

**UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER**  
**FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE**

---

ANNEE 2021

2021 TOU3 3028

**THESE**

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement

par

**ALEXANDRE FAURE**

le 06 mai 2021

**Les Peptides Antimicrobiens**

Directeur de thèse : Dr Sara LAURENCIN

**JURY**

Président :	Pr Franck DIEMER
1er assesseur :	Dr Sara LAURENCIN
2ème assesseur :	Dr Alexia VINEL
3ème assesseur :	Dr Charlotte THOMAS





## Faculté de Chirurgie Dentaire

### ➔ DIRECTION

#### DOYEN

M. Philippe POMAR

#### ASSESSEUR DU DOYEN

Mme Sabine JONJOT

Mme Sara DALICIEUX-LAURENCIN

#### CHARGÉS DE MISSION

M. Karim NASR (*Innovation Pédagogique*)

M. Olivier HAMEL (*Maillage Territorial*)

M. Franck DIEMER (*Formation Continue*)

M. Philippe KEMOUN (*Stratégie Immobilière*)

M. Paul MONSARRAT (*Intelligence Artificielle*)

#### PRÉSIDENTE DU COMITÉ SCIENTIFIQUE

Mme Cathy NABET

#### DIRECTRICE ADMINISTRATIVE

Mme Muriel VERDAGUER

### ➔ PERSONNEL ENSEIGNANT

### ➔ HONORARIAT

#### DOYENS HONORAIRES

M. Jean LAGARRIGUE †

M. Jean-Philippe LODTER †

M. Gérard PALOUDIER

M. Michel SIXOU

M. Henri SOULET

### ➔ ÉMÉRITAT

M. Damien DURAN

Mme Geneviève GRÉGOIRE

M. Gérard PALOUDIER

## Section CNU 56 : Développement, Croissance et Prévention

### 56.01 ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE et ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE (Mme Isabelle BAILLEUL-FORESTIER)

#### ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE

Professeurs d'Université : Mme Isabelle BAILLEUL-FORESTIER, M. Frédéric VAYSSE

Maîtres de Conférences : Mme Emmanuelle NOIRRIE-ESCLASSAN, Mme Marie- Cécile VALERA, M. Mathieu MARTY

Assistants : Mme Alice BROUTIN, Mme Marion GUY-VERGER

Adjoints d'Enseignement : M. Sébastien DOMINE, M. Robin BENETAH, M. Mathieu TESTE,

#### ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE

Maîtres de Conférences : M. Pascal BARON, Mme Christiane LODTER, M. Maxime ROTENBERG

Assistants : Mme Isabelle ARAGON, Mme Anaïs DIVOL,

### 56.02 PRÉVENTION, ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, ODONTOLOGIE LÉGALE (Mme NABET Catherine)

Professeurs d'Université : M. Michel SIXOU, Mme Catherine NABET, M. Olivier HAMEL

Maître de Conférences : M. Jean-Noël VERGNES

Assistant : M. Julien ROSENZWEIG

Adjoints d'Enseignement : M. Alain DURAND, Mlle. Sacha BARON, M. Romain LAGARD, Mme Géromine FOURNIER  
M. Fabien BERLIOZ, M. Jean-Philippe GATIGNOL

## Section CNU 57 : Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

### 57.01 CHIRURGIE ORALE, PARODONTOLOGIE, BIOLOGIE ORALE (M. Bruno COURTOIS)

#### PARODONTOLOGIE

Maîtres de Conférences : M. Pierre BARTHET, Mme Sara DALICIEUX-LAURENCIN, Mme Alexia VINEL

Assistants : Mme. Charlotte THOMAS, M. Joffrey DURAN

Adjoints d'Enseignement : M. Loïc CALVO, M. Christophe LAFFORGUE, M. Antoine SANCIER, M. Ronan BARRE ,  
Mme Myriam KADDECH, M. Matthieu RIMBERT,

### CHIRURGIE ORALE

Professeur d'Université : Mme Sarah COUSTY  
Maîtres de Conférences : M. Philippe CAMPAN, M. Bruno COURTOIS  
Assistants : Mme Léonore COSTA-MENDES, M. Clément CAMBRONNE  
Adjoints d'Enseignement : M. Gabriel FAUXPOINT, M. Arnaud L'HOMME, Mme Marie-Pierre LABADIE, M. Luc RAYNALDY,  
M. Jérôme SALEFRANQUE,

### BIOLOGIE ORALE

Professeur d'Université : M. Philippe KEMOUN  
Maîtres de Conférences : M. Pierre-Pascal POULET, M. Vincent BLASCO-BAQUE  
Assistants : M. Antoine TRIGALOU, Mme Inessa TIMOFEEVA, M. Matthieu MINTY, Mme Chiara CECCHIN-ALBERTONI  
Adjoints d'Enseignement : M. Mathieu FRANC, M. Hugo BARRAGUE, M. Maxime LUIS

## **Section CNU 58 : Réhabilitation Orale**

### 58.01 DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE, PROTHESES, FONCTIONS-DYSFONCTIONS, IMAGERIE, BIOMATERIAUX (M. Serge ARMAND)

#### DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE

Professeur d'Université : M. Franck DIEMER  
Maîtres de Conférences : M. Philippe GUIGNES, Mme Marie GURGEL-GEORGELIN, Mme Delphine MARET-COMTESSE  
Assistants : M. Jérôme FISSE, M. Sylvain GALLAC, Mme Sophie BARRERE, Mme. Manon SAUCOURT  
M. Ludovic PELLETIER, M. Nicolas ALAUX  
Adjoints d'Enseignement : M. Eric BALGUERIE, M. Jean- Philippe MALLET, M. Rami HAMDAN, M. Romain DUCASSE

#### PROTHÈSES

Professeurs d'Université : M. Serge ARMAND, M. Philippe POMAR  
Maîtres de Conférences : M. Jean CHAMPION, M. Rémi ESCLASSAN, M. Florent DESTRUHAUT  
Assistants : M. Antonin HENNEQUIN, M. Bertrand CHAMPION, Mme Caroline DE BATAILLE, Mme Margaux BROUTIN, Mme Coralie BATAILLE  
Assistant Associé : M. Antoine GALIBOURG  
Adjoints d'Enseignement : M. Christophe GHRENASSIA, Mme Marie-Hélène LACOSTE-FERRE, M. Olivier LE GAC, M. Louis Philippe GAYRARD, M. Jean-Claude COMBADAZOU, M. Bertrand ARCAUTE,  
M. Eric SOLYOM, M. Michel KNAFO, M. Alexandre HEGO DEVEZA, M. Victor EMONET-DENAND  
M. Thierry DENIS

#### FONCTIONS-DYSFONCTIONS, IMAGERIE, BIOMATERIAUX

Maîtres de Conférences : Mme Sabine JONJOT, M. Karim NASR, M. Paul MONSARRAT  
Assistants : M. Thibault CANCEILL, M. Julien DELRIEU, M. Paul PAGES  
Adjoints d'Enseignement : Mme Sylvie MAGNE, M. Thierry VERGÉ, Mme Josiane BOUSQUET, M. Damien OSTROWSKI

-----  
*Mise à jour pour le 12 Février 2021*

***A mes parents,***

Pour votre générosité, votre amour et les nombreux sacrifices réalisés pour que je sois toujours dans les meilleures conditions, sachez que je vous en serais toujours reconnaissant. Quelle fierté d'être votre fils.

***A ma sœur Mandou,***

Pour ton soutien, ta bienveillance et ta gentillesse, merci de m'avoir poussé dans les moments difficiles. Ton petit frère qui t'aime.

***A Roro,***

Assurément la plus belle rencontre de ma vie, merci d'être là.

***A mes grands-mères et toute ma famille,***

Pour votre amour, votre bienveillance et l'ensemble des cierges brûlés les veilles d'examen.

***A Sammy,***

Pour tous les très bons moments partagés ensemble, les galères de la P1 et surtout pour ta cuisson parfaite des panés savoyards.

***A Paul,***

Qui aurait cru que d'une banale discussion musique déboucherait une vraie amitié ? J'espère que nous la poursuivrons encore de nombreuses années.

***Aux Ploucs,***

Quel plaisir de vous retrouver à chaque fois ! Vous êtes tous au top.

***A Rémi, Axel, Léo, Hugo et tous les autres copains de Lavaur,***

A tous nos bons souvenirs, nos voyages et nos moments passés ensemble. Quelle chance que notre amitié soit restée intacte depuis toutes ces années.

***A Hélène et Cathy,***

Merci pour votre confiance, votre bienveillance et vos conseils.

*A notre président de jury,*

***Monsieur le Professeur Franck DIEMER,***

- Professeur des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- D.E.A. de Pédagogie (Education, Formation et Insertion) Toulouse Le Mirail,
- Docteur de l'Université Paul Sabatier,
- Responsable du Diplôme Inter Universitaire d'Endodontie à Toulouse,
- Responsable du Diplôme universitaire d'hypnose
- Co-responsable du diplôme Inter-Universitaire d'odontologie du Sport
- Lauréat de l'Université Paul Sabatier

*Pour l'honneur et le plaisir que vous me faites de présider cette thèse.  
Veuillez être certain de ma reconnaissance envers la qualité de vos enseignements, votre  
disponibilité et vos conseils cliniques.*

*A Notre directrice de thèse,*

***Madame le Docteur Sara LAURENCIN-DALICIEUX,***

- Maître de Conférences des Universités,
- Praticien Hospitalier d'Odontologie, Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Docteur de l'Université Paul Sabatier,
- Diplôme Universitaire de Parodontologie,
- Lauréate de l'université Paul Sabatier,
- Diplôme Universitaire d'Injection d'Acide Hyaluronique en Odontologie,
- Diplôme Universitaire Approches Innovantes en Recherche Biomédicale et en Méta-recherche

*Pour avoir accepté la direction de cette thèse,  
Soyez assuré de ma considération pour votre gentillesse, vos conseils et votre disponibilité  
tout au long de la rédaction de ce travail.  
Veuillez trouver en ces quelques lignes l'expression de mes plus sincères remerciements et  
de ma grande reconnaissance.*

*A notre jury de thèse,*

***Madame le Docteur Alexia Vinel,***

- Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Docteur de l'université Paul Sabatier
- Diplôme d'Université de Parodontologie,
- Diplôme d'Université de Recherche Clinique en Odontologie,
- Diplôme d'Université de pédagogie en sciences de la Santé
- Lauréate de l'Université Paul Sabatier

*Pour m'avoir fait l'honneur de participer au jury de ma thèse,  
Veuillez être assurée de ma pleine reconnaissance et de mes sincères remerciements pour  
votre disponibilité et votre pédagogie.*

A notre jury de thèse,

***Madame le Docteur Charlotte Thomas,***

- Assistante hospitalo-universitaire d'Odontologie,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Ancienne interne des Hôpitaux de TOULOUSE,
- Diplôme universitaire de Parodontologie

*Pour l'honneur que vous me faites d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse,  
Veuillez accepter toute ma gratitude et mes remerciements pour vos enseignements, votre  
disponibilité et votre gentillesse.*

*De plus, je vous remercie également de m'avoir fait confiance pour vous assister lors de  
vos enseignements en travaux pratiques, ce fût un réel plaisir.*



<b>Introduction</b> .....	13
<b>1 Les antibiotiques en parodontologie</b> .....	15
1.1 Avant-propos.....	15
1.2 Formation du biofilm dentaire .....	16
1.3 Composition du biofilm dentaire .....	17
1.3.1 Les travaux de Socransky .....	18
1.3.2 Les travaux de Feres .....	20
1.4 Usage des antibiotiques dans les thérapeutiques en parodontologie.....	21
1.4.1 Les recommandations de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM), anciennement Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS).....	21
1.4.2 Antibiotiques couplés aux thérapeutiques non chirurgicales.....	22
1.4.3 Mésusage et Surconsommation .....	25
1.5 Les Résistances Antibiotiques .....	27
1.5.1 Définition.....	27
1.5.2 Classification .....	27
1.5.3 Mécanismes d'action .....	28
1.5.4 Les « super-bactéries » .....	29
<b>2 Les peptides antimicrobiens en parodontologie</b> .....	30
2.1 Historique.....	30
2.2 Définition .....	31
2.2.1 Les peptides naturels .....	31
2.2.2 Les peptides synthétiques.....	33
2.3 Mécanisme d'action .....	33
2.3.1 Interaction avec les membranes .....	34
2.3.2 Actions intracellulaires.....	36

2.4	Classification.....	39
2.4.1	Classification générale .....	39
2.4.2	Classification de SU Gorr et al. ....	40
2.5	Avantages des PAMs.....	42
2.5.1	Faiblement soumis aux résistances .....	42
2.5.2	Actifs sur les biofilms .....	42
2.5.3	Immunomodulateurs .....	43
2.5.4	Action anti-inflammatoire .....	44
2.5.5	Action anti-tumorale.....	44
2.5.6	Actifs sur les « super-bactéries ».....	45
2.5.7	La chiralité contre les résistances.....	46
2.6	Désavantages des PAMs .....	47
2.6.1	La résistance aux PAMs.....	47
2.6.1.1	Mécanismes de résistance contre les PAMs .....	48
2.6.1.1.1	Sécrétion de protéases.....	48
2.6.1.1.2	Activation de pompes à efflux .....	48
2.6.1.1.3	Modification des structures membranaires .....	50
2.6.1.1.4	Interaction avec les cellules eucaryotes.....	51
2.6.2	Toxicité et stabilité in vivo.....	51
2.6.3	Coût.....	52
<b>3</b>	<b>Utilisation des PAMs en recherche clinique et comme thérapeutique.....</b>	<b>53</b>
3.1	Utilisation des PAMs hors parodontologie .....	53
3.1.1	Recherche clinique.....	53
3.1.1.1	Utilisation de PAM en cancérologie.....	53
3.1.1.1.1	Effet anti-tumoral du peptide CAMEL.....	53
3.1.1.1.2	LL-37 : effets tumorigènes et anticancéreux.....	54

3.1.1.2	Traitement de la Shigellose .....	57
3.1.1.3	C16G2 : thérapeutique de précision contre Streptococcus mutans .....	58
3.1.2	Thérapies actuelles .....	59
3.2	Utilisation des peptides antimicrobiens en parodontologie .....	60
3.2.1	Biomarqueurs .....	60
3.2.2	Recherche clinique.....	62
3.2.2.1	Utilisation du LL-37 en parodontologie.....	62
3.2.2.2	Utilisation d'un PAM dans la réduction des biofilms comprenant Porphyromonas aeruginosa : GL13K.....	63
	Utilisation d'un hydrogel activable par la lumière contenant un PAM (tet213 peptide) dans le traitement des péri-implantites .....	65
3.2.2.3	.....	65
3.2.2.4	Le Pep 7 .....	68
3.2.3	Thérapies actuelles .....	68
	<b>Conclusion</b> .....	69
	<b>Bibliographie</b> .....	70
	<b>Table des illustrations</b> .....	77

## Introduction

La maladie parodontale est un problème de santé publique majeur à l'échelle mondiale. En effet, l'OMS estime dans un rapport de septembre 2018, que près de 10% de la population mondiale souffre d'une parodontite sévère (1).

L'origine bactérienne des maladies parodontales a été établie par Loe et Coll en 1965 (2) et est devenue par la suite l'axe principal commun à l'ensemble des thérapeutiques. De nombreuses découvertes ont permis d'identifier les bactéries les plus pathogènes pour le parodonte puis de comprendre leurs mécanismes de développement et d'action afin d'orienter au mieux nos interventions cliniques.

La découverte des antibiotiques est considérée comme l'une des plus grandes avancées scientifiques tant elle a permis de sauver des millions de personnes de maladies mortelles jusque-là incurable.

Cependant, l'utilisation parfois excessive de ces « molécules miracles » a fait émerger des aptitudes de résistance à certaines populations bactériennes vis à vis d'un ou plusieurs antibiotiques.

Ce phénomène ne cesse de prendre de l'ampleur allant jusqu'à devenir lui aussi une véritable problématique de santé publique.

En 2016, L'OMS a édité un plan d'action mondial visant à lutter contre la propagation de ce processus (3). La prévention, l'optimisation et la justification des prescriptions sont les éléments clés de ce rapport.

L'odontologie et plus particulièrement la parodontologie, sont des spécialités où la prescription d'antibiotique annuelle est très importante.

Il s'avère donc primordial de mettre au point de nouvelles thérapeutiques antimicrobiennes afin de réserver l'utilisation des antibiotiques actuels aux situations qui le nécessitent le plus.

Les Peptides Anti-Microbiens (PAMs), effecteurs majeurs du système immunitaire inné de l'Homme, offrent de par leurs nombreuses propriétés (antibactériennes, anti-biofilms, anti-cancéreuses), des perspectives cliniques très intéressantes et très prometteuses.

Le but de cette thèse est d'établir dans un premier temps, les principes fondamentaux de l'utilisation des antibiotiques en parodontologie et de décrire l'acquisition de résistances par les espèces bactériennes.

Dans un second temps, nous introduirons les PAMs en retraçant leurs découvertes, leurs classifications et leurs mécanismes d'actions ce qui nous conduira à faire un état des lieux de leurs utilisations actuelles en recherche clinique.

# 1 Les antibiotiques en parodontologie

Depuis la découverte de la pénicilline par Fleming en 1945, les antibiotiques ont connu un âge d'or d'une cinquantaine d'années durant lesquelles les découvertes se sont multipliées. Le succès des antibiotiques réside sur leur capacité à guérir en quelques jours des maladies qui étaient jusque-là mortelles. Mais cette facilité thérapeutique a conduit à une utilisation irraisonnée et souvent non justifiée (4).

## 1.1 Avant-propos

La maladie parodontale est souvent définie comme une maladie inflammatoire liée à un déséquilibre entre une dysbiose de la flore orale et la réponse immuno-inflammatoire de l'hôte conduisant à la destruction du système d'attache parodontal (5).

Notre flore bactérienne orale est composée d'espèces compatibles avec l'hôte, bénéfiques pour lui mais aussi d'autres espèces présentant quant à elles un aspect pathogène.

A l'état normal, un équilibre est présent entre les différentes espèces bactériennes et les composants endogènes de l'hôte (cellules immunitaire, protéines...). C'est ce que l'on appelle l'eubiose.

Au niveau parodontal, cet équilibre précaire contrebalance toute tentative par les pathogènes parodontaux à la destruction tissulaire ce qui tend à maintenir une santé gingivale et parodontale donc à maintenir les dents sur l'arcade.

## 1.2 Formation du biofilm dentaire

Les bactéries de la flore buccale ont pour objectif principal la survie.

A l'état planctonique, elles sont vulnérables car plus facilement accessibles.

Afin de se protéger au mieux, elles vont s'organiser en réseau et former un biofilm.

Pour cela, elles vont adhérer aux surfaces présentes et en particulier aux surfaces dentaires via la pellicule exogène acquise (PEA).

Elles vont se connecter entre elles et s'enrober d'une matrice intercellulaire faites de mucoprotéines d'origine salivaire et bactérienne. Cette interconnexion va favoriser des échanges entre elles de nutriments, de protéines, d'enzymes ...

C'est ce maillage qui constitue le biofilm bactérien dont les objectifs vont être le développement, la multiplication de ses composants mais aussi la protection contre des attaques extérieures, à savoir les cellules immunitaires ou autres agents antibactériens (antibiotiques par exemple).

La formation de ce biofilm suit des étapes bien précises et successives : adhérence, croissance, maturation et dispersion (6).

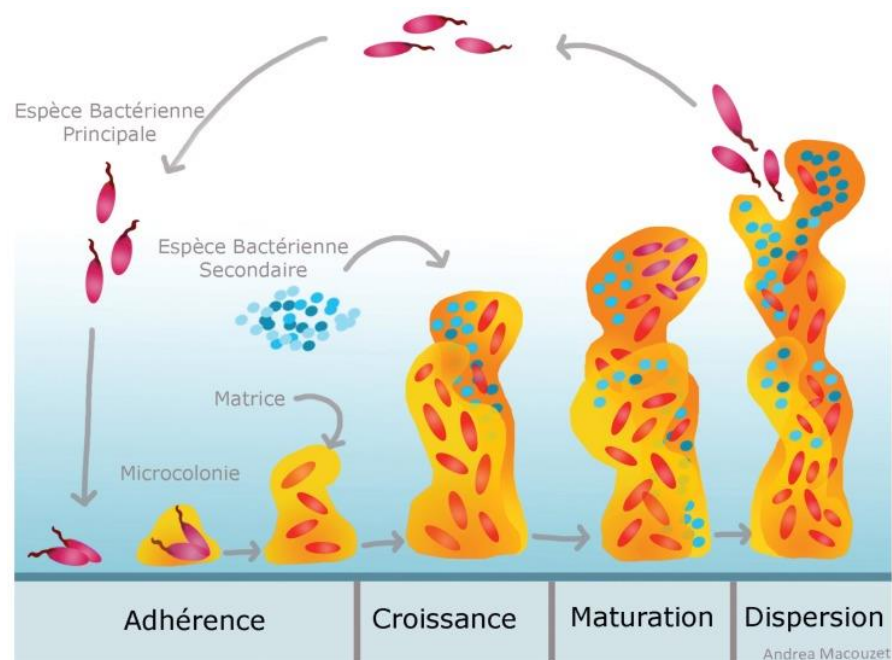


Figure 1- Formation d'un biofilm d'après Tremblay et al. 2014

### 1.3 Composition du biofilm dentaire

Le biofilm bactérien est présent sur l'ensemble des surfaces orales et sa composition varie en fonction de la localisation. Ceci est notamment le cas au niveau parodontal.

En supra gingival, les bactéries baignent dans la salive et sont pour la plupart aérobies bien que l'on retrouve aussi des bactéries anaérobies facultatives (résistantes dans un milieu oxygéné).

- Parmi les bactéries aérobies strictes, on retrouve principalement des colonies de Gram-négatif telles que les familles *Pseudomonas* ou *Neisseria*.
- Parmi les bactéries anaérobies facultatives, on retrouve :
  - o Des cocci Gram-positives telles que *Streptococcus mutans* ou *Streptococcus salivarius*,
  - o Des bacilles Gram-positifs tels que *Lactobacillus salivarius*,
  - o Des bacilles Gram-négatifs tels que A.a (*Actinobacillus actinomycetemcomitans*) ou *Pseudomonas aeruginosa*.

En sous gingival, les bactéries sont dans le sulcus ou dans les poches parodontales pour les patients atteints de parodontites. Ces zones sont baignées par le fluide crévulaire, pauvre en oxygène, sélectionnant ainsi des bactéries anaérobies ou anaérobies facultatives.

On retrouve ainsi :

- Des bacilles anaérobies Gram-positifs tels que des Actinomyces (*orcola*, *odontolyticus*)
- Des bacilles anaérobies Gram-négatifs tels que *Porphyromonas gingivalis* ou *Prevotella denticola*,
- Des bacilles anaérobies facultatives Gram-positifs tels que les streptocoques oraux *Streptococcus mutans*, *Streptococcus oralis* ou Gram-négatifs tels que *Pseudomonas aeruginosa*.



### 1.3.1 Les travaux de Socransky

Socransky et son équipe ont analysé de nombreux prélèvements de plaque sous gingivale afin d'en analyser la composition microbienne et cela sur des patients présentant des états parodontaux très différents.

Leurs observations ont démontré que les bactéries étaient retrouvées sous forme de complexes et ceci de manière comparable sur de nombreux échantillons.

En effet les bactéries sont capable de s'associer et de former des groupes. Ces regroupements favorisent les échanges inter-bactériens et contribue au développement de chacune. Ces interactions inter-complexe apparaissent toujours dans le but de promouvoir le développement des colonies bactériennes.

Ils ont identifié 6 complexes majeurs : les complexes jaune, vert, bleu, violet, orange et rouge.

Les complexes vert et jaune, sont composés d'espèces dites « compatibles » avec l'hôte. Ce sont des colonisateurs précoces des surfaces dentaires. Ils sont capables de se lier à des protéines de surface comme les adhésines de la Pellicule Acquise Exogène (PAE) par exemple.

Les complexes violet et bleus sont composé d'espèces pionnières du biofilm qui favorisent le développement des pathogènes parodontaux en rendant l'environnement favorable.

Par la suite, si la colonisation bactérienne progresse, d'autres espèces vont venir coloniser les lieux en adhérant à celles déjà présentes. Ce sont des bactéries colonisatrices secondaires.

*Fusobacterium nucleatum* joue un rôle important dans la stabilité du biofilm en réalisant le lien entre les colonisateurs précoces et secondaires.

Parmi les espèces colonisatrices secondaires on retrouve les principaux pathogènes parodontaux à savoir *Porphyromonas gingivalis* ou *Tannerella forsythia*.

Socransky les classera en complexes orange et rouge et ces complexes sont considérés comme incompatibles avec l'hôte.

Le développement non contrôlé de ces deux complexes va venir briser l'équilibre bactérien et va créer la dysbiose définissant les maladies parodontales. S'en suit alors une destruction tissulaire liée à une réponse inflammatoire et immunitaire.

La présence des différents complexes est fonction de la profondeur de sondage. Plus le sondage est profond, plus on retrouve des espèces du complexe orange ou rouge. Ces deux complexes sont prédominant dans les poches parodontales.

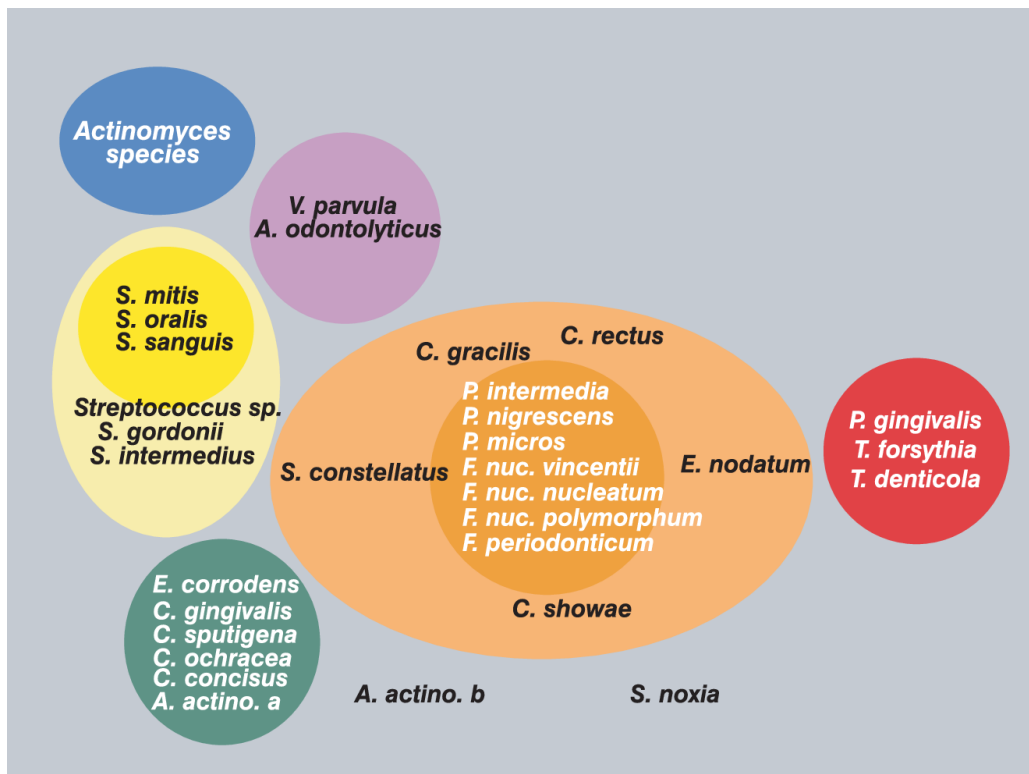


Figure 2 - Les complexes microbiens de Socransky d'après Socransky et al 1998

Il est important de noter que le développement de ces bactéries est soumis à un ensemble de facteurs environnementaux, génétique, sociaux ... et pas seulement à l'absence d'élimination du biofilm néo formé. Aussi, l'état immunologique du biofilm conditionne la composition du biofilm. On parle « d'hôte sain » et non pas de « biofilm sain » (7).

### 1.3.2 Les travaux de Feres

Selon Feres et al, la proportion de chaque complexe varie suivant que les patients soient parodontalement sain ou non, et en fonction du type de maladie parodontale qu'ils présentent (figure 5).

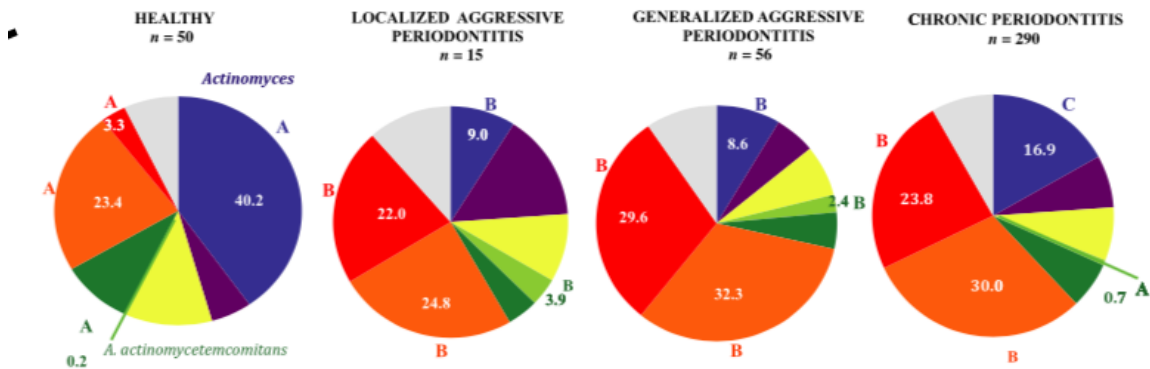


Figure 5 - Proportions de complexe microbien en fonction de l'état parodontal sur des cohortes de personnes saines (n=50), présentant une parodontite agressive localisée (n=15), agressive généralisée (n=56) ou encore une parodontite chronique (n=290). D'après Feres et al. 2015

On se rend bien compte que chez les patients présentant une maladie parodontale, quelle qu'elle soit, les complexes orange et rouge sont majoritaires vis à vis des autres complexes compatibles avec l'hôte.

En effet, chez les patients atteints de parodontites chroniques 30% des bactéries analysées appartiennent au complexe orange et 23.8% au complexe rouge, alors que pour les patients parodontalement sains, les bactéries du complexe orange ne représentent que 23.4% et les bactéries du complexe rouge seulement 3.3%.

On en déduit que les colonies des complexes rouges et orange sont majoritaires dans les pathologies parodontales.

## 1.4 Usage des antibiotiques dans les thérapeutiques en parodontologie

### 1.4.1 Les recommandations de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM), anciennement Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS)

De manière générale, l'antibioprophylaxie chez la population générale en parodontologie n'est pas recommandée par l'ANSM anciennement appelée AFSSAPS (2011)

Pour les personnes immunodéprimées ou les patients à haut risque d'endocardite infectieuse, les recommandations varient en fonction de l'acte réalisé.

Actes bucco-dentaires Invasifs	Patient		
	population générale	Immunodéprimé	à haut risque d'endocardite infectieuse
<b>Actes et soins parodontaux :</b>			
Détartrage avec et sans surfaçage radiculaire	-	R	R <sub>s</sub>
Sondage parodontal	-	R	R <sub>s</sub>
<b>Chirurgie parodontale :</b>			
Allongement de couronne clinique	-	R*	acte contre-indiqué
<b>Chirurgie de la poche :</b>			
Lambeau d'accès	- <sub>c</sub>	R*	acte contre-indiqué
Comblement et greffes osseuses	-	R*	acte contre-indiqué
Membrane de régénération parodontale	- <sub>B</sub>	R*	acte contre-indiqué
Protéines dérivées de la matrice amélaire	- <sub>B</sub>	R*	acte contre-indiqué
<b>Chirurgie plastique parodontale :</b>			
Lambeau déplacé	-	R*	acte contre-indiqué
Grefte gingivale	-	R*	acte contre-indiqué

- : prescription non recommandée.

R : prescription recommandée.

En indice : grade de la recommandation. Si celui-ci n'est pas indiqué, comprendre « Accord professionnel ».

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

Figure 3 - Recommandation d'une antibioprofylaxie en parodontologie d'après l'Afssaps 2011

En curatif, une antibiothérapie en première intention est recommandée pour les parodontites agressives (localisée et généralisée) ou réfractaires aux traitements selon la classification d'Armitage de 1999. Aucune mise à jour n'a été adaptée à la classification actuelle (8).

Pathologies d'origine infectieuse	Patient			Modalités de prescription voir tableaux 12 et 13
	population générale	Immunodéprimé	à haut risque d'endocardite infectieuse	
Gingivite induite par la plaque dentaire				
<b>Parodontites (débridement mécanique):</b>				
Chronique	-	-	-	
Agressive localisée	R	R	R	III ou IV
Agressive généralisée	R <sub>A</sub>	R	R	IV
« Réfractaire au traitement »	R	R	R	*
Maladies parodontales nécrosantes	R	R	R	II
<b>Parodontites (traitement chirurgical)</b>				
Abcès parodontal	-	R	R	I
Lésion combinée endo-parodontale	-	-	SO <sup>†</sup>	
Infection locale relative aux protocoles de régénération parodontale	- †	R**	SO	I

-: prescription non recommandée.

R: prescription recommandée.

En indice: grade de la recommandation. Si celui-ci n'est pas indiqué, comprendre « Accord professionnel ».

\*: parodontite réfractaire au traitement parodontal correctement conduit (débridement mécanique avec ou sans antibiothérapie curative par voie systémique, puis traitement chirurgical si les résultats du débridement mécanique sont jugés insuffisants lors de la séance de réévaluation). Choix de la molécule antibiotique sur argument bactériologique.

SO: sans objet, car l'acte local adapté est contre-indiqué.

†: chez le patient à haut risque d'endocardite infectieuse, en présence d'une lésion endo-parodontale responsable d'une nécrose pulpaire, le traitement consistera en l'avulsion de la dent.

‡: en l'absence d'argument scientifique, l'utilité de l'antibiothérapie curative n'est pas établie.

\*\* : tenir compte du rapport entre bénéfice de l'intervention et risque infectieux.

Figure 4 - Antibiothérapie curative en parodontologie d'après l'Afssaps, 2011

#### 1.4.2 Antibiotiques couplés aux thérapeutiques non chirurgicales

En parodontologie, la thérapeutique non chirurgicale (DSR : détartrage-surfaçage radiculaire) figure comme le traitement de référence en première intention des maladies parodontales diagnostiquées. Cette thérapeutique consiste en une détersion mécanique supra gingivale (détartrage) et sous gingivale (débridement) des poches parodontales.

Il permet de réduire à la fois le saignement au sondage et la profondeur de poche pour obtenir un gain d'attache significatif (7).

Le débridement peut être couplé à l'utilisation de solutions antiseptiques telles que la chlorexidine ou la povidone iodée, afin d'éliminer les bactéries mise en suspension par le passage des inserts ultrasoniques et le phénomène de cavitation.

Après un certain temps de cicatrisation (2-3 mois), une réévaluation permet d'objectiver les résultats et l'éventuel besoin de ré intervention.

Cependant ces résultats ne sont pas systématiques et parfois insuffisants d'un point de vue cicatriciel.

La plupart des études traitent de patients atteints de parodontite à évolution lente mais quid des maladies parodontales nécrosantes par exemple, qui demande une prise en charge rapide et immédiatement efficace au vu des dégâts importants qu'elles causent dans un laps de temps très court (10).

Si l'on s'interroge sur le rôle de cette décontamination mécanique et antiseptique, on s'aperçoit que celle-ci joue dans la diminution quantitative du biofilm bactérien en le désorganisant puis en l'éliminant. Elle n'agit pas de manière sélective en n'éliminant que les bactéries pathogènes.

En agissant sur l'ensemble du biofilm bactérien de manière non spécifique, on ne maîtrise pas la recolonisation des poches fraîchement décontaminés.

En effet, comme décrit plus haut, les espèces des complexes rouges et orange sont majoritaires chez les patients présentant une maladie parodontale. On imagine bien qu'après débridement, celles qui étaient majoritaires resteront majoritaires et recoloniseront les poches conduisant à une augmentation de risque d'échec à court ou moyen terme de la thérapeutique.

L'idée d'utiliser des antibiotiques par voie systémique et/ou locale en association à cette thérapeutique est donc survenue comme une des solutions à ce problème, d'autant plus que cette idée a été soutenue par des études qui allaient en ce sens (11), notamment une étude de Graziani parue dans *Periodontology* 2000 en 2017 (12).

De nombreuses études et revues systématique de la littérature ont démontré que l'utilisation d'antibiotiques par voie systémique couplée à une thérapeutique mécanique est significativement bénéfique. Ceci est particulièrement vrai pour l'association amoxicilline-métronidazole ou métronidazole seul (13).

Cependant elle n'est pas efficace sur l'ensemble des individus des groupes de la population. En effet, il n'a jamais été démontré que l'utilisation d'antibiotiques couplés à un détartrage ou à un surfaçage radiculaire apportait un bénéfice significatif chez les fumeurs ou encore chez les personnes diabétiques (13).

De plus, ces résultats sont à mettre en perspective avec la difficulté que l'on rencontre dans la détection de taxons de bactéries résistantes aux antibiotiques alors qu'elles étaient sensibles auparavant (9). Cette détection nécessite l'utilisation de sonde ADN spécifique de la cible. Or il se peut que des colonies résistantes ne soient pas identifiées car non ciblés spécifiquement.

L'utilisation d'une antibiothérapie systémique sans détersion mécanique n'a pas été une solution retenue car on sait que si les antibiotiques sont performants sur des bactéries planctoniques, ils le sont beaucoup moins sur des bactéries organisées en biofilm comme dans le cas des maladies parodontales (14). En effet, la résistance bactérienne des biofilms en général vis à vis des antibiotiques est lié à la croissance lente des cellules constitutives de ces biofilms (15).

Pour être vraiment efficace, la prescription doit être guidée par une analyse microbiologique du biofilm sous gingival du patient afin de cibler au mieux les espèces présentes et causales (16).

Or, dans notre pratique quotidienne, il est bien rare de réaliser des tests bactériens en association avec nos antibiothérapies. Celles-ci sont la majorité du temps réalisées de manière probabiliste et avec des antibiotiques à large spectre d'action (amoxicilline notamment).

Une autre problématique qui revient souvent est l'absence de protocole clairement établi concernant l'antibiothérapie en complément des thérapeutiques parodontales. Il n'y a que très peu de données sur la durée de prescription, la dose ou encore le moment idéal de la prise (16).

De ce fait, il est primordial d'utiliser l'antibiothérapie systémique en parodontologie avec parcimonie, sans excès et en respectant les recommandations issues des données de la littérature actuelle.

### 1.4.3 Mésusage et Surconsommation

En 2004, un rapport de la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) évaluait la prescription antibiotique des chirurgiens-dentistes en omnipratique (17). Bien qu'ancien, il nous offre un aperçu de la situation actuelle car les habitudes de prescription n'ont que très peu évolué depuis.

Ce rapport révèle que, sur un échantillon donné, les pathologies parodontales et les actes en lien avec la parodontologie font parties des principaux motifs de prescription d'antibiotiques.

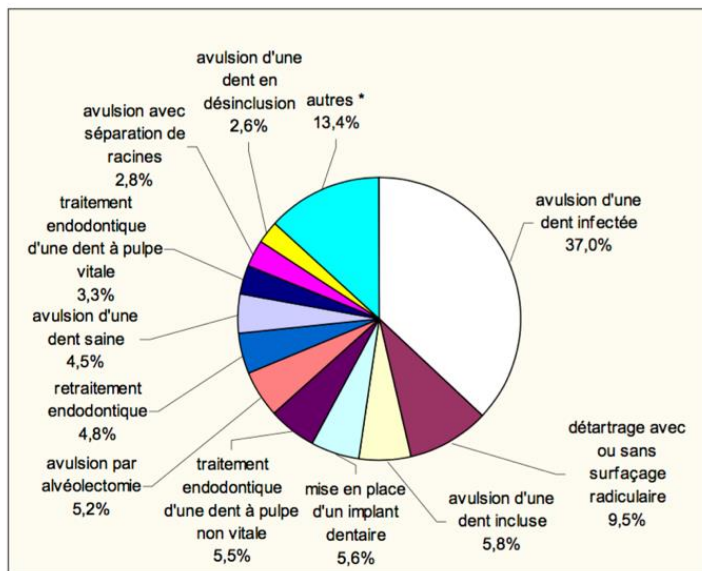


Figure 5- Répartition des prescriptions selon le geste opératoire (n = 2 198), CNAMTS (2004)

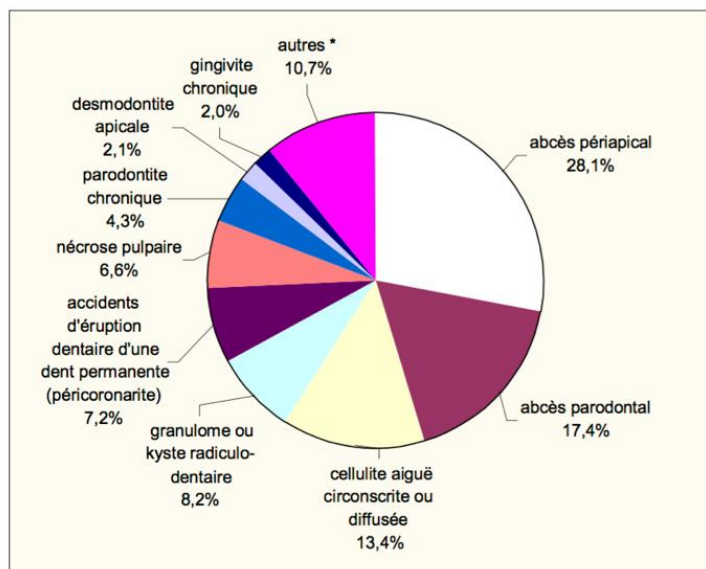


Figure 6 - Répartition de la prescription selon la pathologie associée (n = 8759), CNAMTS (2004)



Parmi ces actes, certains nous invitent à nous poser la question de la justification de leur association avec une antibiothérapie systémique.

Le rapport déclare qu'environ un tiers des prescriptions n'étaient pas justifiées au regard du référentiel édité par l'AFSSAPS (2001). Cependant, une différence réside suivant la visée déclarée de la prescription : environ 1/5 pour les prescriptions à visée prophylactique contre 1/3 pour les prescriptions à visée curative.

Recommandation de traitement	Visée curative n = 8 424	Visée prophylactique n = 1 448	Ensemble n = 9 872
Recommandée	57,5	44,4	55,6
Non justifiée	33,4	18,6	31,2
Non déterminée	7,2	32,3	10,9
Acte contre indiqué	-	2,7	0,4
Sans objet *	0,1	-	0,1
Autres situations**	1,8	2,0	1,8
Ensemble	100%	100%	100%

\* le sujet n'est pas considéré comme sain :

- du fait d'une gingivite consécutive à une maladie systémique ou à une prise de médicaments,
- du fait d'une conséquence infectieuse d'un acte contre indiqué chez un patient de risque B.

\*\* pathologies ou actes opératoires non répertoriés par le référentiel de l'Afssaps.

Figure 7 - Répartition des prescriptions selon la visée (curative ou prophylactique) et la recommandation de traitement selon l'Afssaps, CNAMTS (2004)

Mais ce n'est pas qu'une problématique franco-française. En effet, une étude américaine a révélée qu'entre 2011 et 2015, 168 420 prescriptions antibioprophylactiques avaient été délivrées au cours de consultations dentaires sur un total de 91000 patients et que parmi ces prescriptions, plus de 80% étaient non justifiées (11)

Cette non justification de prescription s'explique à la fois par la méconnaissance des recommandations de l'ANSM mais aussi car la prescription permet de soulager l'angoisse du praticien (4). Bien souvent, afin de pallier à une éventuelle suite infectieuse d'un acte pratiqué ou à une situation clinique exceptionnelle, la prescription d'antibiotiques se révèle être l'arme de choix des praticiens. Leur facilité de prescription ainsi que les faibles effets secondaires qu'ils procurent favorise d'autant plus leur utilisation.

## 1.5 Les Résistances Antibiotiques

### 1.5.1 Définition

Les antibiotiques sont souvent utilisés à l'aveugle, de manière probabiliste avec des antibiotiques à large spectre. Ceci conduit à des effets secondaires et au développement de résistance bactériennes. La résistance aux antibiotiques est une réponse biologique naturelle des bactéries à une pression sélective telle que la disponibilité de nourriture, d'oxygène ou d'eau, ou encore la présence d'un antibactérien (18).

Selon l'OMS, la résistance antibiotique constitue une menace croissante pour la santé publique.

### 1.5.2 Classification

La résistance aux antibiotiques peut être classée en 3 grandes catégories : intrinsèque, mutationnelle ou acquise (18), (19)

- **Résistance intrinsèque :**

C'est une résistance inhérente à un antibiotique. Par exemple, certaines bactéries ne peuvent pas convertir le métronidazole en ses métabolites actifs et ne sont donc pas sensibles aux médicaments (19)

- **Résistance mutationnelle :**

C'est une résistance résultant d'une mutation chromosomique spontanée qui produit une population bactérienne génétiquement modifiée résistante aux médicaments (19).

- **Résistance acquise :**

C'est une acquisition à partir d'un autre micro-organisme d'un élément génétique qui code la résistance à un antibiotique par exemple. Cette acquisition se produit la plupart du temps par conjugaison (passage de matériel génétique par contact cellule-cellule via un pont sexuel) (19).

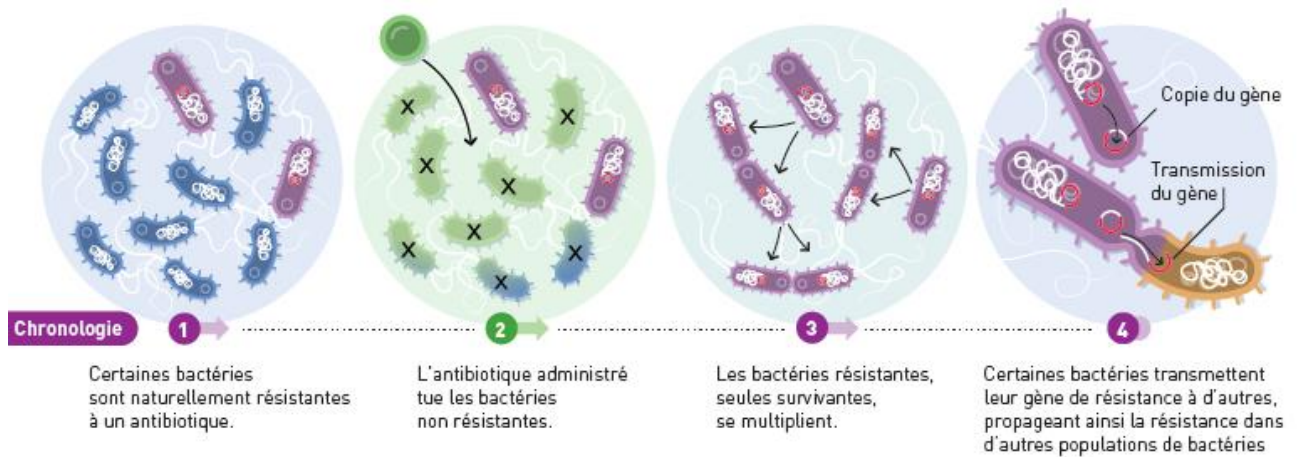


Figure 8 - Phénomènes de résistance et de transmission inter-bactérienne d'après la Fondation pour la Recherche Médicale

### 1.5.3 Mécanismes d'action

Des études ont démontré que, dans le génome des bactéries commensales humaines de la cavité orale, des gènes dits « anciens » de résistance aux antibiotiques étaient naturellement présents et qu'ils ont été conservés au cours de l'évolution (16). Il n'est pas impensable qu'une prise d'antibiotique systémique puisse activer l'expression d'un gène codant pour une résistance antibiotique.

Quelle que soit l'origine de la résistance, les bactéries utilisent la plupart du temps les mêmes stratégies pour devenir résistantes aux antibiotiques (18) :

- Elles empêchent le médicament d'atteindre sa cible (diminution de la perméabilité membranaire)
- Elles modifient la cible (altération des protéines de liaison à l'antibiotique)
- Elles inactivent l'antibiotique (production d'enzymes bactériennes inactivatrices)

#### 1.5.4 Les « super-bactéries »

Les bactéries peuvent être résistantes uniquement à un antibiotique mais on s'est aperçu qu'elles pouvaient l'être aussi à plusieurs antibiotiques différents, rendant alors leur éradication beaucoup plus difficile.

Une étude de 2011 publiée dans *The Lancet* (20), a démontré que, dans des populations de New Dehli, des entérobactéries de patients produisaient une  $\beta$ -lactamase (NDM-1) leur conférant une capacité de super-résistance en annihilant l'efficacité des thérapeutiques antibiotiques. Ils se sont rendus compte aussi que le gène d'expression de cette  $\beta$ -lactamase se transmettait entre les entérobactéries de différents groupes de personnes de différents quartiers de la ville via des réseaux d'eaux ou de denrées contaminées.

Ceci est particulièrement inquiétant car on imagine très bien que si ces super-bactéries existent en Inde, il est possible qu'elles existent dans d'autres endroits du monde. Cette possibilité n'est pas à négliger car elle pourrait mener à des impasses thérapeutiques dans le traitement d'affections nécessitant l'utilisation d'antibiotiques.

C'est le cas notamment des affections à *Clostridium difficile*, un germe potentiellement létal, dont les résistances antibiotiques ont conduit à une impasse thérapeutique. L'utilisation de transplantations fécales de donneurs sains en alternatives aux antibiotiques semblent être prometteuse d'après les derniers résultats d'études (21).

## 2 Les peptides antimicrobiens en parodontologie

### 2.1 Historique

Les premières découvertes de peptides antimicrobiens (PAMs : Peptides Anti-Microbiens) ont été faites chez les bactéries au début du XXème siècle avec la découverte des bactériocines. Par la suite, la première découverte sur une espèce pluricellulaire fut chez le papillon « *Hyalophoria Cecropia* » en 1981 (22).

Mais c'est à partir de la deuxième moitié du XXème siècle que la découverte des PAMs se précise notamment avec les travaux réalisés par Skarnes et son équipe (23) sur l'action antibactérienne des cellules sanguines ou encore avec les travaux d'Erspamer (24) sur la peau des amphibiens.

Leur présence chez la plupart des espèces du vivant a donc été démontrée (bactéries, mammifères, végétaux...).

Il semblerait qu'au cours de l'évolution, ces petits peptides aient été conservés dans le génome de toutes ces espèces (25), ceci laissant à penser que leur rôle n'est pas négligeable.

Chez les bactéries, ces peptides sont nommés bactériocines, chez les animaux (dont l'Homme) on les nomme plus couramment Peptides Antimicrobiens cationiques (cPAMs) .

Une *data base* regroupant l'ensemble des PAMs (peu importe leur origine) a été créé et totalise pas moins de 16 633 peptides au début 2021 (26).

La plupart des peptides répertoriés sont d'origine animale (humaine notamment) et synthétique.

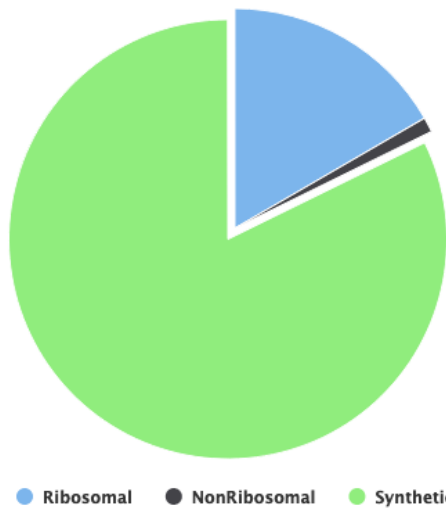


Figure 10 -Composition de la base de données selon le type de synthèse des peptides monomères d'après <https://dbaasp.org>

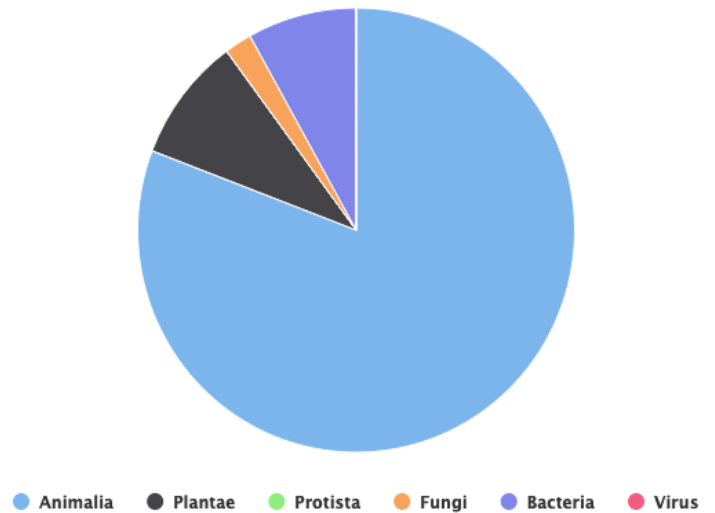


Figure 9 - Composition de la base de données selon les taxons (royaume) de l'organisme source d'après <https://dbaasp.org>

## 2.2 Définition

### 2.2.1 Les peptides naturels

Chez l'Homme, les peptides antimicrobiens sont les molécules effectrices de l'immunité innée (25) bien que ce ne soit pas leur seule fonctionnalité. Il semblerait qu'ils interviennent aussi lors de processus inflammatoires et cicatriciels à médiation immunitaire (27) (28).

Ces molécules sont pour la plupart de petite taille (12 à 50 acides aminés), chargées positivement et présentant une amphipathicité (hydrophile + hydrophobe).

Leur hydrophilie à pH physiologique est dû aux types d'acides aminés qui les composent notamment la lysine et l'arginine.

En effet, ces acides aminés sont très basiques ( $pK_{\text{lysine}} = 10,2$ ) ce qui leur confère une polarité positive leur permettant d'interagir avec les têtes polaires négatives des membranes bactériennes. Leur partie hydrophobe est déterminée par des acides aminés tels que les leucines-isoleucines, les phénylalanines ou encore les tryptophanes (22).

Les PAMs se trouvent principalement dans les cellules des polymorphonucléaires notamment dans les granules des neutrophiles bien qu'on les retrouve aussi dans les sécrétions des cellules épithéliales recouvrant la peau et les muqueuses (29) ou encore dans les sécrétions des glandes salivaires.

Ils sont exprimés sous forme de pro-peptides dans les précurseurs polymorphonucléaires de la moelle osseuse puis stockés dans les granules des neutrophiles, à partir desquels les peptides matures sont libérés par clivage protéolytique (30).

Ces peptides sont produits de manière constitutive mais peuvent être induits lors d'une infection lorsqu'une endotoxine bactérienne est détectée. Leur régulation est assurée directement par les pathogènes ce qui explique la différence de peptides en fonction de l'affection présente (31).

Ces peptides libérés vont par la suite se disperser dans les liquides extracellulaires (ex : liquide inflammatoire) ou atteindre les bactéries emprisonnées au sein du phagosome. Ils vont interagir directement avec les parois bactériennes.

### 2.2.2 Les peptides synthétiques

Les chercheurs, en étudiant précisément ces peptides naturels, leur ont décrit des avantages et des inconvénients. Nous les citerons plus loin.

Beaucoup d'essais combinant résultat *in vitro* et conception par ordinateur ont permis la mise au point de PAMs synthétiques très prometteurs en thérapeutique infectieuse ou tumorale.

### 2.3 Mécanisme d'action

Afin de comprendre plus facilement les mécanismes d'actions principaux de ces peptides antimicrobiens, il faut distinguer deux grandes catégories selon qu'ils sont chargés positivement (PAMs cationiques) ou négativement (PAMs anioniques) (5)

RMQ : Les PAMs anioniques présentent une action antibactérienne mais elle est souvent secondaire (5). De ce fait nous décrirons majoritairement les PAMs cationiques.

Les mécanismes d'actions des PAMs cationiques sont très divers. Certains vont agir par interaction avec la membrane cellulaire, d'autres pénétreront à l'intérieur de la cellule par endocytose ou grâce aux PAMs à cible membranaire. Ils interagiront ainsi avec des cibles spécifiques intracellulaires. D'ailleurs, il a été démontré qu'à l'intérieur d'une bactérie, il existait un ensemble de protéines qui étaient des cibles spécifiques d'PAMs (32).

De ce fait, ils peuvent inhiber l'action de protéase, inhiber la division cellulaire, inhiber la synthèse d'acide nucléique et ainsi la synthèse de protéines...(33)

Par exemple, l'apidaecin ou l'oncocin sont capables de cibler spécifiquement DnaK, la principale protéine intracytosolaire d'*Escherichia.coli* (34).



### 2.3.1 Interaction avec les membranes

Les PAMs cationiques chargés positivement vont être attirés électrostatiquement par les charges positives constitutives des bactéries Gram-positives (paroi cellulaire) ou Gram-négatives (membrane externe). Cela conduit à leur multiplication à la surface bactérienne. On parle alors d'adhésion et d'agglutination.

Le nombre de peptides qui vient s'accumuler à la surface de la cellule cible est très important. On suppose la présence d'un ratio d'un peptide pour une base d'ADN(35).

Leur propriété amphipathique leur permet d'interagir de manière sélective avec les protéines de surface bactérienne telles que les LPS (Lipopolysaccharides) pour les bactéries Gram-négatives, l'acide lipothéique pour les Gram-positives ou encore l'ADN directement pour les peptides capables de passer à l'intérieur de la cellule (35).

Cette interaction déstabilise l'intégralité de la cellule cible et notamment la structure membranaire la rendant plus perméable. Certains peptides sont capables de s'insérer au sein même de celle-ci et former des petits pores (36).

Cette insertion au sein des enveloppes externes des bactéries, des champignons et des virus a été définie par trois mécanismes principaux :

- **Modèle du tapis (« carpet model ») :**

Les peptides antimicrobiens vont venir se poser parallèlement à la membrane cellulaire, partie hydrophobe en contact avec les lipides membranaires (comme un tapis d'où ce nom). Ils vont avoir une action détergente et vont provoquer la formation de micelle ce qui conduira à la mort de la cellule (22). Ce mécanisme est concentration dépendant avec un seuil minimal de PAM important (33).

- **Modèle du pore en tonneau (« barrel-stave model ») :**

Les peptides antimicrobiens vont s'agréger à la surface cellulaire puis vont s'insérer à l'intérieur de la bicouche lipidique et former des pores. (22,33).

- **Modèle du pore mixte (« toroïdal pore model ») :**

Ce mécanisme est sensiblement le même que le pore en tonneau, à la différence qu'ici les lipides membranaires restent en lien avec les parties hydrophobes des peptides sur toute leur hauteur (22,33).

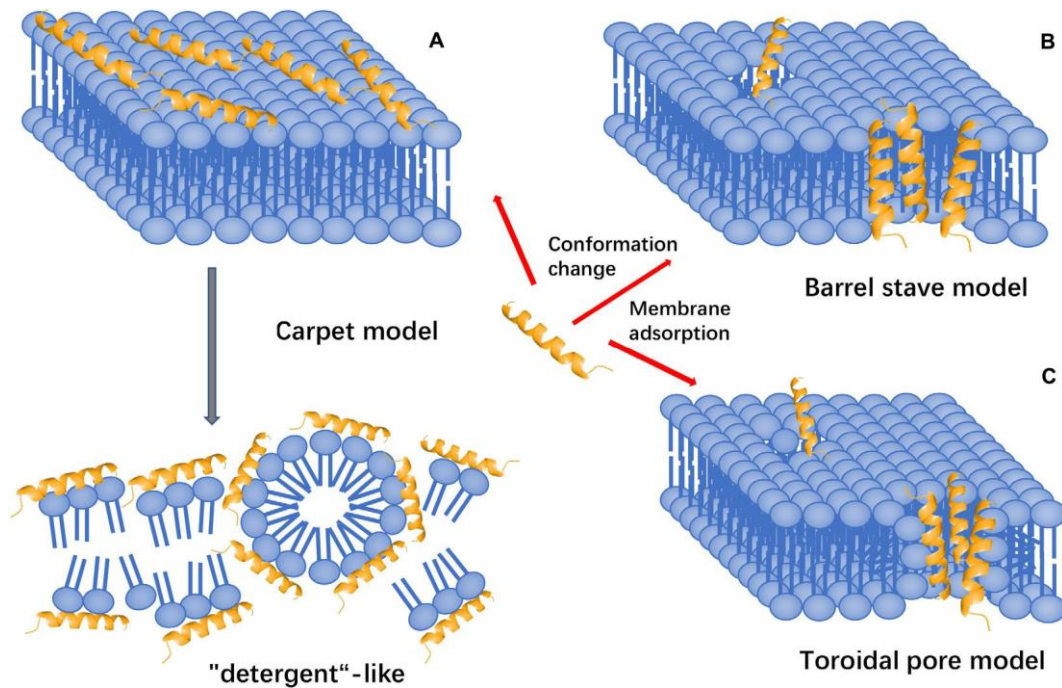


Figure 11 - Mécanismes d'action des AMPs sur les membranes cellulaires cibles d'après Huan et al. 2020

Exemple du LL-37

Afin d'illustrer cette interaction avec les membranes cellulaires, on peut s'intéresser à la cathélicidine humaine (LL-37), peptide de 37 acides aminés extrêmement décrit car possédant une activité antibactérienne, antifongique, antivirale mais aussi anti-tumorale (37).

A l'origine, LL-37 est exprimé sous forme d'un précurseur hCAP-18. Dans les neutrophiles, il est clivé par la protéinase 3 en extracellulaire et forme plusieurs fragments dont un peptide antimicrobien cationique : le LL-37 (38).

Ce peptide mature va interagir avec les membranes anioniques des bactéries Gram-positives et Gram-négatives de pathogènes parodontaux tels que *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* ou encore *Prevotella intermedia*.

LL-37 va être attiré de manière électrostatique par les composants anioniques des membranes bactériennes (LPS, acides lipotéichoïques) et va venir s'agglutiner en nombre plus ou moins important à leur surface.

En fonction de sa conformation tridimensionnelle, il va cibler ces membranes via le modèle de tapis ou de pores mixtes conduisant à la lyse cellulaire (38).

### 2.3.2 Actions intracellulaires

Comme écrit précédemment, certains peptides sont capables de s'insérer au sein d'une bactérie via la perméabilité qu'ils produisent du fait de leur interaction membranaire (endocytose) et/ou via les pores néoformés par d'autres peptides antimicrobiens afin d'agir directement sur les mécanismes internes de la cellule cible.

Ils peuvent inhiber l'action de protéase, inhiber la division cellulaire, inhiber la synthèse d'acide nucléique...(33)

#### Exemple de l'histatin-5

L'histatin 5 est un peptide de 24 acides aminés riche en histidine produit par les glandes salivaires (parotide, sous mandibulaires). Il possède un large spectre d'activité car il agit sur les bactéries Gram-positives et Gram-négatives, sur les champignons, les virus et même sur les cellules eucaryotes (notamment les cellules cancéreuses) (39)

Par exemple, leurs liaisons à des protéines membranaires de *Candida albicans* a été décrit ceci menant à la déstabilisation de la membrane et à l'extravasation d'éléments intracellulaires notamment du potassium conduisant à la mort de la cellule (40).

Ce peptide via un transporteur de potassium peut aussi s'insérer au sein de levures, se lier spécifiquement à des protéines mitochondriales comme AIM21 ou AIM26 et provoquer la libération d'espèce réactive de l'oxygène conduisant à terme à la mort de la cellule(41).

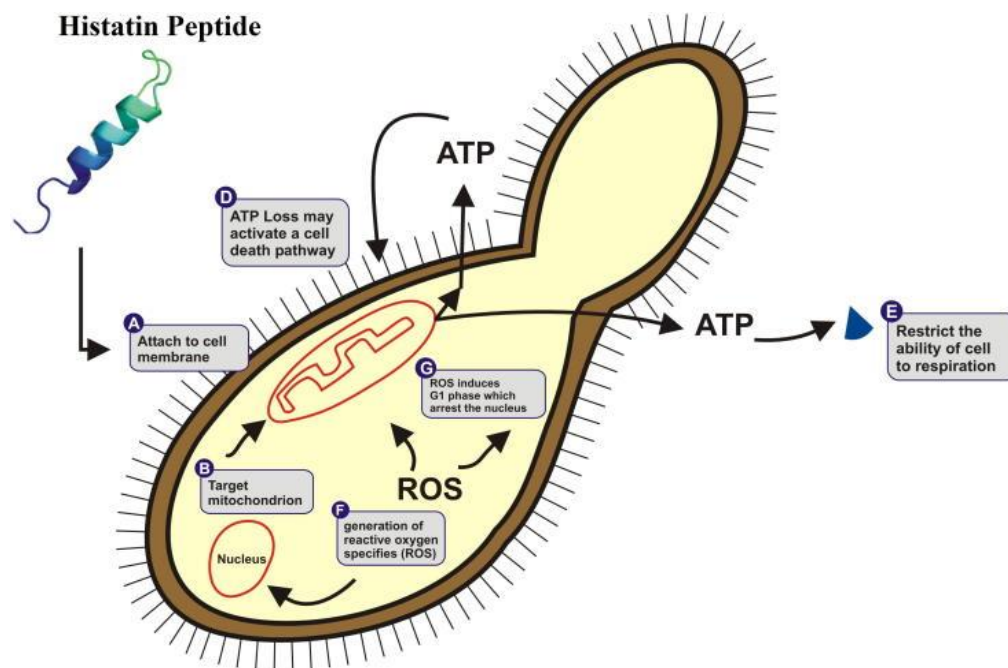


Figure 12 - Mécanisme d'action de l'histatine humaine contre candida albicans d'après Kurshid et al. 2017

L'histatine-5 est aussi très intéressante car elle agit sur *Porphyromonas gingivalis*.

En effet, *Porphyromonas gingivalis* produit des protéases dont le but est la lyse tissulaire du parodonte comme la clostridiopeptidase B.

L'histatine est capable de former des complexes non covalents avec les sites actifs de ces protéases et de ce fait inhibe leur action. (31)(40)

On note aussi que l'histatin-5 comme beaucoup d'autres PAMs est capable de se lier à des ions métalliques présents à l'intérieur de la cellule cible. Cette liaison va produire des espèces réactives de l'oxygène conduisant à la mort cellulaire (31) (40).

Note :

La spécificité d'action des PAMs pour les cellules procaryotes et non pour les cellules eucaryotes réside dans le fait que les membranes cellulaires eucaryotes sont essentiellement composées de lipides zwitterioniques (lipides dont la charge nette est neutre), conférant un caractère neutre à la surface de ces cellules (42)

De plus, le cholestérol membranaire présent en grande quantité dans les membranes eucaryotes offre une stabilité tridimensionnelle.

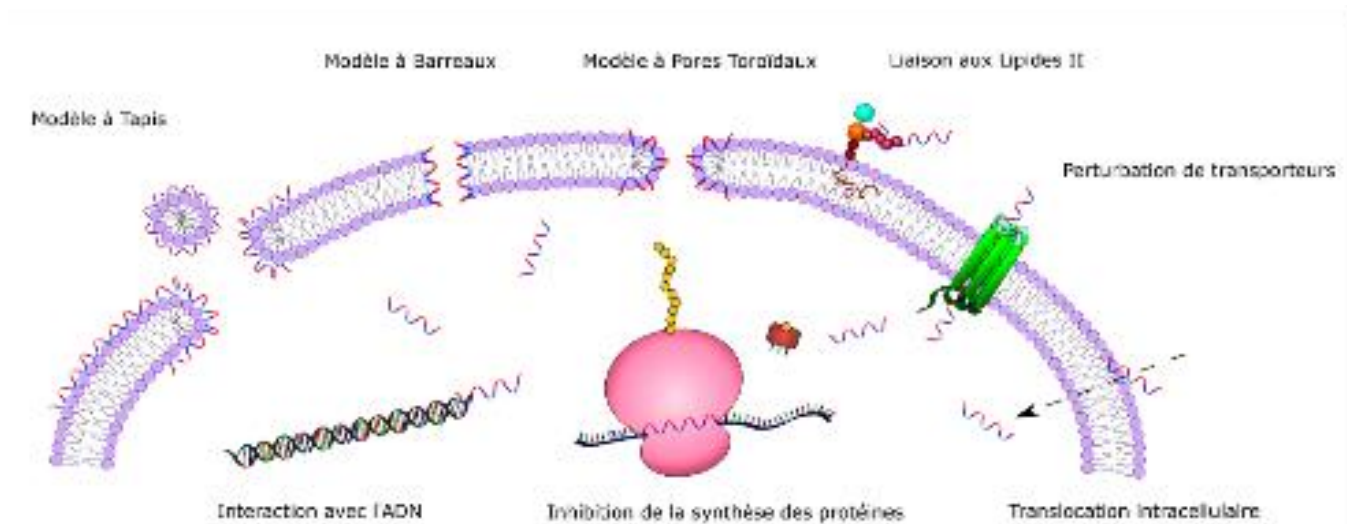


Figure 13 - Récapitulatif du mode d'action des AMPs d'après Hargraves et al. 2020

## 2.4 Classification

### 2.4.1 Classification générale

A l'origine, les PAMs étaient classés en fonction de l'espèce pour laquelle ils avaient été découverts. Cependant la succession de découvertes sur de multiples espèces a compliqué cette classification.

D'après Zasloff (43), le nombre de PAMs découverts est tel qu'il est difficile de les catégoriser si ce n'est en se référant à leur structure tridimensionnelle.

Huan et son équipe (33) ont mis au point une classification générale dans laquelle les PAMs sont catégorisés en fonction de leurs origines, de leurs activités, de leurs mécanismes d'action ou encore de leur richesse en certains acides aminés.

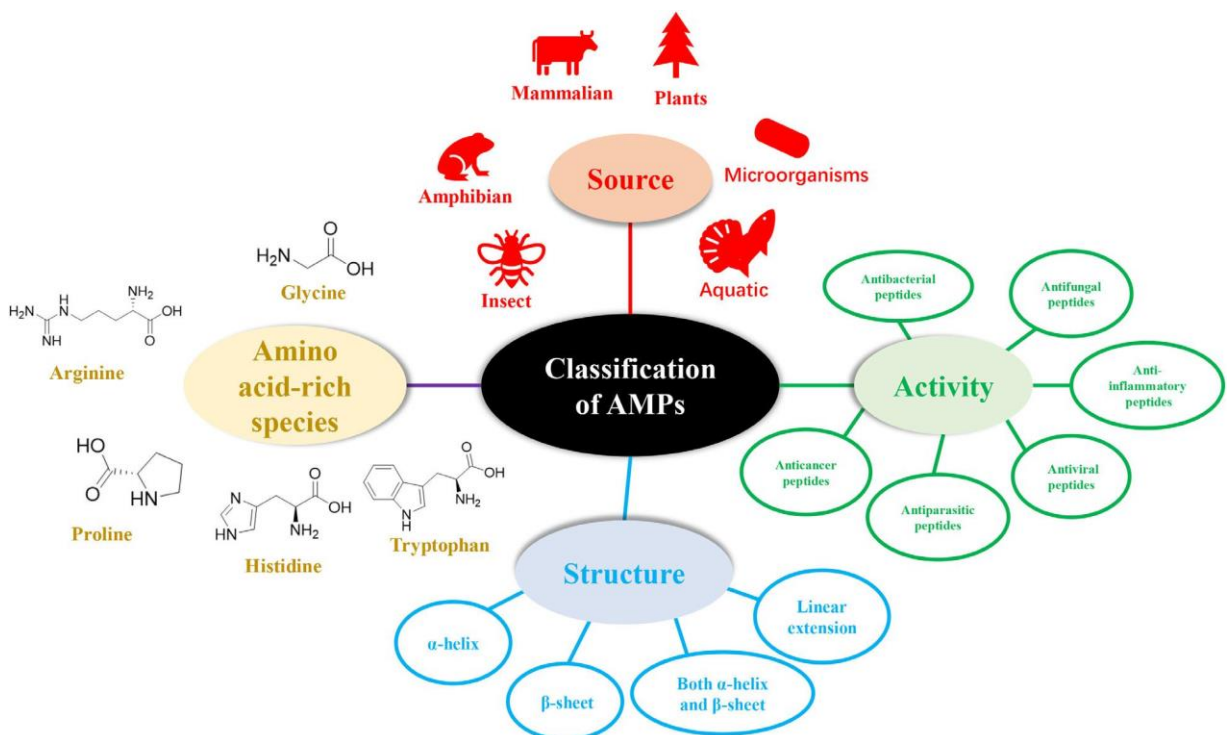


Figure 14 - Classification des AMPs d'après Huan et al. 2020

#### 2.4.2 Classification de SU Gorr et al.

Dans la cavité buccale, plus de 45 PAMs ont été mis en évidence et sont principalement retrouvés dans la salive et le fluide crévulaire (31)

L'ensemble de ces peptides contribue à la protection du parodonte et leur diversité fonctionnelle et structurelle permet d'avoir un champ d'action considérable afin de pouvoir agir contre le biofilm et la quantité bactérienne présents à la surface des tissus (31).

On pense que cette diversité fonctionnelle et structurelle est nécessaire pour protéger les épithéliums buccaux du grand nombre de micro-organismes envahisseurs et maintenir l'homéostasie orale.

S.U Gorr a proposé une classification plus fonctionnelle et plus spécifique de la sphère orale où les PAMs sont organisés en 6 classes en fonction de leurs activités antimicrobiennes propres (31).

On retrouve la famille des peptides antimicrobiens cationiques que nous avons décrits plus haut, composée entre autres de la cathélicidine humaine, de l'histatin 5. Ces peptides sont intéressants car ciblant des espèces du complexe rouge dont *Porphyromonas gingivalis*.

Le neuropeptide Y est aussi un peptide que l'on peut classer avec les PAMs puisqu'il possède une certaine activité antibactérienne et qu'il intervient dans le déclenchement de cascades de signalisation immunitaires innées (44).

Ensuite, la classification de Gorr comprend :

- Des peptides antimicrobiens actifs sur l'agglutination et l'adhésion bactérienne tels que la Mucin 7 ou la fibronectine ,
- Des peptides chélateurs pour les cations divalents tel que la Lactoferrine. D'ailleurs, ce peptide va agir de manière synergique avec l'histatin-5 dans le but de potentialiser leur action respective (41)
- Des peptides qui produiront du peroxyde d'hydrogène qui est bactéricide comme la peroxydase salivaire,
- Des peptides qui vont inhiber les protéases produites par les bactéries tels que les Cystatin A, B, C, D...
- Des peptides qui auront une activité directe sur les membranes cellulaires. Par exemple : le lysozyme C va hydrolyser les peptidoglycanes des membranes cellulaires des bactéries gram +).



## 2.5 Avantages des PAMs

Parmi les avantages intrinsèques de ces peptides, il y a leur temps d'action très rapide, leur solubilité et leur production en grande quantité (31).

Ils possèdent de nombreux autres avantages :

### 2.5.1 Faiblement soumis aux résistances

De par leur action sur les membranes cellulaires, de par leur diversité et de par le nombre important nécessaire à leur action, il est clair que ces peptides ne sont que très peu susceptibles d'induire des résistances.

De plus, les peptides antimicrobiens agissent en synergie les uns avec les autres ce qui tend à potentialiser leurs actions et ainsi diminuer les mécanismes de résistance.

### 2.5.2 Actifs sur les biofilms

Comme vu précédemment, les antibiotiques ont une véritable action contre les bactéries à l'état planctonique mais sont beaucoup moins efficaces contre les bactéries organisées en biofilm. C'est en partie pour cela que l'antibiothérapie seule en traitement des parodontopathies n'est pas efficace et qu'il est nécessaire de désorganiser le biofilm pour imaginer que l'antibiotique puisse avoir une action efficace.

Le principal avantage des peptides antimicrobiens réside dans leur capacité à pénétrer le biofilm bactérien et à agir sur les bactéries qui le composent grâce à leur action bactéricide et aux mécanismes d'action vu précédemment.

Ils peuvent aussi intervenir dans des étapes précoces de la formation de ce biofilm en minimisant par exemple l'adhésion des bactéries aux surfaces qu'elles colonisent (45).

Il a été démontré que LL-37 empêchait la formation de biofilm de *Porphyromonas aeruginosa* à des concentrations très inférieures à sa CMI (Concentration Minimale Inhibitrice).

Il a aussi été démontré son activité contre des biofilms déjà formés, vieux de 2 jours, en réduisant son épaisseur de 60% et en éliminant les micro-colonies à l'intérieur du biofilm (15)

Cette étude est intéressante quand on sait que *Porphyromonas aeruginosa* est retrouvé de manière significativement plus importante chez des patients présentant une parodontite que chez des patients parodontalement sains (46).

### 2.5.3 Immunomodulateurs

Les PAMs ont une activité immunomodulatrice en recrutant, par chimiotactisme, d'autres cellules immunitaires ce qui conduit à augmenter leur potentiel anti-infectieux.

Ils induisent ce chimiotactisme soit en interagissant avec les récepteurs des cellules immunitaires (granulocytes, monocyte) soit en induisant la production de chimiokines qui participeront au recrutement par chimiotactisme d'agents de défense sur la zone infectée (45).

Ces PAMs sont capables de lier l'immunité innée et l'immunité adaptative par le recrutement des cellules immunitaires telles que les cellules dendritiques (7).

C'est le cas notamment de LL-37 qui provoque un chimiotactisme positif avec les neutrophiles, les monocytes et les lymphocytes T CD4+ via le récepteur FPRL1 (45)

Autre exemple, les  $\beta$ -défensines vont se lier au récepteur de chimiokine CCR6 exprimé sur les lymphocytes T et les cellules dendritiques, ce qui induira des cascades de signalisation intracellulaires promouvant leur activité (28).

#### 2.5.4 Action anti-inflammatoire

Les PAMs possèdent une activité anti-inflammatoire en agissant sur la production de cytokines pro inflammatoires. C'est le cas notamment de LL-37 qui est capable d'induire une cascade de signalisation conduisant à la production de cytokines (IL-8) via la voie des MAP kinases (45).

De plus, ils sont capables d'induire la prolifération cellulaire et de promouvoir l'angiogenèse (47).

#### 2.5.5 Action anti-tumorale

Durant les dernières décennies, un regain d'intérêt vis à vis des thérapies immunomodulatrices en oncologie s'est fait ressentir grâce notamment aux succès que connaissent les immunothérapies.

Les cellules cancéreuses présentent des modifications de structure rendant leurs membranes externes plus anioniques. Cette modification va permettre aux AMPs via les mécanismes décrits plus haut de pouvoir agir sur ces cellules et ainsi de diminuer leur prolifération.

Le pouvoir immunomodulateur des PAMs en a fait tout naturellement des candidats potentiels pour le développement de thérapeutiques anticancéreuses.

Prenons l'exemple des défensines, peptides cationiques, efficaces pour réprimer la motilité des cellules cancéreuses. C'est le cas notamment d'hBD-3 qui est capable de bloquer l'induction par VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) de la dissémination des cellules cancéreuses ce qui en fait un potentiel agent anti métastatique.

Parmi les intérêts supplémentaires de ces défensines, on retrouve le fait qu'elles sont très spécifiques des cellules tumorales et ne démontrent aucune toxicité vis à vis des cellules « normales ».

Elles sont capables de potentialiser l'effet de certaines molécules utilisées en chimiothérapie permettant de combattre des cellules cancéreuses multi-résistantes (par exemple potentialisation de la doxorubicin). Il en est de même pour les traitements d'immunothérapie (28).

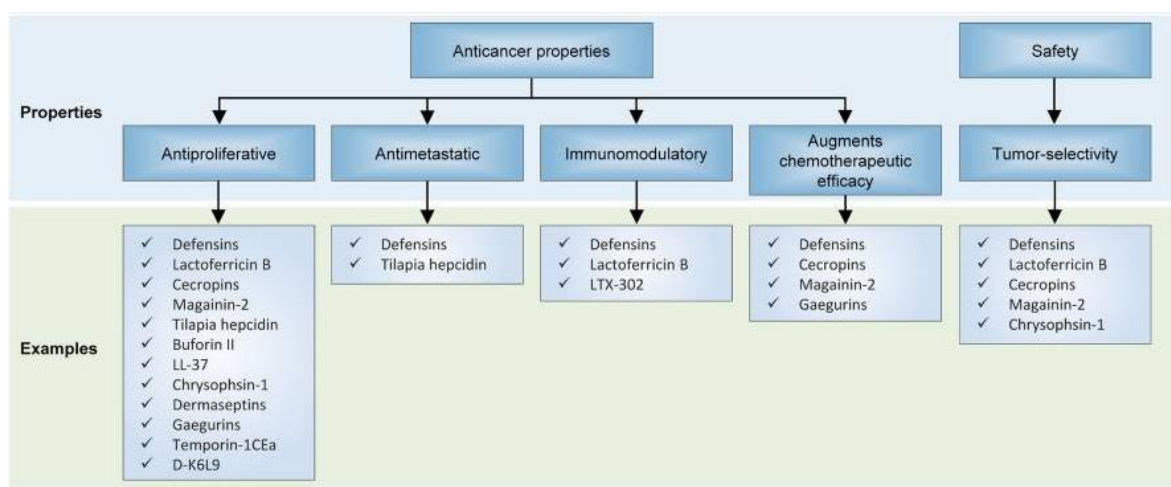


Figure 15 - Les différentes propriétés anticancéreuse des AMPs d'après Roudi et al. 2017

### 2.5.6 Actifs sur les « super-bactéries »

Nous avons précédemment parlé de bactéries qui acquéraient une activité enzymatique (production de  $\beta$ -lactamase (NDM-1)) les rendant super résistantes aux thérapies antibiotiques.

Une équipe chinoise a démontré en 2019 qu'un petit peptide de 21 acides aminés, la thanatine, était capable d'impacter négativement la survie bactérienne et d'agir sur l'activité enzymatique du NDM-1. En effet, ils ont observé que la thanatine était capable par un phénomène de compétition de remplacer des cations divalents de la membrane externe bactérienne et ainsi d'induire la mort cellulaire.

Elle est capable d'agir comme un adjuvant antibiotique en restaurant la sensibilité des bactéries productrices d'NDM-1 aux antibiotiques efficaces par une modification du site actif de la  $\beta$ -lactamase (48).

### 2.5.7 La chiralité contre les résistances

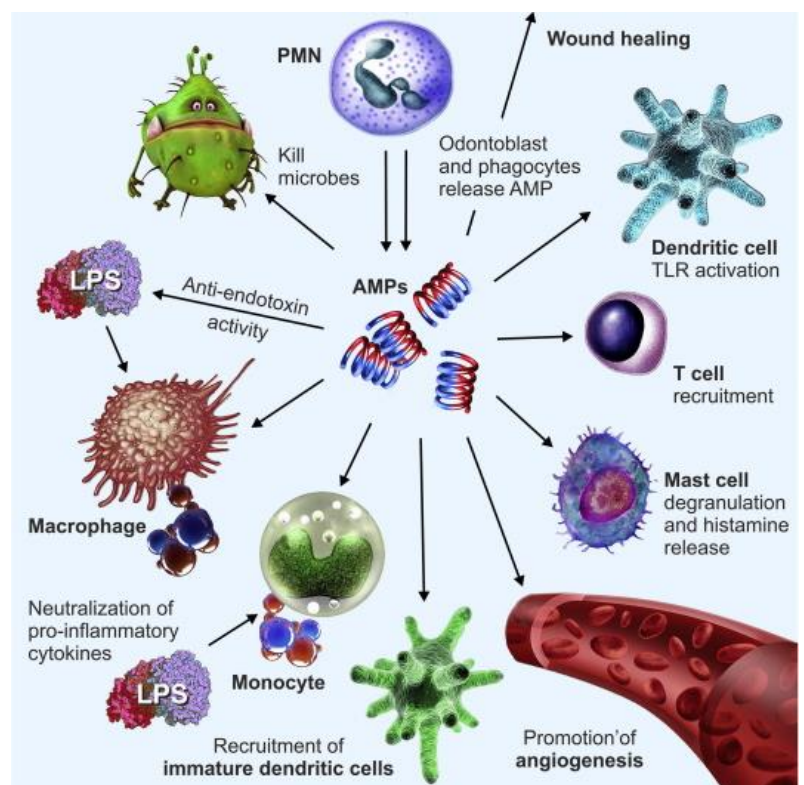
Les bactéries ont aussi la possibilité de modifier leur structure membranaire afin de résister à l'action bactéricide des PAMs.

Gorr et son équipe ont démontré que la structure chirale peptidique était un facteur primordial de leur interaction avec la membrane bactérienne.

En effet, il ont constaté qu'un mutant d'*Enterococcus faecalis* était plus sensible à L-GL13K que les bactéries sauvages mais que les deux étaient efficacement éliminés par son énantiomère, D-GL13K (32).

Ces PAMs possèdent de nombreux atouts (figure 14) nous laissant penser qu'ils pourraient devenir une thérapeutique de choix dans le traitement parodontal. Cependant, ils possèdent aussi certains inconvénients qui limitent leur développement.

Figure 16 - Résumé des avantages généraux des AMPs d'après Mai et al. 2017



## 2.6 Désavantages des PAMs

### 2.6.1 La résistance aux PAMs

Comme vu précédemment, les bactéries sont capables de mettre en œuvre des mécanismes de défense leur permettant de se protéger vis à vis de possibles agresseurs et ainsi permettre leur survie et leur développement.

Ces résistances sont soit innées, soit acquises grâce à la communication inter bactérienne.

Mais les bactéries sont-elles résistantes vis à vis des peptides antimicrobiens ?

Le caractère évolutif des résistances bactériennes nous laisse à penser que oui.

En effet, tout comme pour les mécanismes de résistance aux antibiotiques, les bactéries peuvent devenir résistantes aux peptides antimicrobiens et cela de deux manières possibles (15).

- Elles peuvent être résistantes aux peptides antimicrobiens de manière constitutive, c'est à dire qu'elles possèdent des caractéristiques inhérentes qui les rendent résistantes, sans forcément être ou avoir été en contact avec l'un d'entre eux (49).
- A l'inverse, elles peuvent avoir été en contact avec un ou plusieurs peptides et ainsi avoir développé des mécanismes de résistance pour pouvoir le ou les combattre. On parle alors de résistance induite (adaptative) (49)

## 2.6.1.1 Mécanismes de résistance contre les PAMs

### 2.6.1.1.1 Sécrétion de protéases

Les PAMs planctoniques sont très sensibles aux protéases que libèrent les bactéries ce qui limite considérablement leurs actions (50).

Par exemple, *Porphyromonas gingivalis* est capable de sécréter des protéases dont les gingipaïnes (32). Ces gingipaïnes sont des facteurs de virulence produits par *Porphyromonas gingivalis* et sont très efficaces contre les peptides antimicrobiens, notamment LL-37. En effet, il a été démontré *in vitro* et *ex-vivo* dans du sérum humain que l'Arg-gingipaïne (clivée après l'arginine) était capable de d'inhiber et de dégrader LL-37.

Cependant, nous avons démontré plus haut que LL-37 était efficace contre *Porphyromonas gingivalis*. Ceci est dû à des facteurs de protection salivaire. Ces derniers vont limiter la mobilité de LL-37 dans le biofilm salivaire et ainsi le protéger lui permettant de générer son activité bactéricide (49,51).

### 2.6.1.1.2 Activation de pompes à efflux

Bengoecha et al (52), ont démontré qu'une bactérie, *Yersinia enterocolitica*, présentait une résistance à certains PAMs grâce à un système d'efflux membranaire. En effet, elle va pouvoir éliminer des peptides antimicrobiens présents en intracellulaire via des pompes à efflux température dépendant (37°C).

Ces pompes à efflux sont formées par les protéines Ros A et Ros B. Ros A présente des similitudes avec des protéines impliquées dans les résistances aux médicaments tel que la protéine de résistance à la fosmydomycine (Fsr) de *Escherichia coli* et Ros B présente des similitudes avec des systèmes d'efflux potassique tel que KefC d'*Escherichia coli*.

Il semblerait que Ros A utilise la force proton-motrice pour expulser les PAMs cationique hors de la cellule alors que Ros B utilise une fonction antiport potassium. De plus leurs actions semblent complémentaires.

La régulation positive des gènes codants pour les protéines RosA et RosB est directement liée à la présentation du peptide à la bactérie (49) alors que leur régulation négative est, elle, liée à une acidification du pH intracellulaire.

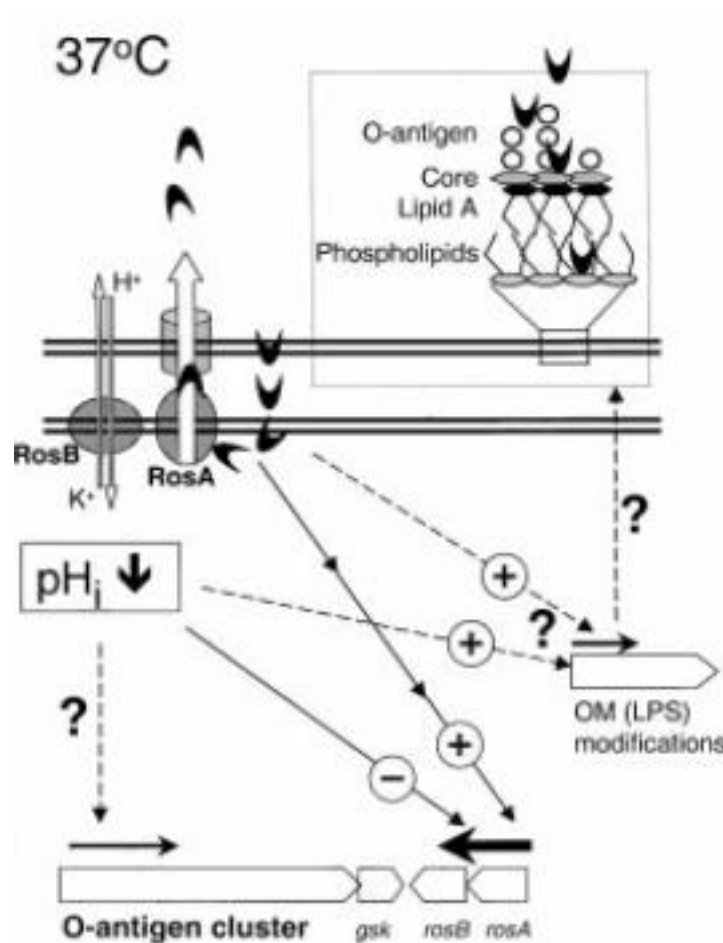


Figure 17 - Mécanisme d'action des pompes à efflux Ros A et Ros B ainsi que la régulation positive (+) ou négative (-) de leur expression, d'après Bengoechea et al, 2000.



### 2.6.1.1.3 Modification des structures membranaires

Les PAMs cationiques interagissent avec les membranes bactériennes majoritairement anioniques afin de promouvoir leur action bactéricide. Les bactéries mettent en œuvre des modifications afin d’empêcher ces interactions et donc devenir résistantes. En effet, grâce à des acylations, des substitutions d’acides aminés de lipides membranaires, elles modifient soit leur conformation soit leur charge empêchant ainsi la liaison des peptides (15)(49).

Elles sont aussi capables de produire des protéines anioniques se fixant aux peptides, les saturant, empêchant ainsi la liaison à la membrane bactérienne (32).

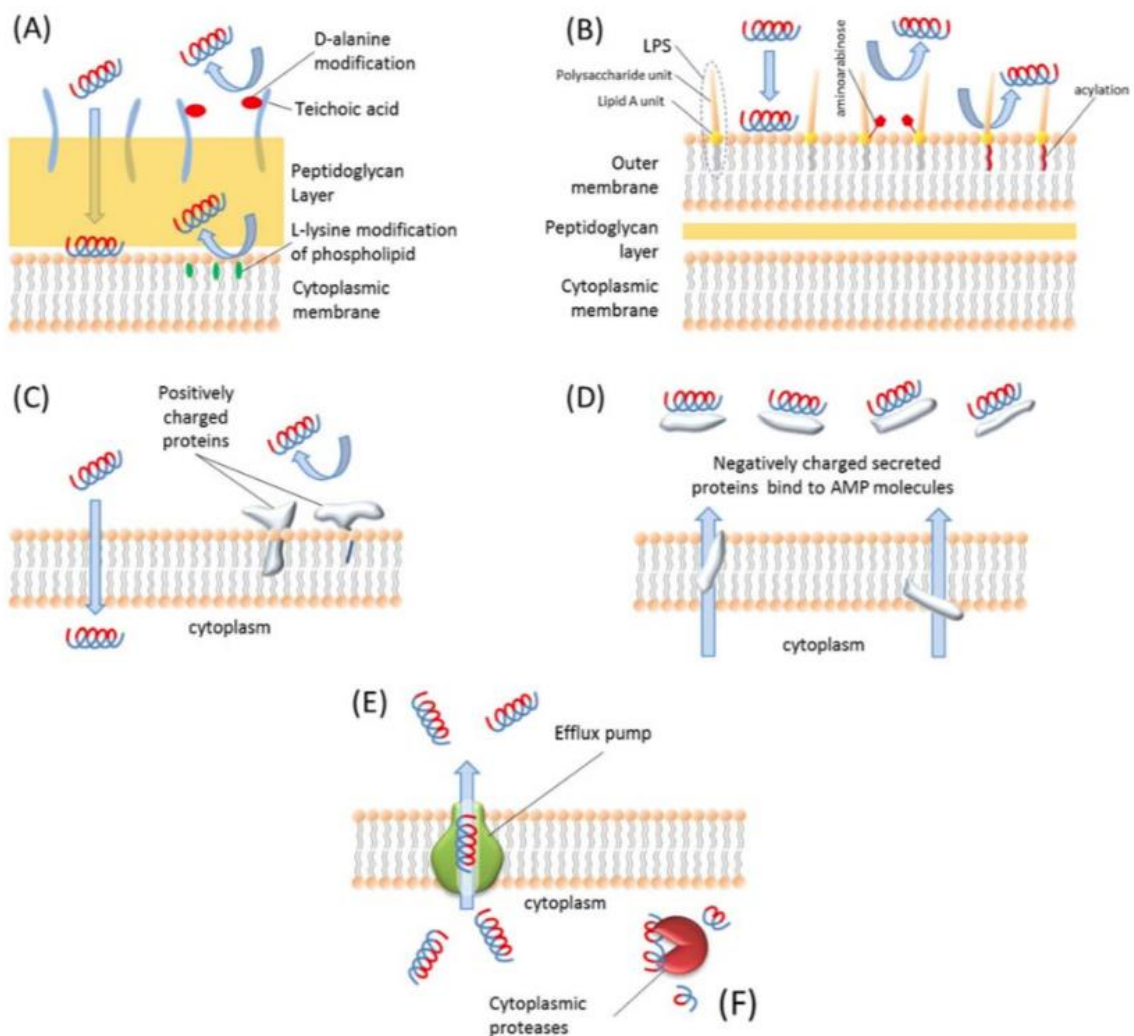


Figure 16 – Principaux mécanismes d’action de résistance vis à vis des AMPs d’après Bahar et Ren, 2013

#### 2.6.1.1.4 Interaction avec les cellules eucaryotes

Les PAMs vont venir se fixer en grande quantité sur les cellules chargées positivement jusqu'à ce que l'on assiste à une quasi saturation des sites spécifiques de la cellule cible. De ce fait, on comprend qu'une concentration minimale de peptide soit nécessaire et que toute compétition avec un autre composé peut réduire leur potentiel d'action.

Lorsque nous disions précédemment que les cellules eucaryotes n'étaient pas ciblées par les peptides antimicrobiens du fait de leur charge de surface neutre, ceci n'est pas tout à fait vrai car il existe de nombreux glycoconjugués anioniques liés à des lipides et protéines de leur membrane externe. Ces charges anioniques même en large infériorité vis à vis des charges cationiques constitutives des membranes bactériennes, peuvent diminuer la concentration en PAMs à la surface bactérienne.

Ceci tend à diminuer leur capacité à saturer les sites de liaison avec la bactérie ciblée et ainsi diminuer leur potentiel antimicrobien (35).

#### 2.6.2 Toxicité et stabilité in vivo

Nombre d'étude relate d'une cytotoxicité potentielle des PAMs en injection intraveineuse mais aucune étude ne vise à le démontrer réellement.

Les peptides antimicrobiens sont par définition de petite taille. Ceci est un avantage mais c'est aussi un inconvénient car ils ont une demi-vie très courte liée à une élimination très rapide par les reins (45,53)

Des conditions de pH bas ainsi qu'une force ionique sont aussi des conditions indispensables à leur action(54).

Il apparaît que beaucoup de peptides présentant une activité bactéricide *in vitro* se retrouvent inactif dans des sérums physiologiques.

Ils auraient plutôt une action associée, d'immunomodulation, plutôt qu'une action bactéricide à proprement dite.

Enfin, tous les PAMs ne sont pas bénéfiques pour l'hôte, certains ont une action pro-inflammatoire et sont exprimés à la hausse dans certaines pathologies.

### 2.6.3 Coût

La recherche et la production de peptides antimicrobiens est très chère. Il a été évalué que le coût de production d'un peptide antimicrobien était entre 5 et 20 fois plus élevé que celui d'un antibiotique classique (45).

En effet, la recherche et la synthèse de ces peptides nécessite un plateau technique conséquent et l'utilisation de méthodes d'ingénierie novatrices et très onéreuses.

Enfin, très peu de laboratoires sont capables actuellement de produire des peptides antimicrobiens à l'échelle commerciale.

Mais le développement des résistances aux antibiotiques et des bactéries super résistantes a poussé les industries pharmaceutiques à miser sur des thérapeutiques alternatives novatrices capables de s'affranchir de ces problématiques.

Avec tous les avantages des peptides antimicrobiens, ils se présentent comme très prometteurs pour une utilisation thérapeutique notamment en parodontologie.

## 3 Utilisation des PAMs en recherche clinique et comme thérapeutique

Actuellement, de nombreux peptides sont étudiés et synthétisés dans le but d'obtenir des thérapies innovantes permettant de répondre aux problématiques actuelles.

Certains projets n'en sont qu'au stade expérimental *in vitro* alors que d'autres sont utilisés dans des essais cliniques.

### 3.1 Utilisation des PAMs hors parodontologie

#### 3.1.1 Recherche clinique

##### 3.1.1.1 Utilisation de PAM en cancérologie

###### 3.1.1.1.1 Effet anti-tumoral du peptide CAMEL

CAMEL est un peptide antimicrobien hybride possédant une activité anticancéreuse.

Ce peptide n'affecte pas les membranes cellulaires mais s'internalise dans la cellule cible, plus précisément dans les mitochondries, diminuant ainsi le potentiel mitochondrial (production d'ATP) ce qui conduit à la lyse cellulaire par nécrose.

Smolarczyk et al. ont démontré lors d'une étude sur des souris atteintes de mélanome, que lorsqu'on injectait ce peptide directement dans les tumeurs, le développement des cellules tumorales en était limité. Cette injection couplée à l'ADN plasmidique de l'interleukine 2, contrait le risque de rechute. Cette combinaison a réduit de manière significative la progression tumorale allant jusqu'à permettre la régression complète des tumeurs chez la souris (55).

D'autre part, CAMEL semble être un candidat potentiel intéressant dans les thérapies géniques en étant utilisé comme vecteur antigénique. En effet, grâce à son pouvoir d'internalisation, il pourrait en étant couplé à des facteurs de régulation tels que p53, pénétrer les cellules cancéreuses et induire leur apoptose (56).

#### 3.1.1.1.2 LL-37 : effets tumorigènes et anticancéreux

LL-37 est un peptide antimicrobien actif contre les biofilms bactériens, les virus, les champignons, etc..., mais il possède aussi un pouvoir immunomodulateur l'impliquant dans les phénomènes inflammatoires, cicatriciels, angiogéniques et possiblement carcinogéniques (57).

Son action est fonction de sa liaison aux différents ligands membranaires des cellules cancéreuses et des cascades de signalisation qui en découlent (58). Son expression peut être augmentée dans certains tissus et diminuée dans d'autres. Ses interactions et les voies de signalisation induites sont elles aussi variables en fonction de la localisation.

On en déduit donc que son activité est dépendante de sa localisation tissulaire (57)(58).

##### Activité pro-tumorigène :

Dans certains cancers comme le cancer de l'ovaire ou le cancer du poumon, LL-37 est exprimé à la hausse. Il favorise la prolifération tumorale et métastatique par le recrutement de cellules souches mésenchymateuses via l'activation de voies médiées par FPR2 ou IGF-1 (59).

Il interagit aussi avec les cellules immunitaires comme les TAM (Tumor Associated Macrophages) en induisant leur différenciation en M1. Ces macrophages M1 produisent en grande quantité des cytokines pro-inflammatoires telles qu'IL-12, IL-23 mais surtout le TNF $\alpha$  (60). Ce dernier est à l'origine d'inflammations exacerbées dans les tissus, conduisant à une destruction tissulaire et tumorale.

Cependant cet effet n'est pas toujours bénéfique car il permet aux cellules myéloïdes de pouvoir pénétrer les tissus, de produire d'autres cytokines qui favoriseront l'angiogenèse, le recrutement de cellules mésenchymateuses, promouvant ainsi la prolifération tumorale (61).

LL-37 est capable d'augmenter la prolifération cellulaire et métastatique via l'activation du récepteur IGF-1R (57).

#### Activité anticancéreuse :

Pour d'autres cancers comme le cancer du côlon, le cancer de l'estomac ou encore le carcinome épidermoïde buccal, l'expression de LL-37 induit une activité anti-tumorale.

Cette action est liée au pouvoir immunomodulateur de LL-37 et à son intervention dans les mécanismes apoptotiques. Dans le cancer du côlon par exemple, il active la voie de signalisation GPCR-p53-Bax / Bak / Bcl-2 qui conduit à une apoptose des cellules tumorales (59)

Aussi, LL-37 est capable de moduler les réponses immunitaires en activant la signalisation médiée par l'interféron gamma (IFN-  $\gamma$ ), une cytokine associée à des mécanismes antiprolifératifs, anti-apoptotique et anti-tumoraux (62), des cellules NK (Natural Killer) sur le site tumoral (59).

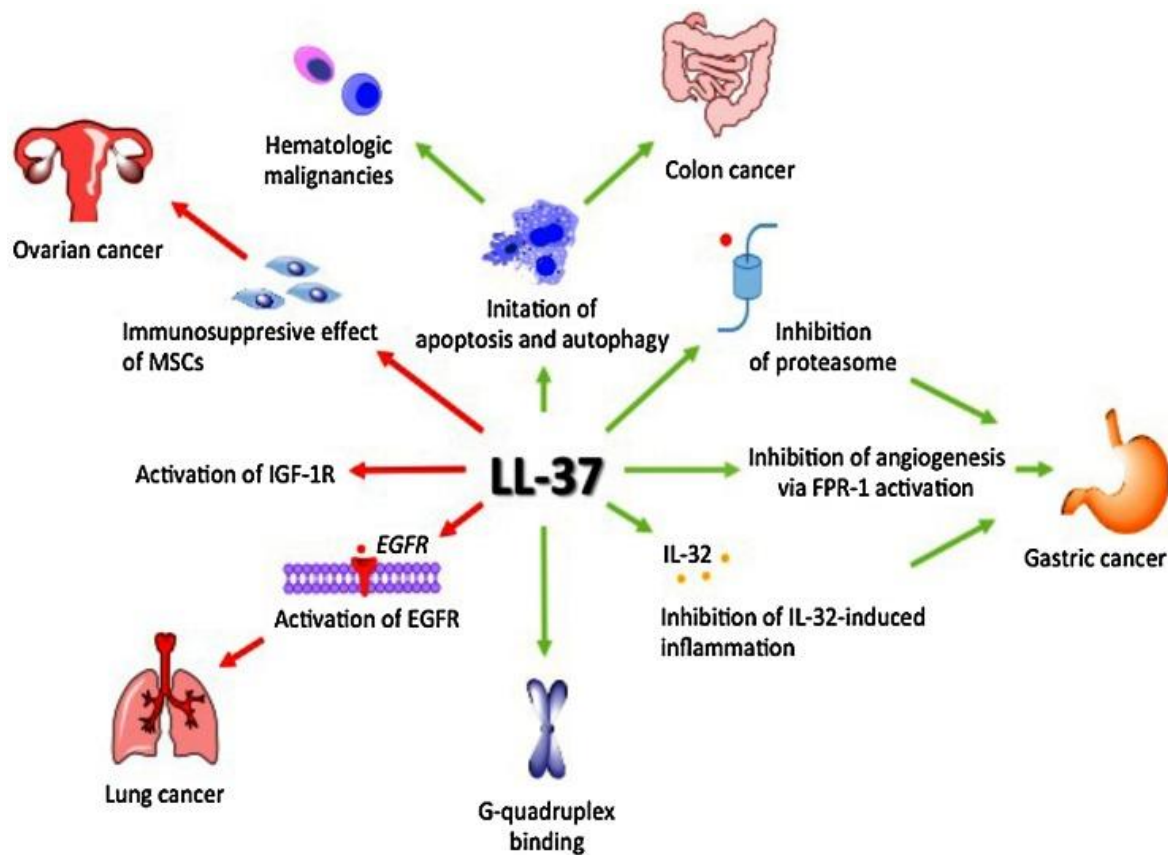


Figure 18 - Exemples d'actions pro-tumorigènes (rouge) et anticancéreuses (vert) d'après Piktel et al, 2016

Actuellement, plusieurs études cliniques faisant intervenir LL-37 de manière directe ou indirecte sont recensées sur Clinical Trials (15 études répertoriées en mars 2021).

Parmi elles, une étude américaine évalue l'évolution de mélanomes cutanés suite à des injections intra-tumorales de LL-37. Le but de cette procédure est d'induire une immunostimulation permettant de diminuer de manière significative le développement des tumeurs voire d'induire leur régression (63). Les résultats n'ont pas encore été publiés.

Aussi, plusieurs études évaluent l'effet de la vitamine D sur la production de LL-37 (64)(65). En effet, il a été démontré *ex vivo* que la production de LL-37 par les cellules polynucléées du sang était régulée de manière dose-dépendante par la vitamine D (66). L'induction de LL-37 par la vitamine D dans les macrophages associés aux tumeurs (TAM) démontre son implication dans le processus anticancéreux (58).

### 3.1.1.2 Traitement de la Shigellose

La Shigellose est une maladie inflammatoire intestinale d'origine bactérienne créant entre autres dysenterie, maux de ventre, vomissement, fièvre conduisant à une déshydratation très importante et une altération de l'état général.

Les bactéries causales font parties de la famille des *Shigella*. Elles colonisent les cellules épithéliales intestinales puis l'ensemble de la muqueuse colorectale. Cette invasion crée une inflammation très importante et une destruction tissulaire très rapide.

La Shigellose ne peut être uniquement traitée par une réhydratation mais nécessite une prise d'antibiotique. Or les bactéries de la famille des *Shigella* sont multi-résistantes aux antibiotiques utilisés en première intention et nécessitent des antibiotique dit de 3<sup>ème</sup> génération beaucoup plus coûteux (67).

L'équipe de R. Raquib a démontré que chez des patients atteints de Shigellose, certains peptides antimicrobiens étaient régulés à la baisse dans les cellules épithéliales rectales et intestinales, notamment la cathélicidine humaine (LL-37) et la  $\beta$ -defensine 1.

Une première étude sur des lapins atteints de Shigellose a démontré que ceux-ci présentaient aussi une régulation à la baisse d'une cathélicidine CAP-18 dans leurs intestins et que l'administration de butyrate de sodium restaurant son expression a ainsi permis aux lapins de guérir de cette pathologie (68).

Par la suite, ils ont réalisé une seconde étude, cette fois ci sur des patients humains atteints de Shigellose afin d'évaluer l'utilisation de butyrate de sodium en complément éventuel des thérapeutiques antibiotiques actuelles.

Cette étude fut interventionnelle, randomisée en double aveugle avec deux groupes parallèles (placebo/contrôle).

Ils ont ainsi comparé un groupe placebo auquel était administré *via* un lavement intestinal du sérum physiologique à un groupe contrôle auquel on administrait du butyrate de sodium *via* un lavement intestinal également.



L'objectif de cette étude était d'évaluer l'amélioration ou non des signes cliniques et histologiques mais aussi de mesurer les concentrations de peptides antimicrobiens (LL-37, HBD-1) et de cytokines pro-inflammatoires dans les selles en vue de poser une éventuelle corrélation entre les deux.

Ils ont observé que le traitement au butyrate de sodium entraînait une diminution des cytokines pro-inflammatoires, une augmentation de l'expression des peptides antimicrobiens menant à une amélioration de l'histopathologie rectale et une diminution de l'inflammation (69)

### 3.1.1.3 C16G2 : thérapeutique de précision contre *Streptococcus mutans*

*Streptococcus mutans* est considéré comme l'espèce bactérienne principale à l'origine des pathologies carieuses.

C16G2 est un peptide antimicrobien spécifique de *Streptococcus mutans* dérivé d'un autre peptide antimicrobien avec un large spectre d'action : novispine G10 (70).

Plusieurs études précliniques puis de phase 1 (vs placebo) ont permis d'établir les nombreux avantages de C16G2 à savoir :

- une faible cytotoxicité contre les cellules eucaryotes,
- une bonne solubilité dans les solutions aqueuses,
- des phénomènes de résistance très limités dans le temps de la part de ses cibles
- une spécificité d'action contre *Streptococcus mutans* au sein d'un biofilm, dont la plaque dentaire, entraînant la lyse des souches de *Streptococcus mutans* et qui de manière indirecte provoque la déstabilisation de toutes les espèces étroitement liées à ces bactéries.

Fort de ces résultats, plusieurs études de phase II ont été réalisées en utilisant C16G2 sous forme de vernis (71) ou de gel (72) et en évaluant leur effet sur la maladie carieuse en comparaison avec des groupes recevant un placebo.

Les résultats n'ont pas encore été publiés mais nul doute que si une efficacité couplée à l'absence de toxicité est démontrée, ils seront à prendre en compte dans le traitement de la maladie carieuse notamment chez des populations de patients polycariés.

### 3.1.2 Thérapies actuelles

La majorité des PAMs potentiellement utilisables en thérapeutique sont en cours d'essais cliniques. Les PAMs sont étudiés comme traitements de pathologies très variées. Les PAMs peuvent être administré par voie intraveineuse, par voie topique sous forme de crèmes mais aussi sous forme de bain de bouche (PAC 113) ou de gouttes pour les oreilles (OP-145) Koo, H. B. et Seo, J. ont, en 2019, regroupé dans un tableau l'ensemble des PAMs présents sur Clinical Trial qu'ils soient en phase I, phase II ou phase III.

On retrouve par exemple un essai de phase III dans lequel des patients reçoivent une administration topique de D2A21 pour traiter des infections survenues suite à des brûlures non cicatrisées.

Autre exemple, un essai de phase II dans lequel des patients atteints d'insuffisance respiratoire chronique reçoivent des injections en intraveineuse de Ghrelin.

Actuellement, un seul a reçu une autorisation de mise sur le marché par la FDA (Food and Drug Administration) : la Daptomycine.

C'est un PAM de la famille des polymyxines utilisé dans le traitement d'infections complexes de la peau par des bactéries Gram-positives (54) mais aussi dans le traitement d'endocardite du cœur droit à *Staphylococcus aureus* (73).

Elle est commercialisée sous forme de poudre pour solutions injectables intraveineuses (ex : Cubicin®, Daptomycine Accord®..). Ses principaux avantages sont ceux des PAMs cationiques à savoir un pouvoir antibactérien en se liant aux membranes, pouvoir immunomodulateur, actif sur les biofilms, faible acquisition de résistance par les bactéries.

De plus, elle présente une demi vie relativement longue et un spectre d'activité large sur les bactéries Gram-positives (73) qui présentent une résistance innée.

Elle est surtout utilisée en seconde intention lorsque les thérapeutiques antibiotiques ont échoué.

Cependant, son utilisation en première intention se justifie également dans certains cas.

Par exemple, la comparaison d'efficacité de la daptomycine versus la vancomycine sur des bactériémies à *Staphylococcus aureus* résistante à la méthicilline, a donné des résultats significativement supérieurs à l'usage de la daptomycine et ce quelle que soit la CMI de la vancomycine (74).

La vancomycine étant jusque-là considéré comme le *Gold Standard* dans le traitement de ces affections.

## 3.2 Utilisation des peptides antimicrobiens en parodontologie

### 3.2.1 Biomarqueurs

Actuellement, le diagnostic des maladies parodontales passe par un questionnaire médical précis et ciblé sur les facteurs de risques parodontaux, un bilan de sondage à l'aide d'une sonde parodontale, une analyse précise des radiologies du patient (status parodontal, orthopantomogramme) et éventuellement des tests génétiques et bactériens.

Le bilan de sondage et l'analyse des radiologies nous donnent une indication sur les dommages causés par la maladie parodontale sans affirmer qu'il s'agisse d'un processus actif ou passif. C'est le cumul des informations recueillies rapportées à la classification des maladies parodontales qui nous permet d'établir un diagnostic.

La surface gingivale est en contact permanent avec environ 700 espèces bactériennes différentes. Chez une personne parodontalement saine, une homéostasie bactéries/hôte est présente.

Dans ces conditions, l'attache épithélio-conjonctive est intacte, il n'y a pas de création de poche parodontale et le patient ne présente pas de pathologie parodontale.

La salive et le fluide crévicaire assurent en partie cet équilibre en ayant une action mécanique de « lavage de surface » mais aussi une action chimique grâce à des molécules effectrices de l'immunité dont les PAMs font partie (5).

Le fluide crévicaire est un exsudat physiologique, provenant du plexus sanguin gingival. Il s'écoule dans le sulcus gingival pour finir dans la salive. Lors d'un processus inflammatoire, l'extravasation d'éléments pro-inflammatoires (TNF-alpha, interleukine 2..) augmente et ils s'accumulent dans le fluide. Les cellules de l'immunité innée interviennent et relarguent elles aussi des molécules pro-inflammatoires. C'est pourquoi on retrouve dans le fluide crévicaire des concentrations de PAMs plus importantes. Comme décrit plus haut, il a été démontré que l'expression de ces PAMs est directement régulée par la présence ou non de différents parodontopathogènes à la surface du parodonte (31).

Au cours de son passage à travers la gencive, il emprisonne aussi certains composés qu'il rencontre notamment des marqueurs spécifiques du remodelage osseux alvéolaire. La métalloprotéinase matricielle 8 (MMP-8) est retrouvée de manière plus importante dans le fluide crévicaire de patients présentant une maladie parodontale (75).

L'étude de la composition du fluide crévicaire et plus largement de la salive par des prélèvements permettrait d'identifier la présence de ces biomarqueurs, de doser leurs concentrations et ainsi de diagnostiquer plus précisément les parodontopathies et leur caractère évolutif.

Ces biomarqueurs parodontaux permettrait aussi de réaliser des dépistages massifs et ainsi prévenir l'apparition et/ou l'évolution des maladies parodontales.

### 3.2.2 Recherche clinique

Il y a à ce jour de nombreuses études utilisant des peptides antimicrobiens potentiellement efficaces dans le traitement des maladies parodontales.

En voici quelques exemples :

#### 3.2.2.1 Utilisation du LL-37 en parodontologie

Le LL-37 est actuellement utilisé dans 4 essais clinique lui portant un intérêt en parodontologie.

Title	Status	Study Results	Conditions	Interventions
<a href="#">The Study Will Consist of Taking Some Samples of Crevicular Fluid (the Fluid Found in the Space Between the Gums and the Roots of the Teeth) to Assess a Particular Protein (LL-37) That Seems to be Related to the Immune Response Against Periodontal Disease (Gum Disease).</a>	Not yet recruiting	No Results Available	•Periodontal Diseases •Periodontitis	•Diagnostic Test: Crevicular fluid analysis by using ELISA testing.
<a href="#">Effects of Smoking and Vitamin D3 on the Levels of Human Cathelicidin Peptide LL-37.</a>	Completed	No Results Available	•Periodontitis	•Other: LL-37 levels in Gingival crevicular fluid •Other: Serum Vitamin D3 levels •Other: Clinical parameters
<a href="#">Passive Smoking and LL-37 in Children.</a>	Completed	No Results Available	•Innate Immunity •Periodontal Health	
<a href="#">Antimicrobial Peptides in Periodontitis.</a>	Completed	No Results Available	•Periodontal Disease : Chronic Periodontitis	•Other: periodontal smears

La première étude est une étude de David Madruga-Gonzalez et son équipe de l'université Juan Carlos à Madrid (76). Elle a pour objectif l'analyse de plusieurs prélèvements de fluide gingival afin d'évaluer la présence de LL-37 en fonction de l'état parodontal du donneur et de conclure ou non, à sa capacité à devenir un biomarqueur pertinent des maladies parodontales. Le recrutement de patients n'a à ce jour pas commencé.

Deux études intègrent le tabac comme un facteur capable de faire évoluer le taux de LL-37 chez les patients. En effet, un essai mené par Meltem Karsiyaka Hendek de l'université Kirikkale en Turquie (77), compare des prélèvements salivaires d'enfants soumis à un tabagisme passif avec des prélèvements d'enfants qui ne le sont pas puis analyse l'état parodontal de ces enfants en le corrélant au taux de LL-37 relevé. Les résultats de cet essai sont en cours d'analyse.

Un autre essai mené par Gülay Tüter, de l'université Gazi d'Ankara (Turquie) évalue le taux de LL-37 et de vitamine D3 dans des prélèvements de fluide crévicaire de 3 groupes de patients : un groupe contrôle de patients parodontalement sains, un groupe de patients fumeurs présentant une maladie parodontale à évolution lente et un dernier groupe de patients non-fumeurs et présentant aussi une maladie parodontale à évolution lente.

L'objectif est de pouvoir corrélérer les taux de LL-37 et de vitamine D3 avec l'état parodontal des patients et d'objectiver ou non l'impact du tabac sur ces valeurs.

Pour finir, une étude menée au CHU de Reims évalue sur des frottis parodontaux, l'expression de gènes codants pour des PAMs chez des patients parodontalement sains et chez des patients présentant une maladie parodontale. Leurs résultats n'ont pas encore été publiés à ce jour.

### *3.2.2.2 Utilisation d'un PAM dans la réduction des biofilms comprenant *Porphyromonas aeruginosa* : GL13K*

Hirt et Gorr ont démontré l'efficacité de GL13K contre des biofilms statiques colonisées par *Pseudomonas aeruginosa* (78), un pathogène opportuniste présent en quantité dans la salive, la plaque dentaire et la muqueuse buccale notamment chez les patients atteints de « parodontites chroniques » (79).

GL13K est un petit peptide de 13 acides aminés dérivé d'un autre peptide GL13NH2 lui-même dérivé d'une protéine humaine produite par la parotide, à savoir la PSP (Parotid Secretory Protein). La PSP est intéressante car elle possède la capacité de provoquer une agglutination bactérienne et de se lier aux LPS membranaires de ces mêmes bactéries.

Le GL13NH2 n'a pas d'activité bactéricide propre mais en échangeant 3 acides aminés chargés avec des résidus Lysine on obtient GL13K qui présente lui une activité bactéricide mais sans pouvoir d'agglutination bactérienne. De plus il est capable de bloquer l'action du LPS et ne présente qu'une faible toxicité vis à vis des cellules eucaryotes. Son mécanisme d'action reprend le modèle du tapis formant des micelles de lipides membranaire dégradant ainsi la structure bactérienne (78).

GL13K est efficace dans la réduction de biofilms cultivés de mono espèce, notamment *Pseudomonas aeruginosa*, allant jusqu'à l'élimination (à une concentration donnée) de 99,9% des cellules le composant que les conditions soient aérobies ou anaérobies. L'efficacité anti-biofilm de GL13K est similaire à celle de LL-37 à des concentrations équimolaires.

Une comparaison sur l'éradication du biofilm entre un échantillon de salive et un échantillon de GL13K associé à 25% de salive a été réalisé.

L'échantillon de salive seul n'a pas réussi à éradiquer le biofilm alors que celui composé de GL13K oui. GL13K est efficace sur des biofilms en cours de formation mais aussi sur des biofilms déjà formés (48h).

L'effet de GL13K contre les biofilms composés de *Pseudomonas aeruginosa* est intéressant en parodontologie, bien que cette bactérie ne fasse pas partie des complexes de Socransky, car elle interagit avec *Porphyromonas gingivalis*.

En effet, grâce à des phénomènes d'induction apoptotique de cellules épithéliales respiratoires infectés par *Pseudomonas aeruginosa*, *Porphyromonas gingivalis* est capable via la voie de signalisation STAT 3 de promouvoir la destruction tissulaire et donc le développement de l'infection (80).

En émettant l'hypothèse que ce mécanisme localisé au niveau respiratoire soit équivalent au niveau parodontal, on peut imaginer qu'en éradiquant les biofilms contenant *Pseudomonas aeruginosa* grâce au GL13K, ceci annihilerait un des pouvoirs pathogène de *Porphyromonas gingivalis* et ainsi diminuerait la destruction tissulaire parodontale qu'il induit.

Ces avantages en font donc un peptide très prometteur dans l'éradication des biofilms bactériens notamment parodontaux, en association ou non avec des thérapeutiques mécaniques. Cependant des études complémentaires sont nécessaires pour l'établir.

### 3.2.2.3 Utilisation d'un hydrogel activable par la lumière contenant un PAM (tet213 peptide) dans le traitement des péri-implantites

La péri-implantite est une pathologie infectieuse chronique autour des implants induisant une perte osseuse irréversible (81). Elle est comparable aux parodontites et les pathogènes qui l'induisent sont sensiblement les mêmes que ceux des maladies parodontales (*Porphyromonas gingivalis* par exemple). À la vue du développement très important de l'implantologie, cette pathologie devient un réel problème de santé publique et nécessite des thérapeutiques efficaces.

Actuellement, le traitement des péri-implantites est comparable à celui des parodontites à savoir un traitement non chirurgical en première intention (82), un traitement chirurgical (83) si échec de la thérapeutique précédente voir la dépose de l'implant dans les situations trop avancées.

D'après les recommandations de l'ANSM, l'antibiothérapie n'est pas recommandée dans le traitement des péri-implantites chez la population générale.

Cependant, il n'est pas rare qu'une administration par voie systémique de l'association amoxicilline-métronidazole soit prescrite en complément des thérapeutiques non chirurgicales conduisant au même phénomène de production de souches bactériennes résistantes (84).

L'utilisation d'antibiotiques par voie locale injectée directement dans les poches péri-implantaire existe comme Elyzol® (métronidazole 25%), mais son efficacité est limitée (85,50).

Sani et al (50), ont mis au point un hydrogel comprenant un PAM activable par la lumière et bio-adhésif dans le traitement des péri-implantites et leurs résultats sont prometteurs. L'hydrogel se compose d'un PAM cationique le Tet213 introduit dans des hydrogels de methacryloyl de gélatine réticulable par la lumière visible formant ainsi un bio-adhésif de peptide methacryloyl-antimicrobien de gélatine.



La photo-activation du gel est réalisée grâce à une exposition à la lumière visible (420-480 nm) via une lampe à photopolymériser Valo de la société Ultradent.

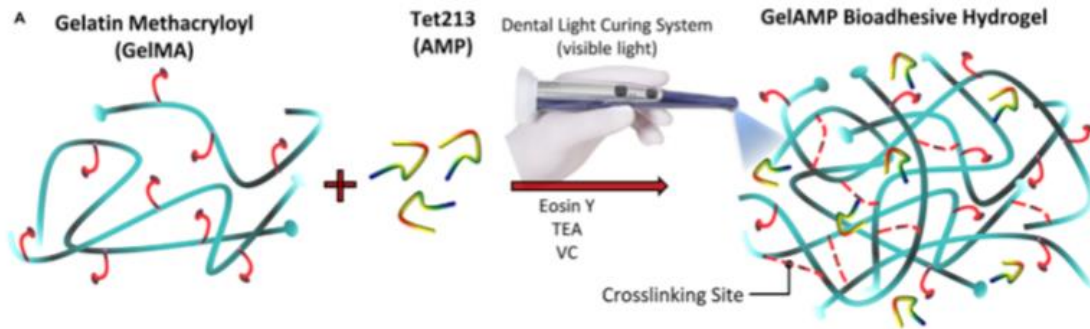


Figure 19 - Mécanisme de réticulation des hydrogels inducible par la lumière visible d'après Sani et al, 2019

Ils ont démontré par des expériences *in vitro* et *ex vivo* que ces hydrogels bio-adhésifs présentaient une rigidité et une élasticité variable ainsi qu'une force adhésive importante, qu'ils étaient très actifs contre *Porphyromonas gingivalis* (très présente dans les péri-implantites) et qu'ils étaient cytocompatibles.

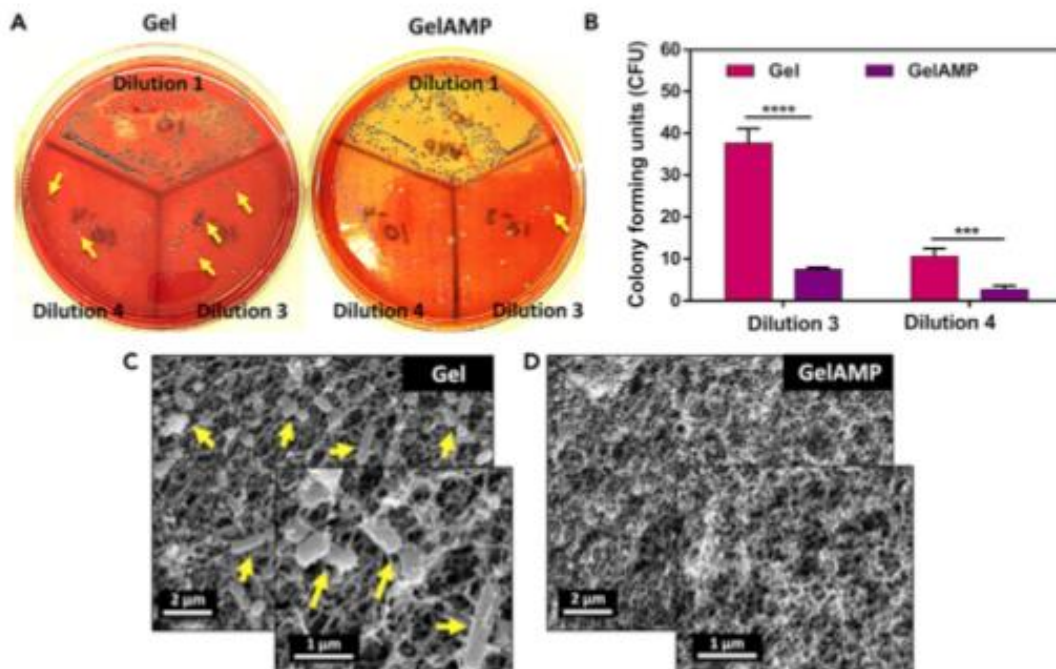


Figure 20 - Comparaison du développement de colonies de *Porphyromonas gingivalis* dans un gel sans AMP et dans un gel contenant 0,2 % de l'AMP Tet 213 selon les modalités de photoactivation précédemment citées, d'après Sani et al, 2019

Aussi, ils ont démontré *in vivo* sur des souris qu'ils favorisaient la régénération osseuse en promouvant la croissance des cellules progénitrices.

Des expérimentations complémentaires sont évidemment à réaliser et à analyser mais on peut déjà imaginer l'utilisation de ces hydrogels dans le traitement des parodontites de manière analogue à celle présentée dans cette étude.

#### 3.2.2.4 Le Pep 7

Suwandecha et al. (86) ont mis au point un PAM ciblant étroitement *Porphyromonas gingivalis*: Pep 7. Il est dérivé d'un peptide biosynthétique plus grand, dérivé lui-même d'une bactériocine et actif de manière ciblée contre *Porphyromonas gingivalis*.

L'intérêt de développer un peptide efficace de manière étroite contre *Porphyromonas gingivalis* permet d'imaginer une thérapeutique ciblée de la maladie parodontale.

Le résultat de leur expérimentation a révélé qu'il présentait une activité antimicrobienne contre deux souches de *Porphyromonas gingivalis* et qu'il était stable à un pH compris entre 6,8 et 8,5. Ce pH alcalin est similaire à celui retrouvé dans les poches parodontales ce qui laisse à penser qu'une administration topique directement en sous gingival serait efficace.

De plus, il est non toxique sur les cellules parodontales à une concentration allant jusqu'à 4 fois sa concentration minimale inhibitrice. Cependant, son action contre les biofilms n'a pas été étudié.

Il reste néanmoins un bon candidat pour devenir une thérapeutique ciblée des parodontites bien qu'il soit difficile de l'affirmer à ce stade de connaissance. Il est possible qu'il soit aussi utilisé comme base à l'élaboration de peptides antimicrobiens encore plus performants.

#### 3.2.3 Thérapies actuelles

A l'heure actuelle, aucune médication comprenant un ou plusieurs peptides antimicrobiens comme principe actif n'a reçu d'AMM dans le traitement spécifique des parodontopathies.

Cependant, les résultats très encourageants des études et essais cliniques réalisées depuis plusieurs années en odontologie et en hors odontologie, nous laissent imaginer une utilisation réelle de ces PAMs dans nos thérapeutiques futures.

## Conclusion

Les antibiotiques restent un traitement de choix anti-infectieux. Leur prescription est étendue à la quasi-totalité des spécialités médicales.


Au cours du temps, pléthore de nouveaux antibiotiques sont apparus mais la plupart sont en réalité des dérivés d'antibiotiques déjà connus. Ce manque d'innovation couplé à une surconsommation ainsi qu'un mésusage a accéléré l'apparition de souches bactériennes résistantes voire multi-résistantes. A tel point que ces phénomènes de résistance sont devenus un problème de santé publique majeur poussant l'OMS et les groupes pharmaceutiques à investir dans la recherche et le développement de nouvelles stratégies anti-infectieuses.


Les peptides antimicrobiens, molécules majoritaires de l'immunité innée se sont affirmées, grâce à leurs nombreux avantages, comme de sérieux candidats thérapeutiques.

Actuellement, beaucoup d'articles les décrivent et un nombre important d'essais cliniques sont en cours. Cependant, tous les essais ne sont pas concluants. C'est le cas par exemple du Locilex® (Pexiganan). Ce peptide antimicrobien cationique, synthétique, dérivé de la magainin 2, a été très étudié au cours des dernières années. Son application sous forme de crème à 0,8% dans le traitement des ulcères des pieds diabétiques figurait comme une solution prometteuse, facile à mettre en œuvre pour ces affections complexes.

Cependant, il s'est vu essuyé deux échecs consécutifs d'essais de phase 3 poussant son fabricant, Dipexium, à reconnaître la nécessité de recherches supplémentaires voir d'indications différentes (87).

Au niveau parodontal, l'activité des PAMs sur les biofilms et leur pouvoir immunomodulateur laisse imaginer une possibilité d'utilisation assez vaste et les premiers résultats semblent prometteurs. Cependant, ceci reste à démontrer par d'autres essais cliniques.

Vu la direction de thèse  
S. CAUREVIN  


Vu le président du Jury  
Pr Franck DIEMER  


## Bibliographie

1. Organisation Mondiale de la Santé. Santé bucco dentaire. 2018 sept.
2. Løe H, Theilade E, Jensen SB. Experimental Gingivitis in Man. *Journal of Periodontology*. mai 1965;36(3):177- 87.
3. Organisation Mondiale de la Santé. Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens. 2016.
4. Trémolières F. Quand le miracle antibiotique vire au cauchemar. *Med Sci (Paris)*. nov 2010;26(11):925- 9.
5. Jourdain M-L, Pierrard L, Sergheraert J, Braux J. Gestion de la réponse de défense de l'hôte. Les peptides antimicrobiens, nouveaux rôles et perspectives d'utilisation lors des traitements parodontaux. 2019;
6. Tremblay YDN, Hathroubi S, Jacques M. Les biofilms bactériens : leur importance en santé animale et en santé publique. *Can J Vet Res*. avr 2014;78(2):110- 6.
7. Tonetti MS, Chapple ILC, on Behalf of Working Group 3 of the Seventh European Workshop on Periodontology. Biological approaches to the development of novel periodontal therapies - Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology: Development of novel periodontal therapies. *Journal of Clinical Periodontology*. mars 2011;38:114- 8.
8. Gonin J. Les antibiotiques en parodontologie. 2019;
9. Feres M, Figueiredo LC, Soares GMS, Faveri M. Systemic antibiotics in the treatment of periodontitis. *Periodontol 2000*. févr 2015;67(1):131- 86.
10. Frédéric N. Haute Autorité de santé. 2018;68.
11. Suda KJ, Calip GS, Zhou J, Rowan S, Gross AE, Hershov RC, et al. Assessment of the Appropriateness of Antibiotic Prescriptions for Infection Prophylaxis Before Dental Procedures, 2011 to 2015. *JAMA Netw Open*. 3 mai 2019;2(5):e193909.
12. Graziani F, Karapetsa D, Alonso B, Herrera D. Nonsurgical and surgical treatment of periodontitis: how many options for one disease? *Periodontol 2000*. oct 2017;75(1):152- 88.
13. Pretzl B, Sälzer S, Ehmke B, Schlagenhauf U, Dannewitz B, Dommisch H, et al. Administration of systemic antibiotics during non-surgical periodontal therapy-a consensus report. *Clin Oral Investig*. juill 2019;23(7):3073- 85.

14. Hall CW, Mah T-F. Molecular mechanisms of biofilm-based antibiotic resistance and tolerance in pathogenic bacteria. *FEMS Microbiol Rev.* 1 mai 2017;41(3):276- 301.
15. Bahar AA, Ren D. Antimicrobial Peptides. *Pharmaceuticals.* déc 2013;6(12):1543- 75.
16. Jepsen K, Jepsen S. Antibiotics/antimicrobials: systemic and local administration in the therapy of mild to moderately advanced periodontitis. *Periodontol 2000.* juin 2016;71(1):82- 112.
17. Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés Direction du Service Médical. Evaluation de la prescription d'antibiotiques par les chirurgiens-dentistes omnipraticiens. 2005 janv.
18. Soares GMS, Figueiredo LC, Faveri M, Cortelli SC, Duarte PM, Feres M. Mechanisms of action of systemic antibiotics used in periodontal treatment and mechanisms of bacterial resistance to these drugs. *J Appl Oral Sci.* juin 2012;20(3):295- 309.
19. Walker CB. The acquisition of antibiotic resistance in the periodontal microflora. *Periodontol 2000.* févr 1996;10(1):79- 88.
20. Walsh TR, Weeks J, Livermore DM, Toleman MA. Dissemination of NDM-1 positive bacteria in the New Delhi environment and its implications for human health: an environmental point prevalence study. *The Lancet Infectious Diseases.* mai 2011;11(5):355- 62.
21. Kelly CR, Yen EF, Grinspan AM, Kahn SA, Atreja A, Lewis JD, et al. Fecal Microbiota Transplantation Is Highly Effective in Real-World Practice: Initial Results From the FMT National Registry. *Gastroenterology.* 1 janv 2021;160(1):183-192.e3.
22. Cheng D. Étude comparative des peptides antimicrobiens et des peptides pénétrants. 2018.
23. Skarnes RC, Watson DW. Characterization of an antibacterial peptide from calf thymus. *Proc Soc Exp Biol Med.* nov 1956;93(2):267- 9.
24. Erspamer V. Biogenic amines and active polypeptides of the amphibian skin. *Annu Rev Pharmacol.* 1971;11:327- 50.
25. Boman HG. Innate immunity and the normal microflora: Innate immunity and the normal microflora. *Immunological Reviews.* févr 2000;173(1):5- 16.
26. Pirtskhalava M, Armstrong AA, Grigolava M, Chubinidze M, Alimbarashvili E, Vishnepolsky B, et al. DBAASP v3: database of antimicrobial/cytotoxic activity and structure of peptides as a resource for development of new therapeutics. *Nucleic Acids Research.* 8 janv 2021;49(D1):D288- 97.

27. Yang D, Biragyn A, Kwak LW, Oppenheim JJ. Mammalian defensins in immunity: more than just microbicidal. *Trends in Immunology*. juin 2002;23(6):291- 6.
28. Roudi R, Syn NL, Roudbary M. 1 - Antimicrobial Peptides As Biologic and Immunotherapeutic Agents against Cancer: A Comprehensive Overview. *Front Immunol*. 13 oct 2017;8.
29. Boman HG. Peptide Antibiotics and their Role in Innate Immunity. *Annu Rev Immunol*. avr 1995;13(1):61- 92.
30. Zanetti M, Litteri L, Gennaro R, Horstmann H, Romeo D. Bactenecins, defense polypeptides of bovine neutrophils, are generated from precursor molecules stored in the large granules. *Journal of Cell Biology*. 1 oct 1990;111(4):1363- 71.
31. Gorr S-U, Abdolhosseini M. Antimicrobial peptides and periodontal disease: Antimicrobial peptides. *Journal of Clinical Periodontology*. mars 2011;38:126- 41.
32. Bechinger B, Gorr S-U. Antimicrobial Peptides: Mechanisms of Action and Resistance. *J Dent Res*. mars 2017;96(3):254- 60.
33. Huan Y, Kong Q, Mou H, Yi H. Antimicrobial Peptides: Classification, Design, Application and Research Progress in Multiple Fields. *Front Microbiol*. 2020;11.
34. Shah P, Hsiao FS-H, Ho Y-H, Chen C-S. The proteome targets of intracellular targeting antimicrobial peptides. *Proteomics*. avr 2016;16(8):1225- 37.
35. Wimley WC. Application of Synthetic Molecular Evolution to the Discovery of Antimicrobial Peptides. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1117:241- 55.
36. Boparai JK, Sharma PK. Mini Review on Antimicrobial Peptides, Sources, Mechanism and Recent Applications. *PPL*. 10 déc 2019;27(1):4- 16.
37. DBAASP Peptide Card [Internet]. Disponible sur: <https://dbaasp.org/peptide-card?id=764>
38. Okumura K. Cathelicidins—Therapeutic antimicrobial and antitumor host defense peptides for oral diseases. *Japanese Dental Science Review*. févr 2011;47(1):67- 81.
39. DBAASP Peptide Card [Internet]. Disponible sur: <https://dbaasp.org/peptide-card?id=15>
40. Khurshid Z, Najeeb S, Mali M, Moin SF, Raza SQ, Zohaib S, et al. Histatin peptides: Pharmacological functions and their applications in dentistry. *Saudi Pharm J*. janv 2017;25(1):25- 31.
41. Shah P, Wu W-S, Chen C-S. Systematical Analysis of the Protein Targets of Lactoferricin B and Histatin-5 Using Yeast Proteome Microarrays. *Int J Mol Sci*. 28 août 2019;20(17).

42. Wang G, Narayana JL, Mishra B, Zhang Y, Wang F, Wang C, et al. Design of Antimicrobial Peptides: Progress Made with Human Cathelicidin LL-37. In: Matsuzaki K, éditeur. *Antimicrobial Peptides*. Singapore: Springer Singapore; 2019. p. 215- 40. (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 1117).
43. Zasloff M. Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature*. janv 2002;415(6870):389- 95.
44. Hansen CJ, Burnell KK, Brogden KA. Antimicrobial activity of Substance P and Neuropeptide Y against laboratory strains of bacteria and oral microorganisms. *Journal of Neuroimmunology*. août 2006;177(1- 2):215- 8.
45. Schlüsselhuber M. Les peptides antimicrobiens cationiques : vers un renforcement de l'arsenal thérapeutique anti-infectieux? *Journal des Anti-infectieux*. sept 2013;15(3):111- 8.
46. Souto R, Silva-Boghossian CM, Colombo APV. Prevalence of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. in subgingival biofilm and saliva of subjects with chronic periodontal infection. *Braz J Microbiol*. 29 août 2014;45(2):495- 501.
47. Mai S, Mauger MT, Niu L, Barnes JB, Kao S, Bergeron BE, et al. Potential applications of antimicrobial peptides and their mimics in combating caries and pulpal infections. *Acta Biomaterialia*. févr 2017;49:16- 35.
48. Ma B, Fang C, Lu L, Wang M, Xue X, Zhou Y, et al. The antimicrobial peptide thanatin disrupts the bacterial outer membrane and inactivates the NDM-1 metallo- $\beta$ -lactamase. *Nat Commun*. 6 août 2019;10.
49. Yeaman MR, Yount NY. Mechanisms of Antimicrobial Peptide Action and Resistance. *Pharmacol Rev*. 1 mars 2003;55(1):27- 55.
50. Sani ES, Lara RP, Aldawood Z, Bassir SH, Nguyen D, Kantarci A, et al. An Antimicrobial Dental Light Curable Bioadhesive Hydrogel for Treatment of Peri-Implant Diseases. *Matter*. 2 oct 2019;1(4):926- 44.
51. Gutner M, Chaushu S, Balter D, Bachrach G. Saliva Enables the Antimicrobial Activity of LL-37 in the Presence of Proteases of *Porphyromonas gingivalis*. *Infect Immun*. déc 2009;77(12):5558- 63.
52. Bengoechea JA, Skurnik M. Temperature-regulated efflux pump/potassium antiporter system mediates resistance to cationic antimicrobial peptides in *Yersinia*. *Mol Microbiol*. juill 2000;37(1):67- 80.
53. Hargraves S, Greub G, Nicolas J. Peptides antimicrobiens: une alternative aux antibiotiques? 2020;



54. Mahlapuu M, Björn C, Ekblom J. Antimicrobial peptides as therapeutic agents: opportunities and challenges. *Critical Reviews in Biotechnology*. 2 oct 2020;40(7):978- 92.
55. Smolarczyk R, Cichoń T, Kamysz W, Głowala-Kosińska M, Szydło A, Szultka Ł, et al. Anticancer effects of CAMEL peptide. *Laboratory Investigation*. juin 2010;90(6):940- 52.
56. Song J, Ma P, Huang S, Wang J, Xie H, Jia B, et al. Acylation of the antimicrobial peptide CAMEL for cancer gene therapy. *Drug Deliv*. déc 2020;27(1):964- 73.
57. Piktel E, Niemirowicz K, Wnorowska U, Wątek M, Wollny T, Głuszek K, et al. The Role of Cathelicidin LL-37 in Cancer Development. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2016;64:33- 46.
58. Chen X, Zou X, Qi G, Tang Y, Guo Y, Si J, et al. Roles and Mechanisms of Human Cathelicidin LL-37 in Cancer. *Cell Physiol Biochem*. 2018;47(3):1060- 73.
59. Yang B, Good D, Mosaiab T, Liu W, Ni G, Kaur J, et al. Significance of LL-37 on Immunomodulation and Disease Outcome. *Biomed Res Int*. 16 mai 2020;2020.
60. Marques N, Terret C, Cassier PA. Rôle des monocytes et macrophages dans le microenvironnement tumoral. 2015;5.
61. Montfort A, Colacios C, Levade T, Andrieu-Abadie N, Meyer N, Ségui B. The TNF Paradox in Cancer Progression and Immunotherapy. *Front Immunol*. 2019;10.
62. Castro F, Cardoso AP, Gonçalves RM, Serre K, Oliveira MJ. Interferon-Gamma at the Crossroads of Tumor Immune Surveillance or Evasion. *Front Immunol*. 4 mai 2018;9.
63. M.D. Anderson Cancer Center. Induction of Antitumor Response in Melanoma Patients Using the Antimicrobial Peptide LL37. *clinicaltrials.gov*; 2020 nov. Report No.: NCT02225366.
64. Camargo CA. Effects of Vitamin D and Omega-3 Fatty Acids on Infectious Diseases and hCAP18. *clinicaltrials.gov*; 2021 janv. Report No.: NCT01758081.
65. Han JE. Effect of High-Dose Vitamin D3 on Alveolar Macrophage Function, LL-37, and Oxidative Stress in Smokers and Non-Smokers With and Without HIV. *clinicaltrials.gov*; 2020 avr. Report No.: NCT03270709.
66. Talvas J, Martinroche G, Lanchais K, Rougé S, Goncalves-Mendes N, Vasson M-P. La vitamine D induit ex vivo une production dose-dépendante de cathélicidine par les cellules mononucléées du sang périphérique. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. 1 sept 2017;31(3):250- 1.
67. Shigellose. Institut Pasteur. 2015.

68. Raqib R, Sarker P, Bergman P, Ara G, Lindh M, Sack DA, et al. Improved outcome in shigellosis associated with butyrate induction of an endogenous peptide antibiotic. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 13 juin 2006;103(24):9178-83.
69. Raqib R, Sarker P, Mily A, Alam NH, Arifuzzaman ASM, Rekha RS, et al. Efficacy of sodium butyrate adjunct therapy in shigellosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *BMC Infect Dis*. 10 mai 2012;12:111.
70. Baker JL, He X, Shi W. Precision Reengineering of the Oral Microbiome for Caries Management. *Adv Dent Res*. nov 2019;30(2):34- 9.
71. Armata Pharmaceuticals, Inc. A Phase 2, Single-blind, Randomized, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Microbiology of C16G2 Varnish Administered in Multiple Doses to Adolescent and Adult Dental Subjects. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2019 juill. Report No.: NCT03004365.
72. Armata Pharmaceuticals, Inc. A Phase 2, Open-Label Study to Evaluate the Safety, Microbiology and Pharmacokinetics of C16G2 Administered in Single or Multiple Oral Gel Doses to Healthy Adult Subjects. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2019 juill. Report No.: NCT02254993.
73. Heidary M, Khosravi AD, Khoshnood S, Nasiri MJ, Soleimani S, Goudarzi M. Daptomycin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1 janv 2018;73(1):1- 11.
74. Claeys KC, Zasowski EJ, Casapao AM, Lagnf AM, Nagel JL, Nguyen CT, et al. Daptomycin Improves Outcomes Regardless of Vancomycin MIC in a Propensity-Matched Analysis of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 23 sept 2016;60(10):5841- 8.
75. Giannobile WV, Beikler T, Kinney JS, Ramseier CA, Morelli T, Wong DT. Saliva as a diagnostic tool for periodontal disease: current state and future directions. *Periodontology 2000*. juin 2009;50(1):52- 64.
76. Madruga-Gonzalez D. Antimicrobial Peptide LL-37 as Diagnostic Biomarker in Periodontal Disease. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2020 mai. Report No.: NCT04404335.
77. Hendek MK. Salivary LL-37 and Periodontal Health in Children Exposed to Passive Smoking. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2018 août. Report No.: NCT03639376.
78. Hirt H, Gorr S-U. Antimicrobial Peptide GL13K Is Effective in Reducing Biofilms of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. oct 2013;57(10):4903- 10.
79. Robert J-C. Module - bactériologie. 2012.
80. Li Q, Pan C, Teng D, Lin L, Kou Y, Haase EM, et al. *Porphyromonas gingivalis* modulates *Pseudomonas aeruginosa*-induced apoptosis of respiratory epithelial cells through the STAT3 signaling pathway. *Microbes Infect*. janv 2014;16(1):17- 27.

81. Vervaeke S, De Bruyn H. [Peri-implantitis]. *Rev Belge Med Dent* (1984). 2008;63(4):161- 70.
82. Wang C-W, Renvert S, Wang H-L. Nonsurgical Treatment of Periimplantitis. *Implant Dent.* avr 2019;28(2):155- 60.
83. Koo K-T, Khoury F, Keeve PL, Schwarz F, Ramanauskaite A, Sculean A, et al. Implant Surface Decontamination by Surgical Treatment of Periimplantitis: A Literature Review. *Implant Dent.* avr 2019;28(2):173- 6.
84. Nart J, Pons R, Valles C, Esmatges A, Sanz-Martín I, Monje A. Non-surgical therapeutic outcomes of peri-implantitis: 12-month results. *Clin Oral Invest.* févr 2020;24(2):675- 82.
85. Grusovin MG, Coulthard P, Worthington HV, George P, Esposito M. Interventions for replacing missing teeth: maintaining and recovering soft tissue health around dental implants. *Cochrane Database Syst Rev.* 8 août 2010;2010(8).
86. Suwandecha T, Srichana T, Balekar N, Nakpheng T, Pangsomboon K. Novel antimicrobial peptide specifically active against *Porphyromonas gingivalis*. *Arch Microbiol.* sept 2015;197(7):899- 909.
87. Dipexium's Diabetic Foot Ulcer Candidate Fails Phase III Trials. *GEN - Genetic Engineering and Biotechnology News.* 2016.

## Table des illustrations

Figure 1- Formation d'un biofilm d'après Tremblay et al. 2014.....	16
Figure 2 - Les complexes microbiens de Socransky d'après Socransky et al 1998.....	19
Figure 3 - Recommandation d'une antibioprophylaxie en parodontologie d'après l'Afssaps 2011.....	21
Figure 4 - Antibiothérapie curative en parodontologie d'après l'Afssaps, 2011.....	22
Figure 5- Répartition des prescriptions selon le geste opératoire (n = 2 198), CNAMTS (2004) .....	25
Figure 6 - Répartition de la prescription selon la pathologie associée (n= 8759), CNAMTS (2004) .....	25
Figure 7 - Répartition des prescriptions selon la visée (curative ou prophylactique) et la recommandation de traitement selon l'Afssaps, CNAMTS (2004).....	26
Figure 8 - Phénomènes de résistance et de transmission inter-bactérienne d'après la Fondation pour la Recherche Médicale .....	28
Figure 9 - Composition de la base de données selon les taxons (royaume) de l'organisme source d'après <a href="https://dbaasp.org">https://dbaasp.org</a> .....	31
Figure 10 -Composition de la base de données selon le type de synthèse des peptides monomères d'après <a href="https://dbaasp.org">https://dbaasp.org</a> .....	31
Figure 11 - Mécanismes d'action des AMPs sur les membranes cellulaires cibles d'après Huan et al. 2020.....	35
Figure 12 - Mécanisme d'action de l'histatine humaine contre candida albicans d'après Kurshid et al. 2017 .....	37
Figure 13 - Récapitulatif du mode d'action des AMPs d'après Hargraves et al. 2020 .....	38
Figure 14 - Classification des AMPs d'après Huan et al. 2020 .....	39
Figure 15 - Les différentes propriétés anticancéreuse des AMPs d'après Roudi et al. 2017 .....	45
Figure 16 - Résumé des avantages généraux des AMPs d'après Mai et al. 2017 .....	46
Figure 17 - Mécanisme d'action des pompes à efflux Ros A et Ros B ainsi que la régulation positive (+) ou négative (-) de leur expression, d'après Bengoechea et al, 2000. ....	49

Figure 18 - Exemples d'actions pro-tumorigènes (rouge) et anticancéreuses (vert) d'après Piktel et al, 2016 .....	56
Figure 19 - Mécanisme de réticulation des hydrogels inductible par la lumière visible d'après Sani et al, 2019 .....	66
Figure 20 - Comparaison du développement de colonies de Porphyromonas gingivalis dans un gel sans AMP et dans un gel contenant 0,2 % de l'AMP Tet 213 selon les modalités de photoactivation précédemment citées, d'après Sani et al, 2019 .....	66

LES PEPTIDES ANTIMICROBIENS

---

RÉSUMÉ : La surconsommation d'antibiotiques et le développement incontrôlé des résistances bactériennes a conduit l'OMS à tirer la sonnette d'alarme en 2018 la poussant à éditer un plan d'action mondial pour endiguer ce phénomène. La recherche de solutions antibactériennes innovantes est un des enjeux majeurs du XXIème siècle pour la communauté scientifique. Les Peptides Antimicrobiens (PAMs) qui sont des effecteurs de l'immunité innée en font partie. Ils sont largement étudiés et très prometteurs dans le traitement de nombreuses pathologies grâce à leur activité antibactérienne et de régulation de la réponse de l'hôte.

ENGLISH TITLE : ANTIMICROBIAL PEPTIDES

---

SUMMARY : The overconsumption of antibiotics and the uncontrolled development of bacterial resistance led the WHO to sound the alarm in 2018, pushing it to publish a global action plan to stem this phenomenon. The search for innovative antibacterial solutions is one of the major challenges of the 21st century for the scientific community. Antimicrobial Peptides (AMPs) which are effectors of innate immunity are one of them. They are widely studied and very promising in the treatment of many pathologies thanks to their antibacterial activity and host modulation properties.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Chirurgie dentaire

---

MOTS-CLEFS : Peptides Antimicrobiens, PAMs, Antibiotiques, Résistances

---

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier

Faculté de chirurgie dentaire 3 chemin des Maraîchers 31062 Toulouse Cedex

---

Directeur de thèse : Dr. Sara LAURENCIN