes dans la salive mais absentes du biofilm dentaire. Ceci s'explique par le développement, au niveau bactérien, de processus d'adhésions sélectifs rendant le biofilm dentaire spécifique. (27)

La pellicule acquise de l'émail est un film protéique qui recouvre la surface dentaire avant la formation du biofilm. La salive fournit diverses protéines de cette pellicule. Ces protéines possédant des récepteurs salivaires, elles permettent l'adhésion des bactéries aux surfaces dentaires et initient ainsi la formation du biofilm. L'amylase et les mucines sont, par exemple, des récepteurs spécifiques des streptocoques. (16)

La salive présente également d'autres composants qui s'opposent à la formation du biofilm et notamment les immunoglobulines A qui facilitent l'agglutination bactérienne dans la salive et inhibent ainsi leur adhésion aux surfaces dentaires.

Le flux salivaire permanent, amplifié lors des fonctions de mastication et de déglutition, a un rôle ambivalent. En effet, s'il s'oppose en partie à l'adhérence bactérienne sur les surfaces dentaires et limite ainsi la formation de biofilm (27), il va également permettre la dispersion de ces mêmes bactéries tant dans la cavité buccale que d'une manière systémique, facilitant ainsi la dissémination d'une éventuelle infection. (14, 42)

La formation de biofilm peut donc aussi bien être facilitée que limitée par l'environnement salivaire. Ainsi, des conditions externes influencent la mise en place du microbiote et ne doivent pas être sous-estimées.

2. Surfaces dentaires

Les surfaces dentaires constituent un tissu particulier de l'organisme. En effet, elles sont minéralisées, non soumises à la desquamation, baignées par la salive et impliquées dans les fonctions orales. Comme toutes surfaces solides en contact

avec un milieu aqueux non stérile, elles sont colonisées par de nombreuses espèces bactériennes organisées en biofilm (50). Or, ces surfaces sont hétérogènes en terme de morphologie (puits, fissures, collet), de composition (émail, dentine) et de position anatomique, permettant une diversité structurelle des biofilms formés.

L'émail est un tissu minéralisé constitué à 97% de minéral (apatite biologique substituée : apatite carbonatée principalement mais également apatite substituée par des ions Mg, Na, F, Cl, Pb, Sr... d'origine environnementale) et à 3% de matrice organique et d'eau (40). La dentine est un tissu minéralisé constitué à 91% de collagène (principalement collagène de type I) et à 9% de protéines non collagéniques. Elle comprend de nombreux tubuli dont le diamètre et la densité augmentent à proximité de la pulpe. Ces tubuli sont responsables de la perméabilité de ce tissu. Les bactéries ont non seulement la capacité d'adhérer aux surfaces dentinaires mais également de pénétrer ces tubuli (20). L'étude menée par JUNG, AL-AHMAD et coll (2010) a montré une variabilité importante dans la formation des biofilms amélares et dentinaires. Sur les surfaces amélares, les bactéries se répartissent uniformément et leur nombre reste relativement constant dans le temps alors que dans les biofilms dentinaires, elles se concentrent à l'entrée des tubuli et leur quantité augmente significativement avec le temps.

En termes de morphologie et de position anatomique, les surfaces dentaires présentent des différences. En effets, les surfaces lisses, puits et fissures des faces occlusales, collets dentaires et faces proximales ne sont pas soumises de la même manière aux fonctions orales (mastication, déglutition et phonation). Les faces proximales et les collets sont relativement protégés des forces de mastication, du flux salivaire et des manœuvres d'hygiène. Les puits et fissures fournissent une certaine protection contre les forces masticatoires et permettent la rétention d'aliments alors que les surfaces dentaires lisses sont fortement soumises aux effets de l'environnement ce qui limite le développement de bactéries à celles susceptibles de s'adapter à des conditions extrêmes. De part sa position anatomique, le collet est une zone particulière. Etant baigné par le fluide gingival créviculaire, source nutritionnelle importante pour les microorganismes, la colonisation bactérienne est facilitée. (30)

La diversité des biofilms formés dans les différentes niches est influencée par la particularité de la dent en termes de composition minérale, de position anatomique et de morphologie. L'environnement a donc un rôle non négligeable dans la mise en place des biofilms.

3. Matériaux de reconstitution

Outre les tissus biologiques, différents matériaux artificiels peuvent être présents dans la cavité buccale. Ces matériaux tels que le composite, l'amalgame, le titane, ou encore la résine peuvent également être le lieu de développement de biofilms. Du fait de leurs propriétés physiques et chimiques intrinsèques distinctes, et de l'importance de ces propriétés physiques dans l'adhésion initiale des bactéries, les biofilms formés sur leurs surfaces sont probablement différents. (45)

Il est admis que certains microorganismes et notamment différentes formes de *Candida*, des champignons et des levures sont capables de coloniser les appareils orthodontiques ainsi que les polymères inertes des prothèses amovibles. *Candida* est présent dans la cavité buccale de 20% des personnes saines et ne peut être considéré comme un indicateur d'infection ou de pathologie. L'augmentation du nombre de porteurs de *Candida* peut être due à différents paramètres dont l'introduction d'un appareil ou d'une prothèse dans l'écosystème oral. (42)

SHEMESH et TAM (2010) s'attachent à identifier *in vitro* les modifications génétiques de *Streptococcus mutans* associées à l'adhésion de cette bactérie sur trois matériaux : hydroxyapatite, composite et titane. Le nombre de gènes transcrits pour l'adhésion de *S. mutans* sur l'hydroxyapatite est le plus important. Il est presque deux fois plus faible pour l'adhésion sur le composite et quatre fois plus faible pour l'adhésion sur le titane. Le nombre de gènes communs transcrits pour l'adhésion sur les trois matériaux est faible. De plus, cette étude montre que l'intensité de l'activité biologique de *S. mutans* est supérieure lorsqu'il adhère à l'hydroxyapatite. Elle diminue pour le composite et encore plus pour le titane. Ceci met en évidence, d'une part qu'il existe une adaptation génétique permettant l'adhésion de la bactérie à chaque surface et d'autre part que l'adhésion est plus performante sur l'hydroxyapatite que sur les autres matériaux. Bien que réalisée *in vitro*, cette étude montre que les bactéries ont la capacité d'adhérer à des surfaces

artificielles et ce, par le biais de modifications génétiques. Elle met également en évidence que, bien que de moindre importance, les bactéries conservent une certaine activité biologique sur des surfaces artificielles. Ceci pourrait expliquer qu'une modification de l'environnement buccal puisse être à l'origine d'une modification du microbiote.

Considérer le microbiote bucco-dentaire sous l'angle de sa seule organisation en biofilm apparaît donc trop restrictif. En effet, l'environnement de par son action directe (flux salivaires, fonctions buccales), ou indirecte va avoir une répercussion sur la mise en place et la composition du microbiote. L'impact de l'environnement est donc à prendre en compte.

B. Communauté bactérienne (biocénose)

Les bactéries présentes sur les surfaces dentaires ne sont pas libres et indépendantes les unes des autres mais enchâssées dans une matrice d'exopolymères. Cette organisation structurale est appelée biofilm. Elle comporte des spécificités tant dans son organisation temporelle et spatiale que dans sa composition. (15)

1. Organisation en biofilm

Organisation Temporelle

La formation du biofilm est un processus qui débute immédiatement après les manœuvres d'hygiène bucco-dentaire. Les phosphoprotéines (histatine, protéine riche en proline) qui ont une grande affinité pour l'apatite biologique, sont les premières à être adsorbées par les surfaces dentaires. Cette interaction est assurée par les ions calcium et phosphate de l'émail. Cette couche de protéines va s'enrichir d'autres protéines notamment d'enzymes, de glycoprotéines et de molécules provenant des fluides oraux. Il se forme ainsi un film protéique appelé pellicule acquise de l'émail. Elle est très spécifique, elle ne comprend en effet qu'une faible proportion de l'ensemble des protéines présentes dans la salive. Elle possède un rôle ambivalent. Certains de ses constituants (lactoferrine, cystatine) ont un rôle antibactérien alors que d'autres (amylase, mucine, fibrinogène) servent de récepteurs et facilitent ainsi l'adhésion bactérienne. Cette ambivalence explique qu'une phase de liaisons faibles et réversibles précède l'attachement irréversible

des bactéries (15). Les colonisateurs primaires sont les premières bactéries à adhérer à la pellicule acquise de l'émail et donc les premières bactéries constitutives du biofilm. Elles ont un rôle essentiel car elles influencent les étapes successives de la formation du biofilm. En effet, leur activité biologique va modifier l'environnement local, créant des conditions adéquates à la survie d'autres bactéries et notamment des anaérobies. De plus, elles permettent la co-agrégation, processus d'adhésion qui intervient entre deux bactéries d'espèces distinctes, par l'intermédiaire de lectines le plus souvent. Ces deux processus - modifications environnementales et co-agrégation - conduisent à une augmentation de la diversité du biofilm (17, 27). Sa maturation passe par la multiplication bactérienne et la synthèse d'une matrice d'exopolymères qui contribue à l'intégrité structurelle du biofilm. (31, 33)

Organisation Spatiale

Le biofilm est une structure qui possède une organisation spatiale caractéristique. Il est constitué d'une mince couche basale en simple contact ou pénétrant la pellicule acquise de l'émail. De cette couche basale partent différentes extensions multicellulaires bactériennes en forme de champignon. Elles sont séparées les unes des autres par des canaux vides ou emplis d'une matrice d'exopolysaccharides, canaux qui sont responsables d'une certaine perméabilité du biofilm, assurant aux bactéries un apport constant en nutriments et permettant l'évacuation des déchets métaboliques. La matrice d'exopolysaccharides permettrait de moduler cette perméabilité en délayant les macromolécules transférées. (50)

Les bactéries présentes à la surface des structures multicellulaires sont les plus soumises aux forces extérieures comme l'érosion qui peuvent conduire au détachement de cellules soit individuellement soit par groupes.

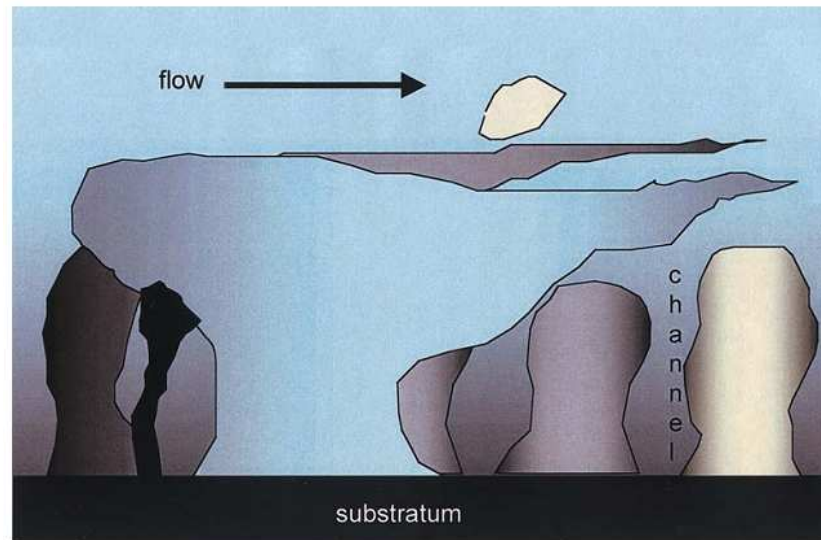


Figure 1 : Coupe longitudinale du biofilm schématisée après observation au microscope confocal à balayage laser – d'après Costerton 1995

2. Composition du biofilm

Le biofilm dentaire comprend au moins 19 000 phénotypes d'espèces bactériennes dont moins de la moitié peuvent être cultivées. La majorité de ces espèces sont spécifiques de la cavité buccale. Il est important de noter que, comme tout biofilm, sa composition présente une spécificité interindividuelle importante et que seules des tendances peuvent être rapportées.

Après quelques heures d'exposition au milieu buccal, la composition bactérienne du biofilm est distincte de celle de la salive. Ceci met en évidence la sélectivité du processus de colonisation. Les deux colonisateurs initiaux principaux sont *Actinomyces* et *Streptococcus*. Six heures après le début de formation du biofilm, *Streptococcus* et surtout *S. mitis* et *S. oralis* deviennent prédominants. Les bactéries des complexes rouge (*Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* et *Treponema denticola*) et orange (ex : *A. actinomycetemcomitans*) connues pour être associées aux parodontopathies peuvent être identifiées dans les six premières heures de formation du biofilm, mais seulement à des taux très faibles (27). Suite à l'établissement des colonisateurs initiaux, des processus d'agrégation intragénériques, intergénériques et multigénériques vont permettre aux colonisateurs secondaires (comme *F. nucleatum*) et tardifs d'enrichir le biofilm.

La vitalité bactérienne varie au sein du biofilm. Les bactéries les plus vivantes se concentrent au centre des structures multicellulaires et à proximité des canaux tandis que les bactéries quiescentes sont situées à la périphérie du biofilm. Ceci montre que la conformation spatiale modifie la composition du biofilm. (32)

Le métabolisme bactérien, en permettant l'établissement de microenvironnements, influe également sur cette composition. Au sein du biofilm, il existe en effet des gradients importants en termes de pH, oxygène, nutriments disponibles, sur de très courtes distances. Ceci assure une certaine hétérogénéité des structures multicellulaires, permettant ainsi à des bactéries aérobies et anaérobies de se développer dans un même biofilm. (32)

Enfin, les relations d'antagonismes ou de mutualismes entre bactéries inhibent ou facilitent le développement de certaines espèces. Une étude réalisée par Perisasamy et Kolenbrander en 2009, les montre *in vitro*. Par exemple, l'association *P. gingivalis*/*S. oralis* ne permet pas le développement de *P. gingivalis*. A l'inverse, lorsqu'il est associé à *Veillonella sp*, *P. gingivalis* peut se développer. Ceci met en évidence que *Veillonella* est un partenaire favorable à l'établissement des colonisateurs tardifs, tandis que *S. oralis* en est un inhibiteur (35). Une autre étude a montré que dans un milieu aérobie, *S. oralis* et *S. gordini* produisent du H₂O₂ inhibant *S. mutans*, souche de streptocoque que l'on a considéré pendant longtemps comme responsable de la carie.

La conformation spatiale, le métabolisme bactérien et les interactions bactériennes sont autant de facteurs qui vont influencer la composition du biofilm dentaire. Pour Marsh (2006), cette influence est même essentielle. Il écrit en effet que : « bien que l'adhésion soit nécessaire à la colonisation, la proportion finale des espèces bactériennes dans un biofilm tel que la plaque dentaire dépend au final de la capacité des organismes de croître et de supplanter les cellules voisines ».

C. Interactions au sein de l'écosystème

1. Au sein de la biocénose

Les bactéries orales ne sont pas indépendantes les unes des autres. La mise en place d'une organisation précise telle que le biofilm nécessite l'existence d'interactions au sein du microbiote. Les bactéries utilisent des systèmes de

communication intercellulaire efficaces permettant de coordonner l'expression de gènes et donc de modifier leur phénotype. Ce changement d'expression de gènes pourvoit les bactéries de moyens efficaces assurant leur croissance et leur survie (32). Le quorum sensing et les transferts de gènes sont deux exemples d'interactions au sein de la biocénose.

Quorum sensing

Le quorum sensing se définit comme la régulation de l'expression de gènes en réponse à une accumulation locale de bactéries. Ce moyen de communication utilise des signaux moléculaires synthétisés et sécrétés par les bactéries qui s'accumulent dans le milieu de culture. Lorsque la concentration de ces signaux atteint un certain seuil, des changements généraux dans la régulation cellulaire sont déclenchés. Les signaux moléculaires du quorum sensing sont différents pour les bactéries Gram-positifs et Gram-négatifs. (48)

Les bactéries Gram-positifs utilisent un peptide comme signal moléculaire. Lorsque la concentration de ce peptide atteint son taux seuil, une partie de la population bactérienne subit une lyse cellulaire provoquant un apport d'ADN dans le milieu. (18)

Les bactéries Gram-négatifs possèdent deux types de signaux moléculaires : l'homosérine lactone acylé (AHLs) et le PQS. AHLs semble être le signal principal. Il affecte l'architecture du biofilm. En effet, par des changements globaux dans la transcription de gènes, AHLs affecte le contrôle de nombreux opérons et notamment de celui responsable de la production de rhamnolipides garants de la forme en champignon des biofilms. PQS est un signal additionnel qui régule différents facteurs de virulence et participe à la production de AHL. (48)

Il a été montré que l'ADN présent dans la matrice extracellulaire des biofilms, qu'il s'agisse des Gram-positifs ou des Gram-négatifs, joue un rôle important dans le développement de ces biofilms, sans que cela ne puisse encore être expliqué. (48)

Transfert de gènes

Les transferts horizontaux de gènes permettent l'échange d'ADN entre des organismes génétiquement différents. Ils constituent également une forme de

communication intercellulaire. Les transferts horizontaux de gènes sont assurés par différents mécanismes : transformation, transduction, conjugation et lyse cellulaire. La transformation se produit principalement entre membres d'une même espèce et permet un échange d'ADN entre ces membres. La transduction permet le transfert d'ADN par l'intermédiaire de virus et de phages. Ces derniers ont la capacité de s'intégrer à différents sites du chromosome. La conjugation repose sur l'utilisation de plasmides, éléments d'ADN extrachromosomaux circulaires auto-transmissibles, et permet des transferts d'ADN entre une large gamme de microorganismes (49). Enfin, la lyse bactérienne provoquée au sein du biofilm par le quorum sensing permet un apport d'ADN au milieu cellulaire. Cet ADN peut être capté par les bactéries (32). Ces différents mécanismes permettent donc aux bactéries d'enrichir leur génotype ce qui leur donne la possibilité de modifier leur phénotype et ainsi de s'adapter à leur environnement.

Le quorum sensing, le transfert de gènes ne sont que des exemples d'interactions au sein de la biocénose. D'autres types d'interactions comme les mutualismes ou les antagonismes interviennent également. (23)

2. Avec le biotope

Il existe de nombreuses interactions entre le microbiote de la cavité buccale et l'environnement qui l'accueille. En effet, le biotope modifie indirectement la communauté bactérienne établie en agissant sur la communication bactérienne. Il a également un rôle direct sur la constitution de microbiote, facilitant le développement de certains microorganismes aux dépens d'autres. Enfin, la salive élément particulier et unique de l'environnement buccal, a un rôle ambivalent sur le microbiote, pouvant à la fois faciliter et compliquer sa mise en place.

Influence du biotope sur la communication bactérienne

Différents mécanismes permettent la communication bactérienne. Cependant, ce type d'interaction interbactérienne n'est pas le seul susceptible d'intervenir dans la cavité buccale. En effet, le biotope qui peut être soumis à diverses variations peut également influencer la communication bactérienne.

Les modifications du pH en sont un bon exemple. En milieu basique, l'anneau lactone du signal AHL est hydrolysé. Le produit résultant n'a pas les mêmes

propriétés biologiques que l'AHL. En plus de cette hydrolyse, le signal AHL peut subir une condensation. Le composé qui en résulte possède un rôle antimicrobien important sur différentes espèces. Ainsi, en milieu basique, la communication cellulaire des bactéries à Gram-négatif est perturbée. (18)

Les fonctions orales et notamment la mastication et la déglutition assurées par le biotope, sont responsables d'un flux salivaire provoquant une dilution des signaux produits par les bactéries. Une partie des signaux est donc perdue, ce qui nécessite une production plus importante afin d'atteindre les taux seuils permettant le déclenchement du quorum sensing. (18)

Les modifications environnementales, en influençant la communication interbactérienne, vont donc influencer indirectement le microbiote.

Influence des modifications environnementales sur le microbiote

Les modifications environnementales peuvent également avoir un effet direct sur l'établissement de la communauté bactérienne. En effet, un changement substantiel de l'habitat peut provoquer une rupture de l'homéostasie microbienne modifiant ainsi la balance entre les organismes résidents de ce site. (30)

Différentes études se sont attachées à montrer, *in vitro*, (30) le rôle possible de la modification du pH comme rupteur de l'homéostasie. La première met en évidence qu'en présence d'un apport régulier de glucose, si le pH est corrigé automatiquement pour être maintenu neutre, il n'y a pas de modification de la communauté bactérienne. A l'inverse, après un apport de glucose, et s'il n'est pas corrigé, le pH du milieu va naturellement diminuer. Il ne retrouve sa neutralité que six heures après cet apport. Ceci provoque une sélection progressive des bactéries acido-tolérantes qui se développent aux dépens des bactéries associées avec un état de santé bucco-dentaire. La seconde étude s'intéresse à l'effet de l'augmentation du pH sur trois espèces anaérobies : *Prevotella melaninogenica*, *Prevotella intermedia* et *Porphyromonas gingivallis*. A un pH neutre, *P. melaninogenica* prédomine. Une légère augmentation de pH (7,25) provoque une augmentation importante en *P. intermedia* qui devient alors dominant tandis qu'à 7,5 c'est *P. gingivalis* que l'on retrouve en plus grande quantité. Ces études ont été réalisées *in vitro*, cependant des modifications de pH peuvent survenir *in vivo*. Un

apport en carbohydrate va provoquer une diminution de pH. A l'inverse, l'inflammation du sulcus va entraîner une augmentation du pH de cette zone. Le pH est donc un élément essentiel du biotope qui peut faire varier la composition de la biocénose. (30)

Influences de la salive

La salive a une influence importante sur l'écologie de la cavité buccale. Sa composition ionique, tout d'abord, lui confère son pouvoir tampon, régulant le pH et donc l'influence que celui-ci a sur la communauté microbienne. Sa richesse en composés organiques (protéines et glycoprotéines) joue un rôle dans la constitution de la pellicule acquise de l'émail et ainsi dans l'établissement et la sélection de la flore de la plaque dentaire. Ces composés constituent également une source nutritive pour les bactéries. Enfin, la salive contient des composés impliqués dans l'immunité innée et acquise capable d'inhiber directement certains microorganismes exogènes. (30)

Interactions croisées

L'environnement a la capacité de modifier la communauté bactérienne. Mais la communauté bactérienne a également la capacité de modifier l'environnement qui à son tour peut modifier la communauté bactérienne. Par exemple, certaines bactéries (*Neisseria subflava*) consomment de l'oxygène. Ceci entraîne une diminution du taux d'oxygène dans l'environnement direct de ces bactéries. Des bactéries anaérobies pourvues de systèmes de détoxification ont alors la possibilité de se développer et de survivre dans une telle niche, comportant pourtant de l'oxygène. (30)

Les bactéries buccales vivent donc sous forme de communauté microbienne ce qui leur fournit d'importants bénéfices. En effet, cela leur permet d'utiliser un habitat plus large par la création de microenvironnements, de diversifier et d'accroître l'efficacité de leur métabolisme et enfin de renforcer leur résistance au stress environnemental et aux mécanismes de défenses de l'hôte. (32). Cette organisation en biofilm n'induit pas une relation passive avec l'hôte. En effet, le biofilm et son environnement interagissent de manière constante ce qui explique que l'on puisse les considérer sous la forme d'un écosystème qui a un rôle important dans la physiologie humaine.

D. Physiologie et écosystème buccal

Bien que composé d'une large population bactérienne, le microbiote buccal ne doit pas être considéré sous un angle pathologique où il constituerait alors une infection chronique mais plutôt comme un constituant intrinsèque de l'organisme. Ce constituant assure les fonctions qui lui sont propres et qui sont impliquées dans le fonctionnement physiologique de l'individu. Ainsi son rôle principal est de protéger la cavité buccale contre l'infection par des microorganismes exogènes. (29)

La relation entre microbiote et situation physiologique est à double sens. En effet, la stabilité de la communauté bactérienne est garante de l'existence d'une situation physiologique et inversement. La stabilité du microbiote est essentielle à l'établissement d'une situation de santé buccale alors qu'une rupture de son homéostasie peut être à l'origine de pathologie. Par exemple, le déséquilibre de la flore buccale par l'utilisation d'antibiotiques peut conduire au surdéveloppement d'une population bactérienne résistante. (17, 30). Un exemple concret de cette rupture d'homéostasie comme élément causal de pathologie est le développement de problèmes parodontaux tels que l'épulis chez la femme enceinte. Les modifications hormonales lors de la grossesse ont des effets sur le tissu vasculaire gingival, le rendant plus inflammatoire. Cette inflammation physiologique locale est à l'origine d'une modification du microbiote qui s'enrichit notamment en *Prevotella intermedia* et *Porphyromonas gingivalis*. Ces différents facteurs (modification environnementales générales et locales et modification du microbiote) vont faciliter le développement de pathologie. (7, 24, 38)



Figure 2 : Epulis chez une femme enceinte - 2010

Cependant, la physiologie est également impliquée dans la stabilité du microbiote. Les biofilms dentaires développés chez la personne âgée en sont un bon exemple. L'étude réalisée en 2009 par Preza, Olsen et coll met en évidence que le microbiote buccal de la personne âgée présente une plus grande diversité que celle observée généralement chez l'adulte sans qu'il puisse être mis en évidence un nombre supérieur de pathologies. Ceci s'explique par une modification de différents paramètres physiologiques évoluant avec l'âge tels que les défenses immunitaires, la quantité des sécrétions salivaires, les hormones, permettant le développement d'un plus grand nombre d'espèces bactériennes.

Le mode de vie et notamment le régime alimentaire et le statut tabagique ainsi que l'état de santé, influencé par les pathologies et les médications associées, sont des éléments qui peuvent modifier la physiologie de chacun, d'un point de vue général (diminution des défenses immunitaires) ou local (médication diminuant le flux salivaire). Ceci peut conduire à une altération de l'homéostasie du microbiome et ainsi faciliter le développement de certains éléments mineurs de la flore buccale (bactéries des complexes rouge et orange) et de microorganismes extrinsèques prédisposant certains sites à la maladie. (34)

E. Interactions possibles des différents écosystèmes présents dans l'organisme

Le microbiote buccal ne peut pas être considéré comme un ensemble de bactéries isolé au sein de son écosystème, dans l'organisme. En effet, des microorganismes d'origines diverses peuvent l'enrichir soit transitoirement par simple contact soit plus longuement par l'intermédiaire d'interactions. Ces bactéries peuvent être d'origines extrinsèque ou intrinsèque.

Les bactéries extrinsèques pouvant être présentes dans la cavité buccale, sont majoritairement apportées par l'alimentation. En exemple, les aliments à base de lait fermenté (yaourt, fromage) contiennent des bactéries vivantes comme les bifidobactéries (28). Les contacts de la vie quotidienne avec les objets, la faune, la flore ou entre hommes constituent également un apport potentiel de bactéries extrinsèques mais le plus souvent de manière indirecte, les microorganismes passant par la peau avant d'être menées à la bouche. (26, 42)

L'apport de bactéries intrinsèques s'explique d'une part par l'anatomie et d'autre part par notre physiologie. Anatomiquement, la cavité buccale n'est pas un écosystème isolé des autres organes humains. Elle est en effet reliée au nez par le nasopharynx, aux oreilles par les trompes d'Eustache, à l'estomac par l'œsophage (46). Nez et oreilles sont colonisés par des microorganismes dans des situations physiologiques (bactéries présentes dans l'air et apportées par la respiration) ou lors de pathologies (otites, rhinopharyngite). Du fait du lien anatomique étroit qui existe entre ces différents organes, des bactéries d'origine nasales ou otiques peuvent être présentes dans la cavité buccale. Des bactéries cutanées sont apportées à la cavité buccale lors de l'exécution de tics comportementaux comme l'onychophagie, la succion du pouce... La déglutition, reflexe réalisé 2000 fois par jour, est responsable de la dispersion de bactéries buccales et éventuellement alimentaires, cutanées, otiques et nasales vers l'estomac (42). Cependant, différentes études ont comparé les microbiotes de la flore buccale et du tractus digestifs et ont montré que seules 29 des très nombreuses espèces bactériennes présentes dans la cavité buccale sont également présentes dans des échantillons de matière fécale. La composition du microbiote reste caractéristique et distincte pour chaque habitat en dépit du transfert continu de microorganismes entre ces

sites. Ceci s'explique par des modifications des facteurs écologiques entre ces sites indispensables à l'établissement et au développement des microorganismes. (30)

Considérer le microbiote buccal comme un des éléments de l'écosystème salivaire – plaque – surface dentaire permet de mieux décrire et de mieux comprendre les relations existant entre l'hôte et les microorganismes au cours de pathologies mais également pour des états de santé bucco-dentaire. Ceci implique qu'éviter l'établissement d'une pathologie ne passe pas seulement par l'inhibition ou l'élimination des microorganismes pathogènes mais également par le contrôle des facteurs environnementaux responsables de la sélection ou de l'enrichissement de ces pathogènes. (30)

III. Application actuelle en odontologie

Le microbiote buccal humain est donc un écosystème qui peut être modifié et se modifier au gré des conditions environnementales. Etudier la flore endogène sous cet angle, met en avant les relations étroites et bidirectionnelles qui existent entre l'hôte et les bactéries. Ceci conduit à s'intéresser aux différents rôles que joue ce microbiote.

A. Paradoxe du microbiote buccal

La cavité buccale n'est pas un organe stérile. La mise en place du biofilm dentaire est un processus naturel qui débute directement à la suite des manœuvres d'hygiène ou de prophylaxies. Les microorganismes endogènes buccaux ont un rôle paradoxal (17). Ils peuvent être à l'origine de pathologies telles que la carie ou les parodontopathies mais supportent également un rôle bénéfique. Ils protègent en effet contre les infections par des organismes exogènes, infections aiguës souvent plus virulentes que les infections endogènes, et participent à la maturation du système immunitaire. (14, 33)

L'élimination systématique et durable du biofilm ne semble ni possible, ni souhaitable (50). Pourtant, son implication possible dans le développement de pathologies et l'importance de ses interactions avec l'hôte, conduisent à

s'interroger sur les circonstances qui permettent l'établissement de processus pathologiques et à reconsidérer leur origine bactérienne stricte.

B. Changement de paradigme

1. Absence de corrélation une bactérie – une pathologie.

Bien qu'elles ne soient pas létales, les pathologies buccales posent un important problème de Santé Publique de part leur prévalence et leur coût de traitements élevés. De ce fait, elles ont été largement étudiées et ce, afin de tenter de différencier les espèces bactériennes directement impliquées dans la maladie active, de celles présentes en résultat de cette maladie et de celles restant neutres (30). Différentes études ont montré des disparités de composition de la plaque dentaire entre sites sains et sites atteints de pathologies (17). C'est pourquoi, l'étiologie des affections buccales a d'abord été expliquée par l'hypothèse de Loesche « the specific plaque hypothesis » (1976) qui impute l'établissement de pathologies bucco-dentaires à la présence d'espèces bactériennes particulières dans la cavité buccale. Ces espèces étaient alors perçues comme pathogènes strictes. Le développement de caries était, par exemple, directement attribué à la présence de *Streptococcus mutans* dans la cavité buccale. Cependant, il a été montré que des caries pouvaient se développer en son absence (29). De plus, des microorganismes connus pour être associés à des pathologies buccales – *Porphyromonas gingivalis* pour les parodontopathies, *Streptococcus mutans* pour le processus carieux ou encore *Candida albicans* pour la candidose – peuvent être retrouvés dans le biofilm dès les premiers stades de sa formation. La présence de ces organismes dans les biofilms jeunes est pourtant compatible avec des états de santé bucco-dentaires. Il apparaît alors, que la différence de composition des biofilms observée entre des sites sains ou pathologiques semble plutôt être d'ordre quantitatif (33). Ceci met en évidence les limites de l'hypothèse de Loesche et fait apparaître le rôle amphibiotique possible des bactéries de la cavité buccale.

Bien que les affections orales aient pour origine le microbiote humain endogène, l'association une bactérie/une pathologie n'est pas possible. Cette absence d'association directe est expliquée par le rôle amphibiotique des microorganismes endogènes buccaux et conduit à se questionner quant aux facteurs leur permettant de passer d'un état symbiotique à un état pathogène.

2. Importance de l'homéostasie

Une fois établie, la communauté bactérienne spécifique d'un site reste relativement stable en dépit des régulières, mais minimales, perturbations de l'environnement oral (33). Cette homéostasie résulte d'une balance dynamique entre microorganismes et entre les microorganismes et leur environnement (29). La diversité microbienne, qui permet la mise en place de chaînes alimentaires et de multiples processus métaboliques, assure une importante complémentarité des microorganismes au sein de l'écosystème et participe au maintien de l'homéostasie. (17)

Il est important de s'intéresser aux facteurs qui permettent à une bactérie préalablement symbiotique, de devenir pathogène. Ceux-ci semblent être liés d'une part aux propriétés intrinsèques des microorganismes et d'autre part à l'environnement. La relation hôte - microbiote est dynamique ce qui explique qu'une modification d'un facteur clef puisse altérer la compétitivité d'une espèce bactérienne et ainsi contribuer à l'enrichissement en un composant mineur et à la perte d'un élément majeur de la communauté initialement établie. (32, 33)

La carie est un bon exemple de l'implication et de l'entrecroisement de ces facteurs. En effet, comme le rappellent Aas, Bruce et coll (2005), s'il existe des différences de microbiote entre sites sains et sites atteints, il n'est pas possible d'imputer le développement d'une pathologie à une ou plusieurs espèces bactériennes spécifiques. *Streptococcus mutans* et *Lactobacillus* sont des bactéries capables de produire des acides organiques à l'origine de la déminéralisation de l'émail lors du processus carieux. Ces bactéries sont également acido-tolérantes ce qui leur fournit une capacité à survivre et à se développer dans un milieu acide. Ceci leur procure un avantage par rapport aux bactéries non acido-tolérantes. Lors du processus carieux, l'enrichissement du biofilm en *S. Mutans* et *Lactobacillus* est concomitant à un appauvrissement en *S. mitis*, *S. Oralis* et *S. Sanguis* (29, 42). Comme l'a montré l'étude de Bradshaw et Marsh en 1998, la modification du pH dans l'environnement est le principal responsable de ce processus. L'acidification du milieu peut être initiée par un facteur environnemental (consommation de carbohydrate ou de certaines boissons gazeuses, reflux gastro œsophagien, vomissement...) mais est soutenue par des bactéries productrices d'acides. Plus le

milieu s'acidifie, plus les bactéries acido-tolérantes et acido-productrices sont susceptibles de survivre tandis que les bactéries non acido-tolérantes vont disparaître. Les agonismes bactériens peuvent également entretenir ce processus. Par exemple, *Veillonella spp* développe une chaîne alimentaire avec les bactéries acidogéniques et augmente la production d'acide (33). Ainsi, le processus s'auto-entretient et modifie profondément la composition de la communauté bactérienne.

Outre le pH, divers facteurs environnementaux peuvent conduire à des modifications de composition du microbiote. En effet, l'environnement gazeux détermine le développement de bactéries aérobies ou anaérobies, le potentiel REDOX permet la croissance de bactéries protéolytiques, la provision en récepteurs d'adhérence, en nutriments ou en facteurs de croissance influence la survie de toutes les bactéries. (30)

Dans la majorité des écosystèmes, il existe une relation directe entre l'environnement et la diversité et l'abondance des espèces présentes. Ainsi, l'homéostasie du biofilm semble très liée à celle de l'environnement. C'est ce que soutient l'hypothèse proposée par Marsh (1991) « the ecological plaque hypothesis » pour laquelle, le développement de pathologies comme la carie ou les parodontopathies résulte d'une perturbation environnementale de l'habitat de la communauté bactérienne. Cette perturbation est responsable d'une pression de sélection (30). En concordance avec cette théorie, il est intéressant de noter le concept de Sokransky et Haffajee (2002) qui groupe certains types de bactéries et corrèle l'augmentation de leur nombre dans le biofilm au risque de développer une pathologie parodontale (complexe rouge, orange, vert). (32)

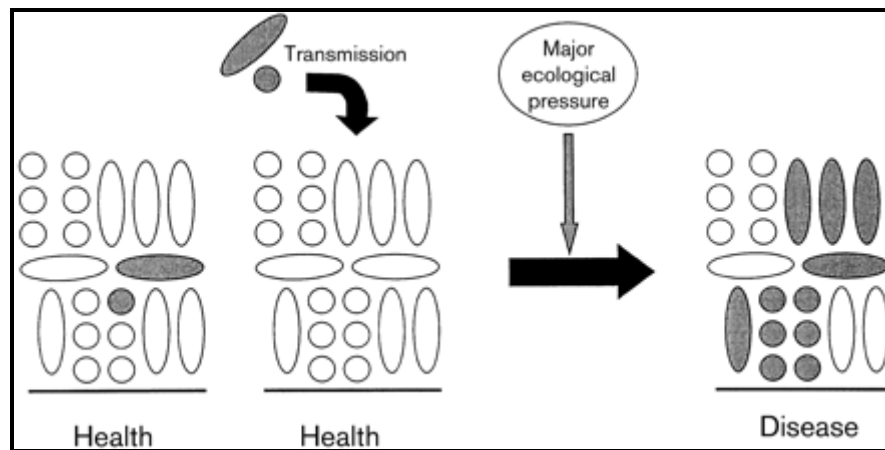


Figure 3 : Modification de la composition de la plaque lors de maladie - d'après Marsh 2003

Le passage des bactéries d'un état symbiotique à un état pathogène semble donc être causé par différents facteurs responsables d'une rupture d'homéostasie intervenue soit au niveau environnemental soit au niveau de la communauté bactérienne, ces deux types d'homéostasie étant intimement liés. Il apparaît donc que la conceptualisation du biofilm en tant qu'écosystème permet de mieux intégrer les causes de pathologies et ouvre des perspectives quant aux traitements qui pourraient leur être associés.

C. Limites des traitements actuels

Outre l'évolution intellectuelle quant à l'étiologie des maladies buccales, conceptualiser la relation hôte - microbiote sous forme d'écosystème a permis de comprendre les limites des traitements antimicrobiens et restaurateurs actuellement utilisés en odontologie.

1. Traitements antibiotiques

Les antibiotiques sont souvent utilisés pour tenter de soigner ou de contrôler les affections buccales aiguës. Un exemple est le concept actuel de « full mouth désinfection » en parodontologie. Ce traitement a pour but de désinfecter la cavité buccale afin de déséquilibrer les biofilms et empêcher le développement bactérien. Développé par Quirynen en 1995, le concept initial prônait un détartrage surfaçage radiculaire global en une séance et l'utilisation stricte d'antiseptiques durant les quinze jours suivant le traitement (37). Le concept actuel adjoint au protocole initial l'utilisation d'antibiotiques à demi-vie longue en per et post opératoire (19). Il est permis de s'interroger sur les conséquences potentielles d'un tel traitement.

La sensibilité des bactéries aux antibiotiques est évaluée par la mesure de la concentration minimum d'inhibition (CMI), mesure qui détermine la concentration nécessaire du produit afin d'inhiber la croissance de la totalité de la bactérie étudiée après 18 à 24 heures de traitement. *In vitro*, ces mesures sont réalisées sur des cellules libres en milieux aqueux. Or, *in vivo*, les bactéries sont organisées en biofilms et adhèrent aux surfaces dentaires. Elles sont donc en relation constante les unes avec les autres et non soumises individuellement à la substance. Ceci explique que la CMI doit être multipliée entre deux et mille fois pour obtenir un effet identique *in vivo*. (31, 32, 50)

Cette moindre efficacité des antibiotiques peut trouver différentes explications. En effet, le développement des bactéries en biofilm est à l'origine d'une modification de leur génotype. Grâce à leur temps de génération court et à leur capacité d'absorption de l'ADN, les bactéries sont très sujettes aux mutations (50). Ceci leur confère de nouvelles capacités et leur permet de résister à l'exposition aux antibiotiques. L'organisation en biofilms est également à l'origine de modifications phénotypiques (31, 50). Un exemple de ces modifications est la capacité des bactéries organisées en biofilms à modifier l'expression de leurs récepteurs membranaires. Il est ainsi possible que les récepteurs cibles des antibiotiques soient inhibés, rendant ainsi la substance inefficace (31). Un autre exemple de cette modification phénotypique est la diminution de l'activité métabolique des bactéries. La majorité des bactéries d'un biofilm se trouvent en état quiescent alors que les antibiotiques sont plus efficaces sur des cellules à forte activité métabolique (50). D'un point de vue structurel, l'organisation spatiale du biofilm peut également jouer un rôle dans la résistance. La matrice d'exopolymère peut diluer les enzymes antimicrobiennes. Ainsi, l'antibiotique atteint les bactéries à des concentrations faibles. Les bactéries peuvent alors mettre en œuvre leurs mécanismes de défenses ou diminuer leur métabolisme afin d'y être moins sensible (50). La matrice peut également contenir des enzymes microbiennes comme les B-lactamases capables d'inhiber les antibiotiques. (32)

L'inefficacité des CMI mesurées *in vitro* s'explique également par la méthode de mesure. En effet, la sensibilité aux antibiotiques est évaluée sur chaque type de bactérie prise individuellement alors qu'il existe des agonismes bactériens au sein du biofilm. Par exemple, un pathogène sensible à l'antibiotique peut devenir

résistant à cette molécule si une cellule voisine produit une enzyme neutralisant ou dégradant le médicament. (31)

L'organisation des bactéries en biofilms explique la moindre efficacité des antibiotiques *in vivo* par rapport aux mesures effectuées *in vitro*. Ceci montre également les limites de l'utilisation des antibiotiques dans le contrôle des pathologies bucco-dentaires. Même s'ils peuvent être efficaces dans un premier temps et éliminer des bactéries, il existe un fort risque pour que des résistances apparaissent. Or, l'apparition de résistances bactériennes pose des problèmes à l'échelle individuelle, mais également des problèmes de Santé Publique. Pour un individu, la persistance de survivants peut entraîner la mise en place de nouveaux écosystèmes dont le métabolisme peut être plus pathogène que l'écosystème préalablement établi. A l'échelle des populations, la présence de survivants diminue l'efficacité des antibiotiques risquant de rendre impossible l'éradication d'infections aiguës par des microorganismes exogènes. (50)

2. Traitements antiseptiques

La tentative de contrôle des pathologies bucco-dentaires passe souvent par l'utilisation d'antiseptique, tel que la chlorhexidine. Comme pour les antibiotiques, l'effet bactéricide des antiseptiques est influencé par l'organisation en écosystème. L'étude de Shani (2000), montre que la concentration minimale d'inhibition pour la Chlorhexidine est 300 fois supérieure quand *S. sabrinus* est cultivé en biofilms que lorsqu'il est cultivé en milieu liquide. Différentes explications permettent de comprendre cette moindre efficacité des antiseptiques *in vivo* que *in vitro*.

L'organisation spatiale en biofilms, explique en partie la résistance aux antiseptiques. L'antiseptique peut agir uniquement sur les bactéries de surface, laissant celles en profondeur libres de toute exposition (31). De plus, la matrice d'exopolymères, chargée négativement, peut entraver la distribution des agents antiseptiques qui sont les plus souvent chargés positivement. L'étude de Vitkov et coll. (2005) a montré que la structure des biofilms peut changer en réponse au traitement par la chlorhexidine. Ce changement entraîne une modification de la localisation des canaux et limite la distribution des produits antiseptiques.

Les modifications phénotypiques permettant une modification des récepteurs membranaires et les modifications génotypiques par les mutations, expliquent également cette résistance.

L'utilisation d'antiseptiques dans le traitement des pathologies bucco-dentaires a donc un intérêt assez limité. Leur application prolongée risque de favoriser le développement de résistances aboutissant donc à l'échec du traitement. Il a été montré qu'après un traitement à la chlorhexidine, des espèces bactériennes peuvent rester viables et proliférer, risquant de mettre en place un biofilm plus délétère que le biofilm préexistant.

Les antiseptiques sont également utilisés quotidiennement dans les produits d'hygiène bucco-dentaire (bains de bouche et dentifrices). Délivrés de cette manière, ces agents ont une pharmacocinétique particulière. Ils sont présents à des concentrations d'abord très élevées, mais qui diminuent rapidement sous l'effet de la salivation et du recrachat (14). Ils ont donc un temps de contact court à la CMI, mais peuvent persister longtemps à des concentrations inférieures. Or, à des faibles concentrations non bactéricides, l'effet de la chlorhexidine est double. Il peut en effet diminuer l'impact des changements rapides de pH (pouvoir tampon), mais il va également permettre le développement de stratégies bactériennes de défenses et augmenter ainsi les résistances des bactéries à l'antiseptique. (29, 31)

3. Restaurations et traitements parodontaux

A défaut d'avoir des moyens de prévention efficaces s'opposant au développement de pathologies bucco-dentaires, les traitements le plus souvent mis en place à l'heure actuelle sont des gestes techniques (obturations, détartrage, surfaçages...). Ces gestes, s'ils permettent de réduire les conséquences du processus carieux ou des parodontopathies apparaissent comme des traitements limités. En effet, le traitement se définit comme l'ensemble des moyens mis en œuvre pour guérir une maladie ou en soulager les symptômes (25). Or, on sait que les parodontopathies et la carie sont des affections chroniques d'origine bactérienne endogène. On sait également que les matériaux de restaurations (amalgame, composite) et prothétiques (alliage nickel-chrome, résines) ne sont pas exempts de colonisation bactérienne et ne permettent pas de guérir de cette infection. (4, 45)

Ainsi le faible impact des traitements antibiotiques et antiseptiques pour réguler les pathologies bucco-dentaires et les risques sanitaires qu'ils présentent à l'échelle des populations, semblent limiter leurs indications. L'utilisation de traitements restaurateurs, s'ils réduisent les conséquences des pathologies et améliorent les conditions de vie du patient, ne permettent pas de guérir ni d'ailleurs de prévenir ces affections chroniques. Il semble donc nécessaire, de développer de nouveaux modes de prises en charge et ce, en considérant les affections buccales comme le résultat du déséquilibre d'un écosystème.

D. Conclusions et perspectives

Conceptualiser la plaque dentaire comme un élément fondamental de l'écosystème salive - plaque - surface dentaire sous-tend que les pathologies dans lesquelles elle est impliquée, peuvent être prévenues non seulement en ciblant les organismes causals, mais également en interférant avec les facteurs responsables de leurs sélections. (32)

1. Cibler les organismes causals : quelques voies d'avenir

Les maladies bucco-dentaires sont des affections d'origine bactérienne endogène, non spécifiques, non transmissibles. Les thérapeutiques le plus souvent utilisées pour éliminer le facteur bactérien – antibiotiques et antiseptiques – ont montré leurs limites du fait de leur inefficacité à plus ou moins long terme et de l'effet néfaste attendu de l'éradication complète des bactéries buccales. Cependant, de nouvelles médications constituent aujourd'hui des axes de recherche afin de réussir à contrôler et non éliminer ce facteur bactérien.

Zaneveld (2008) suggère que de nouvelles thérapeutiques pourraient affecter notre flore endogène afin d'en modifier la structure ou la fonction. Un des exemples de ce type de thérapeutiques sont les études actuellement menées pour tenter d'inhiber les transferts d'ADN entre bactéries. Ceci permettrait de limiter le développement des résistances aux antibiotiques et de permettre une amélioration de l'efficacité des traitements par antibiotiques. (14)

Une autre approche vise à optimiser l'action de peptides antimicrobiens humains comme la β -défensine² humaine ou la ribonucléase⁷, qui jouent un rôle important dans l'immunité. Il a été montré que les gènes codant pour ces deux peptides sont augmentés lorsqu'il y a une exposition au biofilm jeune. (14)

Une attention particulière est également placée dans des produits naturels ou des composés concentrés dérivés des plantes. En exemple, les polyphénols dérivés du thé ont des propriétés antivirales, antimutagéniques, anticlastogéniques, antioxydantes mais également antibactériennes. La propolis, source de phénols et de flavonoïdes, est un composé dérivé du miel. Certains composants de la propolis, inhibent l'enzyme glucolyse transférase de *Streptococcus mutans* empêchant son développement dans le biofilm. Des études menées sur le rat, ont montré leur rôle dans la diminution de la prévalence de la carie. (33)

Enfin, les antagonismes bactériens, comme celui entre *S. mutans* et *S. sanguinis*, sont étudiés. Il existe des interactions antagonistes entre les bactériocines et le peroxyde d'hydrogène produits par ces deux espèces. La production de ces substances inhibitrices dépend de différents facteurs et notamment de l'ordre d'inoculation et de l'abondance en nutriment. Ces mécanismes pourraient être utilisés pour développer des stratégies antibactériennes (33). La thérapie de substitution utilise également la compétition interbactérienne. Le concept central est d'introduire une souche avirulente mais écologiquement favorable d'un mutant initialement pathogène et de permettre ainsi le développement d'un écosystème favorable. (22)

Ces différents axes sont aujourd'hui à l'état de recherches et une partie d'entre eux n'aboutira probablement pas. Cependant, ils pourraient constituer une alternative intéressante aux produits actuellement utilisés afin de contrôler l'un des axes principaux responsables du développement de pathologies infectieuses endogènes bucco-dentaires. Néanmoins, il apparaît nécessaire de s'intéresser aux autres possibilités de contrôle de ces pathologies.

2. Permettre l'homéostasie : promotion de la santé

La conceptualisation de l'écosystème salive - plaque - surface dentaire dans son ensemble a permis de mettre en évidence l'importance des interrelations

hôte/bactéries. Or, à l'heure actuelle, le contrôle du facteur bactérien est assuré par des thérapeutiques dont l'efficacité est limitée. Il apparaît alors intéressant de chercher à avoir une action sur d'autres facteurs étiologiques des infections bucco-dentaires.

Les bactéries de la plaque doivent souvent faire face à des facteurs qui s'opposent à l'établissement d'un écosystème optimal permettant un état de santé bucco-dentaire satisfaisant. Parmi ces facteurs, le régime alimentaire, la consommation de tabac, les médications mais également l'âge, des facteurs génétiques, des changements immunitaires et les conditions socio-économiques individuelles peuvent affecter l'environnement oral, déséquilibrer l'écosystème et ainsi favoriser le développement de pathologies (14). Ces différents facteurs interviennent au niveau systémique ou aux niveaux systémique et local.

L'alimentation, les médications, le tabac et les conditions socio-économiques individuelles ont un retentissement local sur l'écosystème. L'alimentation des pays développés est riche en carbohydrates, polymères responsables d'une acidification du milieu lors de leurs métabolismes bactériens. De même la consommation de soda, le reflux gastro-œsophagien ou les vomissements provoquent une acidification du milieu. De nombreux médicaments sont responsables d'une hyposialie et/ou d'une asialie limitant ainsi le pouvoir tampon de la salive et favorisant le maintien de pH bas. Or, on sait maintenant que le pH est le principal agent responsable de la sélection de souches acido-géniques et acido-tolérantes à l'origine du développement de carie. Il existe cependant des possibilités pour contrebalancer l'effet néfaste de ces facteurs. Ainsi l'utilisation d'édulcorants non fermentables, la stimulation du flux salivaire par la mastication de chewing-gum par exemple, la prise en charge du reflux gastro-oesophagien, participent au maintien de l'homéostasie du système (33). Le contrôle de l'environnement du biofilm semble donc participer de manière active et efficace au contrôle des affections endogènes bucco-dentaires. Les fluorures en sont un bon exemple. Ainsi, leur utilisation par voie locale, dont l'action est centrée sur les tissus dentaires, semble avoir une place importante dans la diminution de l'incidence et de la prévalence de la carie. (40, 50)

Différents facteurs ont un rôle systémique indirect. En effet, un régime équilibré permet la mise en place de meilleures défenses immunitaires et limite ainsi la possibilité de transition des microorganismes d'un état symbiotique à un état pathogène. De même, le statut socio-économique, en participant directement à l'alimentation, au stress, et à la possibilité d'avoir un habitat décent, joue un rôle sur les défenses immunitaires.

La prévention des maladies bucco-dentaires ne peut donc pas se limiter au contrôle de plaque par les antiseptiques et produits d'hygiène quotidiens. Se contenter d'en traiter les conséquences par des soins conservateurs, endodontiques ou parodontaux apparaît dommageable pour le patient. Empêcher le développement de pathologies nécessite d'assurer l'homéostasie de l'écosystème. Pour cela, il semble indispensable de promouvoir la santé en général et ce en permettant notamment une amélioration des conditions socio-économiques et la cohésion sociale. La mise en place de ces méthodes globales, sans effet sur le facteur bactérien, est en accord avec notre manque de connaissances quant à ces maladies. En effet, il faut garder à l'esprit que beaucoup, si ce n'est la majorité, des microorganismes bucco-dentaires ne peuvent être cultivés selon les méthodes traditionnelles. De ce fait, une grande partie du microbiote buccal et ses relations avec l'homme, qu'elles soient bénéfiques ou délétères, restent encore inconnues (21). De même, des questionnements quant à nos habitudes actuelles peuvent exister. En effet, la perturbation de la coévolution entre l'homme et son microbiome, résultant d'une modification de l'écologie, contribue à l'augmentation de la prévalence des maladies chroniques et dégénératives dans les pays industrialisés (12). Pourtant, le microbiote buccal qui supporte des actions bénéfiques est totalement éliminé par le brossage plusieurs fois par jour. Son écologie en est donc profondément perturbée. Ceci est-il judicieux ?

Conclusions

Il apparaît capital de considérer l'écosystème dans son ensemble, et non de s'intéresser uniquement à chaque bactérie prise individuellement, comme pathogène ou symbiotique. Le microbiote buccal, comme les autres microbiotes humains supporte en premier lieu un rôle bénéfique. Il est pourtant également impliqué dans le développement de pathologies. Ainsi, l'écosystème salive - plaque - surface dentaire fait partie intégrante de l'amphibiose homme - microbiome. Il appartiendra au chirurgien-dentiste et aux autres professionnels de santé de s'assurer que cette amphibiose soit plutôt d'ordre symbiotique. Il semble donc indispensable de tout mettre en œuvre afin d'atteindre et de préserver l'homéostasie. Pour cela, et à défaut d'avoir à l'heure actuelle des thérapeutiques efficaces contrôlant le versant bactérien de l'étiologie des affections buccales, il faut promouvoir une vision moins restrictive de ces pathologies et développer des thérapeutiques plus globales. Ainsi l'amélioration de l'état de santé bucco-dentaire passerait aujourd'hui, et en premier lieu, par une amélioration globale de l'état de santé et des conditions socio-économiques de chacun, ceci permettant notamment l'amélioration de l'alimentation, une diminution du stress et ainsi la mise en place de meilleures défenses immunitaires. Un des buts des interventions médicales au cours des processus pathologiques sera de minimiser les dommages causés à l'homéostasie entre l'homme et son microbiome, cette homéostasie étant associée à la santé. (12)

Table des illustrations

Figure 1 : Coupe longitudinale du biofilm schématisée après observation au microscope confocal à balayage laser – d’après Costerton 1995.....	21
Figure 2 : Epulis chez une femme enceinte - 2010.....	28
Figure 3 : Modification de la composition de la plaque lors de maladie - d’après Marsh 2003.....	34

Références bibliographiques

1. **AAS A, BRUCE J, PASTER J et coll.**
Defining the normal bacterial flora of the oral cavity.
JCM 2005;**43**(11):5721-5732.
2. **ALBERTS B, BRAY D, LEWIS J et coll.**
Conversion de l'énergie : mitochondries et chloroplastes.
In : ALBERTS, ed : Biologie moléculaire de la cellule.
Paris : Flammarion Médecine Science,1989:484-489.
3. **AZIZ RK.**
The case for biocentric microbiology.
Gut Pathog 2009;**1**(1):16.
4. **BAELUM V.**
Caries management: technical solutions to biological problems or evidence-based care?
J Oral Rehabil 2008;**35**(2):135-151.
5. **BLASER MJ, CHEN Y et REIBMAN J.**
Does Helicobacter pylori protect against asthma and allergy?
Gut 2008;**57**(5):561-567.
6. **BLASER MJ et FALKOW S.**
What are the consequences of the disappearing human microbiota?
Nat Rev Microbiol 2009;**7**(12):887-894.
7. **CARRILLO-DE-ALBORNOZ A, FIGUERO E, HERRERA D et BASCONES-MARTINEZ A.**
Gingival changes during pregnancy: II. Influence of hormonal variations on the subgingival biofilm.
J Clin Periodontol 2010;**37**(3):230-240.
8. **CHEN Y et BLASER MJ.**
Inverse associations of Helicobacter pylori with asthma and allergy.
Arch Intern Med 2007;**167**(8):821-827.
9. **COSTELLO EK, LAUBER CL, HAMADY M et coll.**
Bacterial community variation in human body habitats across space and time.
Science 2009;**326**(5960):1694-1700.
10. **COSTERTON JW, LEWANDOWSKI Z, CALDWELL DE et coll.**
Microbial biofilms.
Annu Rev Microbiol 1995;**49**:711-745.
11. **COVER TL et BLASER MJ.**
Helicobacter pylori in health and disease.
Gastroenterology 2009;**136**(6):1863-1873.

12.DETHLEFSEN L, MCFALL-NGAI M et RELMAN DA.

An ecological and evolutionary perspective on human-microbe mutualism and disease.

Nature 2007;**449**(7164):811-818.

13.EL-OMAR EM, RABKIN CS, GAMMON MD et coll.

Increased risk of noncardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms.

Gastroenterology 2003;**124**(5):1193-1201.

14.FILOCHE S, WONG L et SISSONS CH.

Oral biofilms: emerging concepts in microbial ecology.

J Dent Res 2010;**89**(1):8-18.

15.HANNIG C et HANNIG M.

The oral cavity--a key system to understand substratum-dependent bioadhesion on solid surfaces in man.

Clin Oral Invest 2009;**13**(2):123-139.

16.HANNIG C, HANNIG M, REHMER O et coll.

Fluorescence microscopic visualization and quantification of initial bacterial colonization on enamel in situ.

Arch Oral Biol 2007;**52**(11):1048-1056.

17.HOJO K, NAGAOKA S, OHSHIMA T et MAEDA N.

Bacterial interactions in dental biofilm development.

J Dent Res 2009;**88**(11):982-990.

18.HORSWILL AR, STOODLEY P, STEWART PS et coll.

The effect of the chemical, biological, and physical environment on quorum sensing in structured microbial communities.

Anal Bioanal Chem 2007;**387**(2):371-380.

19.GOMI K, YASHIMA A, NAGANO et coll.

Effects of full-mouth scaling and root planing in conjunction with systemically administered azithromycin.

J Periodontol 2007;**78**(3):422-429.

20.JUNG DJ, AL-AHMAD A, FOLLO M et coll.

Visualization of initial bacterial colonization on dentine and enamel in situ.

J Microbiol Methods 2010;**81**(2):166-174.

21.KERKSIEK K.

Getting down to the core of the problem: Microbiota and diseases of the modern world.

Helmholtz Centre for Infection Research, 2010.

<http://www.infection-research.de>

22.KRETH J, MERRIT J, SHI W et QI F.

Competition and coexistence between streptococcus mutans and streptococcus sanguinis in the dental biofilm.
J Bacteriol 2005;**187**(21):7193-7203.

23.KRETH J, ZHANG Y et HERZBERG MC.

Streptococcal antagonism in oral biofilms: Streptococcus sanguinis and Streptococcus gordonii interference with Streptococcus mutans.
J Bacteriol 2008;**190**(13):4632-4640.

24.LAINE MA.

Effect of pregnancy on periodontal and dental health.
Acta Odontol Scand 2002;**60**(5):257-264.

25.LAROUSSE.

Le petit larousse illustré 2001.
Paris: Larousse, 2000.

26.LESER TD et MØLBAK L.

Better living through microbial action: the benefits of the mammalian gastrointestinal microbiota on the host.
Environ Microbiol 2009;**11**(9):2194-2206.

27.LI J, HELMERHORST EJ, LEONE CW et coll.

Identification of early microbial colonizers in human dental biofilm.
J Appl Microbiol 2004;**97**(6):1311-1318.

28.MAI V et DRAGANOV PV.

Recent advances and remaining gaps in our knowledge of associations between gut microbiota and human health.
World J Gastroenterol 2009;**15**(1):81-85.

29.MARSH PD.

Microbial ecology of dental plaque and its significance in health and disease.
Adv Dent Res 1994;**8**(2):263-271.

30.MARSH PD.

Are dental diseases examples of ecological catastrophes?
Microbiology 2003a;**149**(Pt 2):279-294.

31.MARSH PD.

Plaque as a biofilm: pharmacological principles of drug delivery and action in the sub- and supragingival environment.
Oral Dis 2003b;**9**(Suppl1):16-22.

32.MARSH PD.

Dental plaque: biological significance of a biofilm and community life-style.
J Clin Periodontol 2005;**32**(Suppl 6):7-15.

33.MARSH PD.

Dental plaque as a biofilm and a microbial community - implications for health and disease.
BMC Oral Health 2006;**6**(Suppl 1):S14.

34.MARSH PD et PERCIVAL RS.

The oral microflora--friend or foe? Can we decide?
Int Dent J 2006;**56**(4 Suppl 1):233-239.

35.PERIASAMY S et KOLENBRANDER PE.

Mutualistic biofilm communities develop with Porphyromonas gingivalis and initial, early, and late colonizers of enamel.
J Bacteriol 2009;**191**(22):6804-6811.

36.PORTAL-CELHAY C et PEREZ-PEREZ GI.

Immune responses to Helicobacter pylori colonization: mechanisms and clinical outcomes.
Clin Sci (Lond) 2006;**110**(3):305-314.

37.QUIRYNEN M, BOLLEN CM, VANDEKERCKHOVE BN et coll.

Full- vs. partial-mouth disinfection in the treatment of periodontal infections: short-term clinical and microbiological observations.
J Dent Res 1995;**74**(8):1459-1467.

38.RABER-DURLACHER JE, VAN STEENBERGEN TJ, VAN DER VELDEN U et coll.

Experimental gingivitis during pregnancy and post-partum: clinical, endocrinological, and microbiological aspects.
J Clin Periodontol 1994;**21**(8):549-558.

39.REIBMAN J, MARMOR M, FILNER J et coll.

Asthma is inversely associated with Helicobacter pylori status in an urban population.
PLoS One 2008;**3**(12):e4060.

40.ROBINSON C.

Fluoride and the caries lesion: interactions and mechanism of action.
Eur Arch Paediatr Dent 2009;**10**(3):136-140.

41.ROSEBURY T.

Microorganisms indigenous to man.
New York: McGraw Hill Book,1962.

42.RUBY J et BARBEAU J.

The buccale puzzle: The symbiotic nature of endogenous infections of the oral cavity.
Can J Infect Dis 2002;**13**(1):34-41.

43. SEKIROV I et FINLAY BB.

Human and microbe: united we stand.
Nature Med 2006;**12**(7):736-737.

44. SCHANI S, FRIEDMAN M et STEIBERG D.

The anticariogenic effect of amine fluorides on Streptococcus Sobrinus and glucosyltransferase in biofilms.
Caries Res 2000;**34**(3):260-267.

45. SHEMESH M, TAM A, AHARONI R et STEINBERG D.

Genetic adaptation of Streptococcus mutans during biofilm formation on different types of surfaces.
BMC Microbiol 2010;**10**:51-60.

46. SOBOTTA.

Atlas d'anatomie humaine. Tome 1. 5^e ed.
Paris: Lavoisier, 2010.

47. SOKURENKO EV, HASTY DL et DYKHUIZEN DE.

Pathoadaptive mutations: gene loss and variation in bacterial pathogens.
Trends Microbiol 1999;**7**(5):191-195.

48. SPOERING AL et GILMORE MS.

Quorum sensing and DNA release in bacterial biofilms.
Curr Opin Microbiol 2006;**9**(2):133-137.

49. STEINERT M, HENTSCHEL U et HACKER J.

Symbiosis and pathogenesis: evolution of the microbe-host interaction.
Naturwissenschaften 2000;**87**(1):1-11.

50. TEN CATE JM.

Biofilms, a new approach to the microbiology of dental plaque.
Odontology 2006;**94**(1):1-9.

51. VITKOV L, HERMANN A, KRAUTGARTNER WD et coll.

Chlorhexidine-induced ultrastructural alterations in oral biofilm.
Microsc Res Tech 2005;**68**(2):85-99.

52. ZHANG Q, RAOOF M, CHEN Y et coll.

Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury.
Nature 2010;**464**(7285):104-107.

CARLIER (marion) L'écosystème salive – plaque – surface dentaire, partie intégrante de la symbiose homme - microbiome ? Analyse de la littérature. 60 f ; 52 réf ; ill ; 30cm – (Thèse : Chir. Dent. ; Nantes ; 2011)

Résumé :

A l'aide de la littérature internationale, la chronologie, le mode d'acquisition du microbiote buccal et son intégration dans les écosystèmes buccaux remarquablement stables sont décrits ; leur physiologie explicitée ; le rôle paradoxal des microbiotes – être à la fois protecteurs et potentiellement pathogènes – souligné ; les interactions tant entre l'hôte et ses symbiontes qu'inter-bactériennes détaillées ; les possibles interdépendances entre les différents écosystèmes de l'organisme discutés. Les incidences de ces connaissances sur l'odontologie mettent alors en évidence les limites des traitements actuels et la nécessité de promouvoir la santé dentaire par une approche holistique, en intégrant les conditions sociétales, socio-économiques et environnementales déterminants de l'homéostasie des écosystèmes humains.

Rubrique de classement :
SANTÉ PUBLIQUE

Mots-clés MeSH :

- Dental caries
- Periodontitis
- Ecosystem
- Dental plaque
- Microbial interactions
- Symbiosis

Jury :

Président : Monsieur le Professeur Alain JEAN

Assesseur : Madame le Docteur Valérie ARMENGOL

Assesseur : Madame le Docteur Elisabeth ROY

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Wolf BOHNE