

NANTES UNIVERSITÉ
UNITÉ DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE

Année 2023

N°

**PROBIOTIQUES, PRÉBIOTIQUES ET SYMBIOTIQUES COMME
ALTERNATIVE THÉRAPEUTIQUE À LA MUCITE BUCCALE**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE
DOCTEUR EN CHIRURGIE-DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement par

GEMBERLING Tamara

le 14 février 2023 devant le jury ci-dessous

Président: Monsieur le Professeur Philippe LESCLOUS

Assesseur: Madame le Docteur Fabienne JORDANA

Assesseur: Monsieur le Docteur Zakariae IBN ATTYA

Directeur de thèse: Monsieur le Docteur Pierre LE BARS

 Nantes Université	Présidente Pr. BERNAULT Carine
 Pôle Santé UFR Odontologie	Doyen Pr. SOUEIDAN Assem
	Assesseurs Pr GAUDIN Alexis Pr LE GUEHENNEC Laurent Pr LESCLOUS Philippe

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers	
ALLIOT-LICHT Brigitte AMOURIQ Yves CHAUX Anne-Gaëlle GAUDIN Alexis LABOUX Olivier LE GUEHENNEC Laurent	LESCLOUS Philippe LOPEZ Serena PEREZ Fabienne SOUEIDAN Assem WEISS Pierre

Professeur des Universités
BOULER Jean-Michel

Maitre de conférences
VINATIER Claire

Professeur Emérite
GIUMELLI Bernard

Enseignants Associés	
GUIHO Romain (Professeur Associé) LOLAH Aoula (MCU Associé) MAITRE Yoann (MCU Associé)	IDIRI Katia (Assistante Associée)

Maitres de conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers	Chef de Clinique des Universités - Assistant des Hôpitaux
AMADOR DEL VALLE Gilles ARMENGOL Valérie BLERY Pauline BODIC François CLOITRE Alexandra DAJEAN-TRUTAUD Sylvie ENKEL Bénédicte HOORNAERT Alain HOUCHMAND-CUNY Madline JORDANA Fabienne LE BARS Pierre NIVET Marc-Henri PRUD'HOMME Tony RENARD Emmanuelle RENAUDIN Stéphane RETHORE Gildas SERISIER Samuel STRUILLOU Xavier VERNER Christian	BLEU Oriane CLOUET Roselyne EVRARD Lucas GUILLEMIN Maxime HASCOET Emilie HEMMING Cécile HIBON Charles IBN ATTYA Zakarie OYALLON Mathilde QUINSAT Victoire Eugenie PREVOT Diane REMAUD Thomas

Praticiens Hospitaliers	
DUPAS Cécile	HYON Isabelle

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

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Philippe LESCLOUS,

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaire

Docteur de l'Université de Paris Descartes

Habilitation à Diriger des Recherches

Chef du Département de Chirurgie Orale

-NANTES-

*Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider cette thèse,
Pour vos enseignements pertinents tout au long de ce cursus,
Veuillez accepter l'expression de toute ma reconnaissance
ainsi que tous mes remerciements.*

A Mr le Docteur Pierre Le Bars,

Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier des Centres de Soins
d'Enseignement et de Recherche Dentaires.

Docteur de l'Université de Nantes

Département de Prothèses

-NANTES-

*Pour avoir accepté de diriger cette thèse et être l'initiateur de ce sujet,
Pour votre disponibilité à répondre à mes questions lors de la rédaction de ce travail et pour
vos remarques avisées,
Pour votre gentillesse et votre bienveillance en clinique,
Veuillez accepter ma sincère reconnaissance, toute ma gratitude ainsi que tous mes
remerciements.*

A Mme le Docteur Fabienne Jordana,

Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier des Centres de Soins
d'Enseignement et de Recherche Dentaires.

Docteur de l'Université de Bordeaux

Habiletée à Diriger les Recherches

Département de Sciences Anatomiques et Physiologiques, Occlusodontiques, Biomatériaux,
Biophysique, Radiologie

-NANTES-

*Pour avoir accepté de siéger dans ce jury,
Pour le soutien et l'encadrement que vous avez fourni en clinique,
Veuillez accepter l'expression de ma reconnaissance et mes remerciements les plus
sincères.*

A Mr le Docteur Ibn Attya Zakariae

Assistant Hospitalier Universitaire des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche
Dentaires

Département d'Odontologie Conservatrice et d'Endodontie

-NANTES-

*Pour m'avoir fait l'honneur de siéger dans ce jury,
Pour votre gentillesse et votre générosité tout au long de ce cursus,
Veuillez accepter l'expression de ma reconnaissance la plus sincère et de ma profonde
amitié.*

TABLE DES MATIÈRES

I. <u>INTRODUCTION</u>	10
II. <u>LA MUCITE BUCCALE</u>	11
A. Épidémiologie	11
B. Généralités	11
C. Physiopathologie	12
D. Signes cliniques	14
E. Facteurs de risque	14
F. Classifications et prises en charge	16
1. Classifications	16
2. Diagnostic	18
3. Prise en charge préventive	18
4. Prise en charge curative	20
III. <u>LES PROBIOTIQUES</u>	23
A. Généralités	23
1. Historique	23
2. Définition	24
B. Identification et classification des probiotiques	25
1. Classification	25
2. Nomenclature	26
3. Les probiotiques	26
4. Principes souches commercialisées	28
C. Propriétés	30
D. Modes d'action	33
1. Effets directs sur le système intestinal	34
2. Modulation du microbiote	35
3. Effets sur le système immunitaire	36
E. Effets thérapeutiques	37
1. En gastro-entérologie	37
2. En allergologie	40

IV. <u>LES PRÉBIOTIQUES</u>	42
A. Généralités	42
B. Classification	42
C. Propriétés	43
D. Mode d'action	44
E. Effets thérapeutiques	44
 V. <u>LES SYMBIOTIQUES</u>	 47
A. Généralités	47
B. Associations	47
C. Mode d'action	48
D. Effets thérapeutiques	48
 VI. <u>LES PRO-PRÉ ET SYMBIOTIQUES COMME THÉRAPEUTIQUE ALTERNATIVE À LA MUCITE BUCCALE - ANALYSE</u>	 49
A. Méthode de recherche	49
1. Mots clefs	49
2. Sélection des articles	49
3. Caractéristiques des articles	51
4. Critères de validation interne	55
B. Analyse	56
1. Les probiotiques	56
2. Prébiotiques et symbiotiques	63
C. Discussion autour des probiotiques	64
 VII. <u>CONCLUSION</u>	 71
VIII. <u>BIBLIOGRAPHIE</u>	72
IX. <u>LISTE DES FIGURES</u>	79
X. <u>LISTE DES TABLEAUX</u>	79

I. INTRODUCTION

Les cancers oro-maxillo-faciaux regroupent l'ensemble des cancers touchant les oreilles, les sinus, la bouche, la gorge, les glandes salivaires, le larynx et la mâchoire. Selon l'HAS, le carcinome épidermoïde de la cavité buccale représente de 20 à 25% des cancers des voies aéro-digestives supérieures. Le tabac et l'alcool en sont les principaux facteurs de risque, plus de 90 % des patients atteints d'un cancer des VADS sont doublement exposés.

Les traitements proposés pour soigner ces cancers sont la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie et les thérapies ciblées. Ils peuvent être utilisés seuls ou en association et sont parfois responsables d'effets secondaires importants.

Le rôle du chirurgien-dentiste dans les cancers oro-maxillo-faciaux est crucial. En effet, la grande majorité des patients présentent des pathologies dentaires associées qu'il va falloir prendre en charge avant d'envisager n'importe quel traitement. Le rôle du chirurgien-dentiste est donc à la fois un rôle de prévention, d'accompagnement mais aussi de prise en charge post-traitement. En effet, le développement d'effets indésirables résultant de la chimiothérapie et de la radiothérapie entrave l'utilisation clinique et réduit négativement la qualité de vie des patients atteints de cancer. L'un d'entre eux le plus fréquent est la mucite buccale, pathologie inflammatoire se traduisant par l'apparition d'érythèmes et d'ulcérations tapissant les muqueuses. Cette complication buccale est une des plus inconfortables pour le patient car très douloureuse. Les pro-pré et symbiotiques pourraient être un axe thérapeutique envisageable.

Cette revue de littérature se penchera dans un premier temps sur la définition de la mucite buccale, puis sur celles des pro-pré et symbiotiques. Ensuite, la justification de l'utilisation de ces composés dans le cadre de cette pathologie sera détaillée.

PREMIÈRE PARTIE

I. LA MUCITE BUCCALE

A. Épidémiologie

D'après l'HAS (1), l'incidence des mucites de grade sévère est proche de 100% chez les patients traités par radiothérapie (60-70 Gy) pour un cancer de la tête et du cou. Environ 80% des patients recevant un conditionnement en vue d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques souffrent de mucites. Ces mucites sont souvent sévères. Chez les patients recevant des cycles de chimiothérapie, l'incidence des mucites peut varier approximativement entre 20 et 40% en fonction du protocole de chimiothérapie et des molécules utilisées (1).

B. Généralités

La mucite se définit comme une inflammation des muqueuses qui tapissent les cavités ou viscères (2). Elle concerne souvent la cavité buccale mais peut aussi s'étendre au pharynx ou au système gastro-intestinal. Elle peut donc être divisée anatomiquement, de façon artificielle, en 3 localisations: la cavité buccopharyngée, le niveau gastroduodénal et l'intestin grêle. Elle peut toucher la totalité du système digestif, de la cavité buccale jusqu'à l'anus.

Elle fait partie des effets indésirables fréquents et limitants de plusieurs traitements anticancéreux tels que la chimiothérapie, la radiothérapie ou les thérapies ciblées (2). Les lésions varient en fonction du type de traitement.

- Les mucites chimio-induites apparaissent rapidement après le début du traitement, en général dans les 3 à 5 jours (2). Elles induisent une inflammation générale et douloureuse de la cavité buccale avec l'apparition d'un érythème et d'œdèmes qui précèdent l'apparition d'ulcérations de grande taille et irrégulières qui peuvent se surinfecter. Les lésions apparaissent préférentiellement sur les zones non-kératinisées de la cavité buccale comme les faces latérales et ventrales de la langue, le plancher buccal, le palais mou ou les lèvres.
- Les mucites radio-induites se présentent sous la forme d'ulcérations de grande taille et irrégulières. Elles se localisent également au niveau des zones non-kératinisées (2). Des extensions œsophagiennes peuvent survenir. Les premiers symptômes apparaissent généralement après l'attribution d'une dose de 15Gy. Les membranes s'ulcèrent après l'attribution d'une dose de 30Gy. Une aggravation est remarquée au fur et à mesure des cycles de radiothérapie. Les signes cliniques persistent jusqu'à 3 semaines après l'arrêt du traitement.

- Les mucites induites par les thérapies ciblées ont une incidence moins élevée que les mucites radio ou chimio-induites. Elles entraînent des lésions érythémateuses voire hémorragiques. Après le début du traitement, les lésions apparaissent rapidement, en quelques jours et disparaissent progressivement (2).

Les mucites peuvent engendrer des douleurs importantes, s'en suivent des difficultés à s'alimenter et une dégradation de l'état nutritionnel du patient. Chez certains patients, la poursuite du traitement anticancéreux est compromise (diminution ou espacement des doses, mauvaise observance). La mucite a donc un impact sur le pronostic du patient et il est important de la prendre en charge.

C. Physiopathologie

Les mucites sont dues à l'altération de l'épithélium buccal et du tissu conjonctif sous-jacent entraînant des ulcérations (3). À l'état physiologique, les kératinocytes sont constitués d'un cytoplasme possédant des filaments de cytokératine, ainsi que des protéines de soutien de type profilagrine ou involucrine et des précurseurs. C'est cet ensemble qui est responsable de l'épaisseur et de la résistance mécanique de la muqueuse. Dans le cadre pathologique, les agents cytotoxiques bloquent la différenciation des kératinocytes vers le phénotype final et entraînent une diminution de l'épaisseur ainsi que l'apparition d'ulcérations (pertes de substances profondes atteignant le chorion) sur la muqueuse.

Selon l'AFSOS (Association Francophone pour les Soins Oncologiques de Support), la physiopathologie des mucites chimio ou radio-induites est la suivante (4):

- **Phase 1: Initialisation**

Cette phase correspond aux lésions directes des traitements oncologiques (chimio ou radiothérapie) avec l'altération des cellules et des brins d'ADN dans l'épithélium basal et la sous-muqueuse. On observe également la génération de radicaux libres (Reactive Oxygen Species ou ROS) jouant un rôle médiateur pour les événements biologiques des phases ultérieures (4).

Ces radicaux libres ont deux actions :

- Directe par dommage direct des agents cytotoxiques sur la muqueuse et les vaisseaux
- Indirecte par l'activation de facteurs de transcription

- **Phase 2: Réponse primaire**

L'altération des brins d'ADN et des cellules ainsi que la production de radicaux libres induisent une cascade de réactions aboutissant à la production de cytokines pro-inflammatoires. Ces cytokines entraînent la stimulation de plusieurs voies menant à des lésions ou à la mort des cellules basales par apoptose (4).

- **Phase 3: Amplification du signal**

La libération de cytokines pro-inflammatoires endommage les cellules mais crée également un feedback positif qui amplifie les lésions directes causées par la radio ou chimiothérapie.

- **Phase 4: Ulcération**

Cette phase est caractérisée par l'apparition de lésions douloureuses et sujettes à la colonisation bactérienne (4). Cette prolifération bactérienne va entraîner de nouveaux dommages tissulaires ainsi qu'une production et une libération de cytokines pro-inflammatoires supplémentaires par les cellules mononucléaires infiltrantes.

- **Phase 5: Cicatrisation**

La mucite est généralement un événement aigu disparaissant progressivement après l'arrêt du traitement anticancéreux (4). La cicatrisation se fait progressivement en quelques jours à l'arrêt de la chimiothérapie, et en deux à quatre semaines après la radiothérapie.

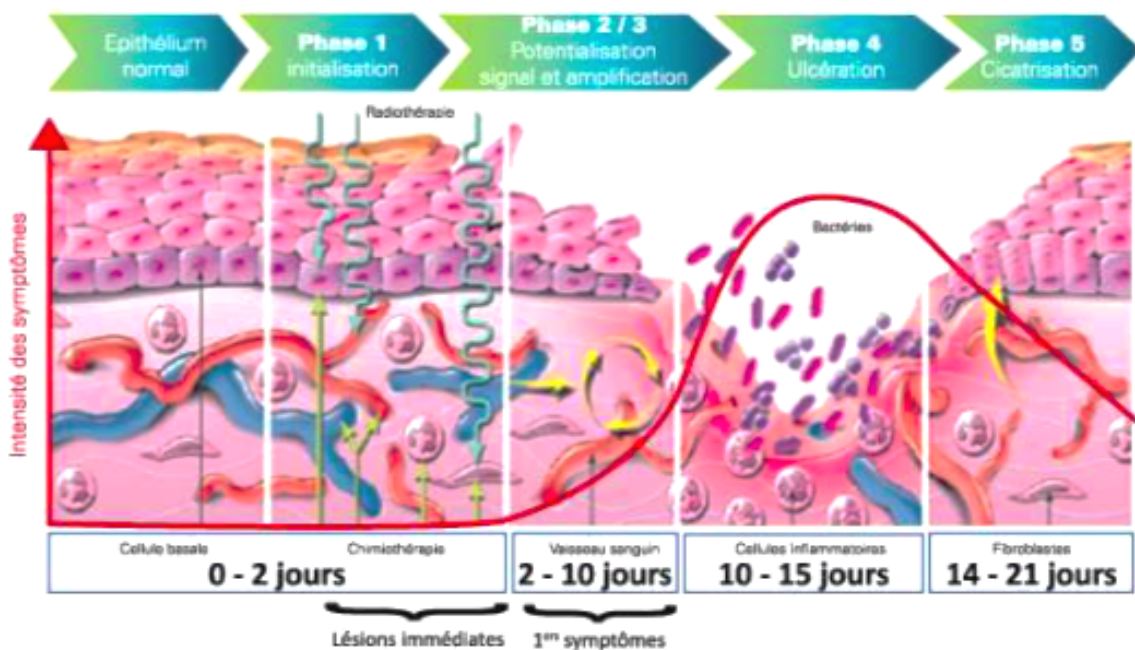


Figure 1: Physiopathologie de la mucite d'après SONIS ST (3).

D. Signes cliniques

Cliniquement, la mucite se traduit par des ulcérations inflammatoires initialement circonscrites qui peuvent évoluer et devenir diffuses et profondes (5). Elles sont parfois associées à des pseudomembranes. Un érythème et/ou un oedème inflammatoire précède généralement les ulcérations. Ces dernières sont irrégulières, de grande taille et peuvent se surinfecter. Les lésions sont principalement retrouvées sur les zones non-kératinisées de la cavité buccale, comme les faces ventrales et latérales de la langue, le plancher buccal, le palais mou ou la muqueuse jugale (5). Parfois, les lésions peuvent atteindre les zones kératinisées comme la face dorsale de la langue, le palais dur ou la gencive en cas d'association de la chimiothérapie et de la radiothérapie.

Le patient présente des douleurs orales intenses qui sont accompagnées d'autres symptômes:

- Dysphagie (gêne à la déglutition)
- Dysphonie (trouble de l'élocution)
- Odynophagie
- Hypersalivation ou à l'inverse xérostomie
- Sensation de brûlure buccale

Le patient, gêné par ses troubles, peut présenter des difficultés à s'alimenter. Un amaigrissement peut être constaté. Ces troubles ont des répercussions sur la vie sociale et un mutisme peut être remarqué dans les cas les plus graves. Il est donc important d'évaluer l'état nutritionnel du patient, notamment lorsqu'il y a une atteinte secondaire digestive.

Des complications peuvent également apparaître comme des saignements, une hémorragie ou une surinfection bactérienne. Les mucites sont des portes d'entrée pour les infections bactériennes, mycotiques ou virales avec un risque vital associé à certaines septicémies, notamment en cas d'immunosuppression associée.

D'autres effets indésirables au niveau buccal peuvent apparaître comme des candidoses, des aphtes, un herpès, une bouche malodorante ou une perlèche.

La mucite est considérée comme la sixième complication la plus pénible de la chimiothérapie. Elle se situe après la fatigue, l'alopecie, les nausées, les paresthésies, la diarrhée et est responsable d'une dégradation de la qualité de vie des patients atteints (7).

E. Facteurs de risque

Il existe plusieurs facteurs favorisant l'apparition de la mucite buccale ainsi que ses complications. Ceux liés au patient (6, 7) et ceux liés au traitement oncologique (6).

- a. Facteurs liés au patient
 - L'âge extrême
 - Le sexe féminin
 - L'hygiène bucco-dentaire
 - L'alcoolisme

- Le tabagisme
- Le diabète
- Problèmes buccaux et antécédents personnels de mucite
- Tumeur de type hématologique
- Xérostomie de base
- Xérostomie durant la chimiothérapie
- Un faible indice de masse corporelle

b. Facteurs liés au traitement

- Le nombre de cycles de chimiothérapie
- Dose reçue
- Nature de la chimiothérapie

Une mucite apparaît plus fréquemment quand plusieurs molécules de chimiothérapie sont associées (4).

Anthracyclines	Doxorubicine, daunorubicine, épirubicine, idarubicine, mitoxantrone
Vinca-alcaloïdes	Vinblastine, vinorelbine, vincristine, vindésine
Agents alkylants	Chlorambucil, Chlorméthine, Cyclophosphamide, Ifosfamide, Melphalan
Antimétabolites	5-FU, Cytarabine, Fludarabine, Gemcitabine, Hydroxyurée, Méthotrexate, Mercaptopurine, Thioguanine
Sels de platine	Carboplatine, cisplatine

Tableau 1: Chimiothérapies mucitogènes selon le référentiel inter-régional de soins oncologiques de support

- Les voies d'administration des traitements cyto-toxiques

F. Classifications et prises en charge

1. Classifications

Plusieurs classifications existent pour évaluer la sévérité des mucites buccales. Elles sont importantes car permettront une bonne analyse clinique et par la suite l'optimisation de la prise en charge. Cela permettra un suivi clinique de qualité et à plus long terme. Des traitements préventifs et curatifs pourront être mis en place de manière adaptée dans le but d'améliorer l'état de santé du patient ainsi que son confort de vie.

Les diverses classifications reposent sur plusieurs critères à la fois objectifs (présence de lésions, d'érythème, d'ulcération), subjectifs (douleurs en bouche) et fonctionnels (difficulté à la phonation, à la déglutition ou à la mastication).

Deux échelles sont principalement utilisées (2, 7):

1. La **classification OMS** (classification des mucites selon l'Organisation mondiale de la santé, 1979). Elle permet une meilleure caractérisation de la mucite buccopharyngée en classifiant l'intensité de la mucite.

Grade	Signes fonctionnels
0	Pas de mucite
1	Érythème, sensation désagréable (douleurs)
2	Érythèmes, ulcères, alimentation solide possible
3	Ulcères, alimentation uniquement liquide possible
4	Alimentation per os impossible, alimentation entérale (par sonde) ou parentérale obligatoire. Nécrose de la muqueuse, saignements spontanés.
5	Décès

Tableau 2: Classification OMS de la mucite orale selon les signes fonctionnels

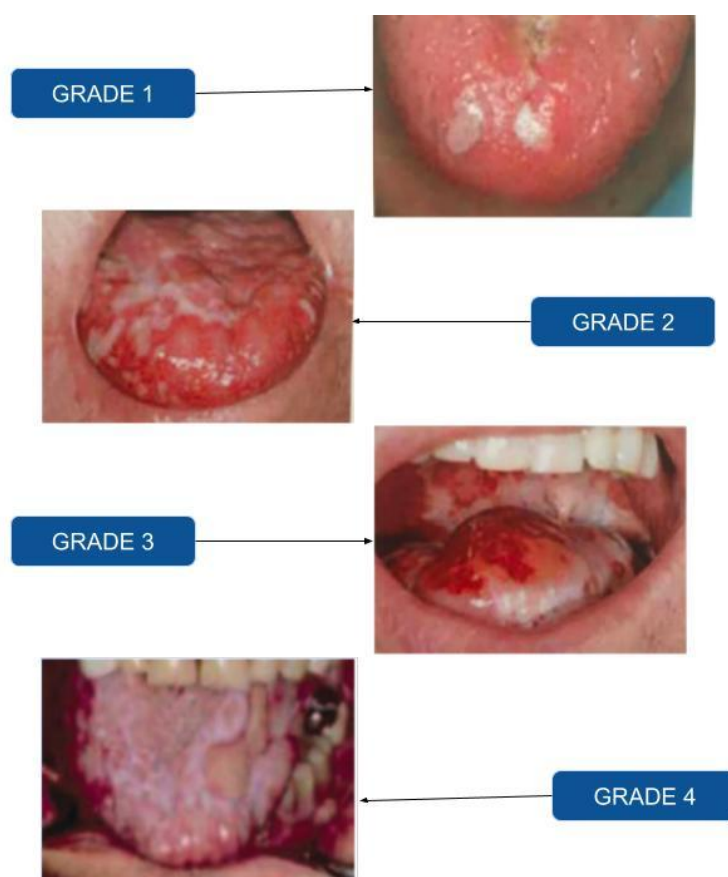


Figure 2: Caractéristiques de la mucite buccale selon l'échelle OMS
Illustrations du Dr Borovski - IGR Villejuif.

2. La classification des critères de toxicités en chimio-thérapie donnée par le National Cancer Institute (**NCI-CTC** [Common Toxicity Criteria] version 3.0 et 4.0) (2):

Grade	Signes cliniques CTCAE v3.0	Signes fonctionnels CTCAE v3.0	Signes fonctionnels CTCAE v4.0
0	Pas de mucite		Pas de mucite
1	Érythème de la muqueuse	Symptômes minimes, alimentation normale	Asymptomatique ou symptômes légers: pas de prise en charge nécessaire
2	Ulcérations isolées ou pseudo-membranes	Symptomatique mais peut s'alimenter avec une diététique adaptée	Douleur modérée, absence d'interférence avec une prise orale ; adaptation du régime alimentaire

			indiquée
3	Ulcérations confluentes; pseudo-membranes; hémorragie au contact	Symptomatique et incapacité à s'alimenter et à s'hydrater de manière correcte	Douleur sévère ; interfère avec une prise orale
4	Nécrose, hémorragie spontanée	Symptomatique avec menace du pronostic vital	Pronostic vital engagé, intervention en urgence indiquée
5	Décès	Décès	Décès

Tableau 3: Classification NCI-CTC de la mucite orale classant les grades en fonction des signes fonctionnels.

2. Diagnostic

Il est important de toujours réaliser une évaluation de l'état buccal. Cette évaluation passe par une anamnèse détaillée du patient avec le recensement exact des symptômes présents et du retentissement tant physique, que psychologique sur le patient. L'inspection précise de la muqueuse buccale, de la langue et des tissus mous à la recherche d'ulcérations ou d'érosions buccales permettra un diagnostic de certitude. Le patient décrira généralement une douleur mal calmée par les antalgiques.

Des lignes directrices de pratique clinique ont été définies par l'Association multinationale des soins de soutien en cancérologie et par la Société internationale d'oncologie orale (MASCC/ISOO) pour la prise en charge de la mucite (8).

3. Prise en charge préventive

La prévention est primordiale pour éviter ou retarder l'apparition des mucites. En tant que chirurgien-dentiste, une consultation pré-traitement précise à la recherche de sources infectieuses possiblement présentes est nécessaire. Les soins bucco-dentaires (soin des lésions carieuses, extractions, détartrage) devront être réalisés selon un programme convenu en fonction de l'urgence des traitements oncologiques. Une bonne hygiène bucco-dentaire limitera l'apparition de mucite (2).

a. Hygiène bucco-dentaire

Les méthodes correctes d'hygiène bucco-dentaire doivent être instaurées le plus rapidement possible.

- Il faut enseigner au patient à se brosser les dents avec une brosse à dents souple voir très souple (brosse à dent chirurgicale 7/100e), trois fois par jour pour les patients qui ne mangent pas ou après chaque repas.
- Les patients doivent effectuer un brossage le plus doux possible, de la gencive vers la dent avec l'utilisation de dentifrice sans menthol de préférence.
- Le nettoyage inter-dentaire doit être réalisé avec des brossettes souples ou du fil dentaire.
- Les prothèses dentaires amovibles doivent être enlevées et nettoyées après chaque repas. Selon l'AFSOS et son référentiel sur les mucites et candidoses (4), il est conseillé de ne pas les enlever la nuit sauf en cas de muqueuses irritées ou inflammatoires ou en présence d'aphtes ou mycoses. Cela peut être adapté en fonction du patient et de ses habitudes.

b. Utilisation de bain de bouche

La prescription de bains de bouche non médicamenteux pluri-quotidiens avec agents neutres permet de garder une bouche saine. Nous pouvons par exemple citer les bains de bouche au bicarbonate de sodium 1,4%, sans adjonction d'un autre produit (7). Les bains de bouche antiseptiques à la chlorhexidine ou antifongiques sont à proscrire ainsi que les bains de bouche avec facteurs de croissance leucocytaires. Ils n'ont pas leur place dans la prévention des mucites buccales.

Le bain de bouche se fait (9):

- Aussi souvent que possible, au minimum 8 à 10 fois par jour, il faut que les 500 ml de solution soient pris dans les **8 heures** après ouverture du flacon.
- Si possible en gargarisme
- En le laissant dans la bouche 30 à 60 secondes avant de le recracher
- À distance des repas

c. Conseils diététiques

Il est conseillé de bien s'hydrater, en buvant au moins 2L d'eau (ou thé, tisane tiède, cola) par jour et de prendre des repas légers mais plus fréquents. L'alimentation doit être consommée à température ambiante et surtout pas chaude ou brûlante. Des aliments moelleux, mous voir mixés sont à privilégier (2).

Certains aliments vont être à bannir (2):

- Aliments durs (noisettes, chips)
- Aliments acides comme le citron, les tomates, le vinaigre
- Les épices, le poivre ou le piment
- Les aliments frits ou trop salés
- Les aliments irritants comme l'ananas

La consommation d'alcool et le tabagisme favorisent l'apparition des mucites et peuvent aggraver leur intensité. Il est important d'en informer le patient.

d. Autres moyens de prévention

Recommandations MACSS (Multinational Association of Supportive Care in Cancer) 2014 (8):

- La cryothérapie orale
 - **En prévention:** chez les patients recevant une chimiothérapie (bolus de 5-fluoro uracile): utilisation recommandée en séance de 30 minutes pendant la perfusion de chimiothérapie.
- La thérapie laser basse fréquence

Une méta analyse du réseau Cochrane de 2013 (4) suggère que le laser basse énergie aurait un effet bénéfique.

- **En prévention:** des mucites buccales induites par une chimiothérapie intensive avec ou sans irradiation corporelle intensive: utilisation recommandée.
- **En prévention:** chez les patients traités par radiothérapie, sans chimiothérapie concomitante, pour un cancer cervico-facial: utilisation suggérée.

4. Prise en charge curative

a. Prise en charge de la douleur

Les mucites ont une bruyante traduction clinique. Elles entraînent d'importants symptômes douloureux, la prescription d'antalgiques est donc nécessaire. Les antalgiques opiacés systémiques sont peu efficaces. L'utilisation d'antalgiques topiques comme la lidocaïne

(Crème buccale : DYNEXANGIVAL 1% / DYNEXAN 2%® / Gel oral: XYLOCAINE visqueuse 2%) ou la morphine est recommandée (3).

b. Hygiène bucco-dentaire

L'existence de lésions hémorragiques peut amener à la prescription de bains de bouche d'acide tranexamique, dont l'action sera topique locale. Dans tous les cas, les mesures hygiénodietétiques habituelles telles que bains de bouche au bicarbonate, les soins de bouche, brossage des dents avec une brosse à poils souples, éviction des aliments agressifs, etc., doivent être poursuivies.

c. Conseils diététiques

Une fois l'apparition de la mucite, il est important de conserver une hydratation importante et de suivre certains conseils diététiques de manière rigoureuse. L'AFSOS recommande d'évaluer l'état buccal avant d'expliquer les conseils aux patients afin qu'ils soient le mieux adaptés à la situation (4). Une fois les symptômes et les lésions apparus, nous pouvons parler de bouche à problèmes. Dans ces symptômes, nous retrouvons soit la bouche sèche, soit la bouche hémorragique (4).

1. Bouche hémorragique

- Alimentation froide, non irritantes
- Brossage à proscrire, éviter les prothèses dentaires jusqu'à cicatrisation ou remontée des plaquettes
- Utilisation d'acide tranexamique pour son action anti-hémorragique. Cette action sera topique locale:
 - En tamponnement
 - En bain de bouche
- Badigeonnage doux d'une compresse stérile ou d'un bâtonnet avec de la lidocaïne adrénaline en faisant attention au risque de fausse route.

2. Bouche sèche

L'important va être de stimuler la production de salive:

- Utilisation de glace pilée à sucer, de bâtonnets glycinés
- Boissons pétillantes
- Bonbons à sucer sans sucre/ fruits ou sorbets, gommes à mâcher
- Pulvérisation d'eau en l'absence de fausse route ou eau gélifiée si trouble de la déglutition
- Utilisation de salive artificielle

Grades	Préconisations
Grade 1	• Antalgiques de niveau I et II • Glace • Bain de bouche au bicarbonate de sodium 1,4%
Grade 2	• Antalgiques de niveau II et III • Tamponnement avec sucralfates • Bain de bouche méthylprednisolone + lidocaïne/procaïne • Badigeonnage avec compresse de lidocaïne visqueuse 2% pour un effet topique ou utilisation de crème buccale lidocaïne 1%
Grade 3	• Antalgiques de niveau III • Tamponnement avec sucralfates • Bain de bouche méthylprednisolone + lidocaïne/procaïne • Badigeonnage avec compresse de lidocaïne visqueuse 2% ○ Traitement parentéral: anti-infectieux en cas de surinfections, corticoïdes ○ Discussion de l'alimentation artificielle
Grade 4	• Mêmes préconisations que pour le grade 3 • Augmenter la fréquence des soins locaux • Discussion pluri-professionnelle pour le traitement de la douleur et l'alimentation artificielle.

Tableau 4: Tableau résumé des préconisations en fonction de la classification NCI-CTC v4

DEUXIÈME PARTIE

Le microbiote est l'ensemble des micro-organismes (bactéries, virus, parasites et champignons) non pathogènes, qui vivent dans un environnement donné. Il existe différents microbiotes dans l'organisme, situés au niveau de la peau, de la bouche ou encore des poumons (10).

Le gros intestin humain en accueille un, et peut être en lui-même décrit comme un écosystème microbien complexe. Il est prouvé qu'au moins 50 types de bactéries résident dans le côlon, comprenant plusieurs centaines d'espèces (10). Ces dernières ont un rôle dans la nutrition, la physiologie et le contrôle du système immunitaire de l'hôte. Ces activités diverses sont affectées par la physiologie et l'architecture de l'intestin postérieur.

Le tractus gastro-intestinal du nouveau-né est inoculé par la flore vaginale et fécale de la mère pendant la naissance. Au départ, il est retrouvé une prédominance de souches anaérobies facultatives telles que *Escherichia coli* ou *Enterococci*. C'est ensuite l'alimentation qui va jouer un rôle dans la création d'un microbiote plus varié, avec la présence de bifidobactéries, de bacteroides, de clostridies et de streptocoques. C'est après le sevrage (plus de 2 ans d'âge) que sera établi un microbiote semblable à la flore intestinale adulte (10).

C'est sur ce microbiote endogène que le probiotique, défini comme un micro-organisme exogène, va avoir une action favorable.

II. LES PROBIOTIQUES

A. Généralités

1. Historique

L'énoncé probiotiques est dérivé de deux termes grecs: "pro" et "bios" signifiant "pour la vie, en faveur de la vie". Il s'oppose au terme antibiotiques qui lui signifie "contre la vie". Il fait son apparition suite à l'observation de l'influence positive de certains micro-organismes sur le microbiote intestinal (11).

Cette notion de "bactéries santé" est apparue avec les travaux de Metchnikoff en 1907 (12) sur la consommation de produits laitiers fermentés, ancêtres du yaourt, par les paysans Bulgares. Cette alimentation aurait permis le maintien en bonne santé et la longévité de la population. Pour Metchnikoff (12), la consommation de *Lactobacillus* influençait positivement la microflore intestinale, diminuait la « putréfaction » et les activités toxiques microbiennes. Metchnikoff est donc le premier à avancer l'idée d'administrer des micro-organismes exogènes afin de pallier à un éventuel dysfonctionnement de notre microbiote intestinal endogène. Le concept « probiotique » est né. Il fut introduit officiellement dans la littérature

en 1965 par Lilly et Stillwell pour décrire les substances produites par un micro-organisme et stimulant la croissance d'autres micro-organismes.

2. Définition

Aujourd'hui, c'est la définition donnée par le F.A.O (*Food and Agricultural Organization*) en 2002 qui a été retenue par l'OMS (13):

« Un probiotique est un micro-organisme vivant (appelé aussi bactérie ou ferment) qui, ingéré en quantité suffisante, procure un bénéfice sur la santé de l'hôte, au-delà des effets nutritionnels traditionnels ».

On retient donc 4 grands points de cette définition (11):

1. Les probiotiques sont des micro-organismes vivants. Les micro-organismes préalablement détruits ne sont pas des probiotiques.
2. Ils sont ingérés par voie orale. Il s'agit généralement de médicaments, de compléments alimentaires ou de levures ajoutées aux aliments.
3. Ils procurent un effet bénéfique sur la santé.
4. Les probiotiques exercent leur action en régulant l'équilibre du microbiote intestinal.

Un micro-organisme qualifié de probiotique doit donc être retrouvé dans les selles et pour cela résister au transit gastrique et intestinal.

B. Identification et classification des probiotiques

1. Classification

La taxonomie est l'ensemble des principes qui permettent de classer et de valider le classement des organismes. Les micro-organismes sont classés en taxons, ou groupes, sur la base de leurs relations phénétiques et/ou phylogénétiques. La classification des bactéries est maintenant établie de manière phylogénétique. Dans une même famille de micro-organismes, on peut retrouver plusieurs genres bactériens. Un genre est lui-même constitué de plusieurs espèces.

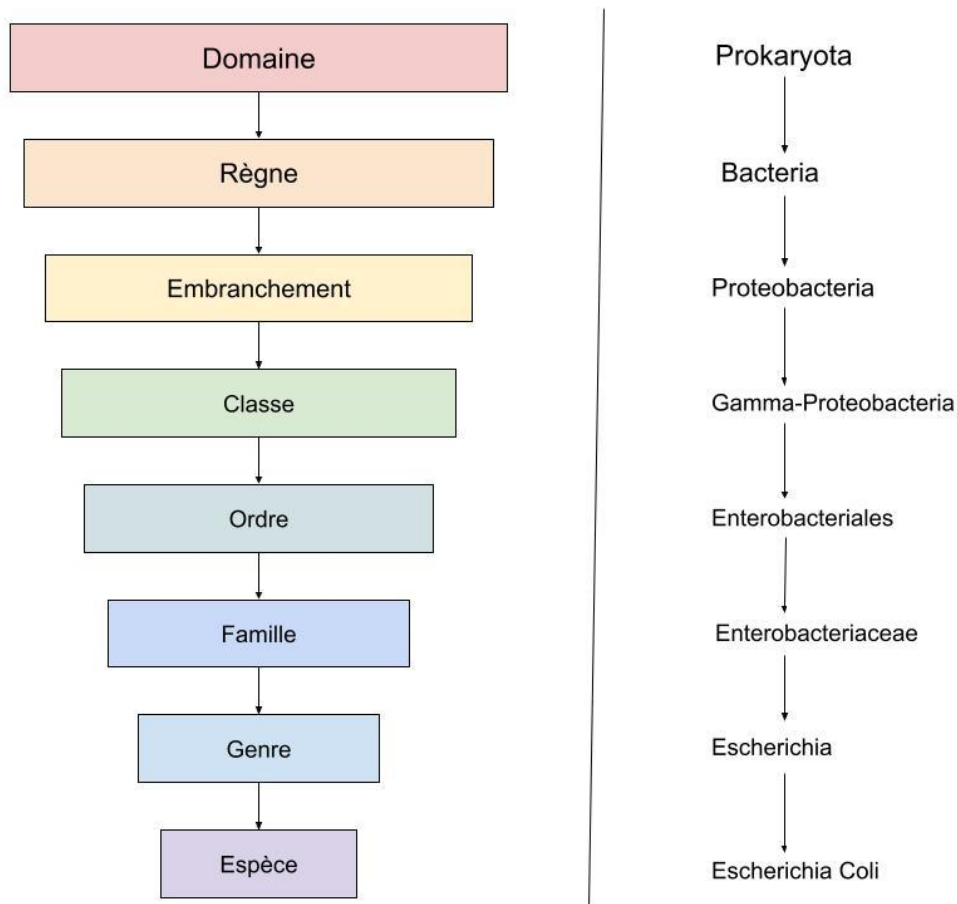


Figure 3: Taxonomie des bactéries / exemple de classification d'E.Coli.

2. Nomenclature

La nomenclature est l'ensemble des règles qui régissent l'attribution d'un nom à chaque taxon distinct. Une nomenclature universelle a été reconnue et acceptée pour les micro-organismes dans la communauté scientifique. Une souche probiotique est toujours identifiée par son genre, son espèce, sa sous-espèce et par des caractères alphanumériques qui permet d'identifier sa souche spécifique. Il existe des banques de culture reconnues internationalement, comme l'American Type Culture Collection (ATCC). Concernant le marketing ou les noms commerciaux, il n'existe pas de réglementation par la communauté scientifique (14).

3. Les probiotiques

La plupart des probiotiques les plus traditionnellement retrouvés et vendus dans le commerce sont des bactéries lactiques, c'est-à-dire les bactéries capables de transformer le sucre du lait en acide lactique. Elles ne sont pas pathogènes et sont souvent naturellement retrouvées dans le tube digestif de l'homme et des animaux. Les principales appartiennent au groupe *Bifidobacterium* et *Lactobacillus*. Les probiotiques peuvent aussi être des levures comme *Saccharomyces boulardii* ou des bactéries non lactiques (14). Nous pouvons citer des souches microbiennes comme *Bacillus*, *Enterococcus* ou *Escherichia coli*.

a. *Les lactobacilles*

Les lactobacilles appartiennent au genre *Lactobacillus*. Ce sont des bactéries:

- Gram positif
- Anaérobies facultatives
- Pléomorphes
- Immobiles
- De forme allongée et parfois de forme longue
- Asporogène

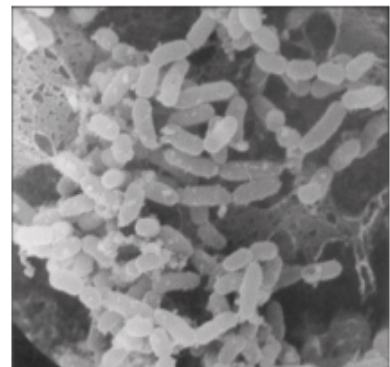


Figure 4: *Lactobacillus salivarius* UCC118.
(Blackwell Publishing Ltd) -
Échelle 2 μ m

Elles existent naturellement dans le système gastro-intestinal humain et sont aussi retrouvées dans le microbiote buccal et vaginal. Ce sont des bactéries capables de transformer le lactose en acide lactique, produisant ainsi de l'énergie (14).

Les espèces les plus courantes utilisées comme probiotiques sont:

- *Lactobacillus acidophilus*
- *Lactobacillus crispatus*
- *Lactobacillus salivarius*
- *Lactobacillus rhamnosus*
- *Lactobacillus gasseri*
- *Lactobacillus johnsonii*.
- *Lactobacillus casei*

b. Les bifidobactéries

Les bactéries de ce groupe sont des bacilles:

- À Gram positif
- Anaérobies strictes
- Non sporulées
- Non acido-résistantes
- Très polymorphes
- Immobiles
- Non capsulées
- Sous forme de bâtonnets incurvés aux contours irréguliers

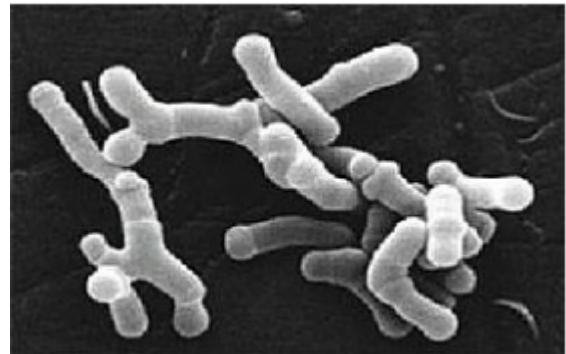


Figure 5: *Bifidobacterium longum*
(Wikipedia) - Échelle 1 μm

Elles sont le siège d'une fermentation hétéro-lactique caractérisée par la production d'acide lactique et d'acide acétique à partir de glucose, sans dégagement gazeux (15). Les bifidobactéries sont des habitants naturels du tractus gastro-intestinal de l'Homme tout au long de sa vie. Elles représentent une des populations dominantes de la flore colique.

Les souches les plus fréquemment retrouvées et utilisées sont:

- *Bifidobacterium animalis subsp. Lactis*
- *Bifidobacterium longum*
- *Bifidobacterium bifidum*
- *Bifidobacterium breve*

c. *Saccharomyces*

Les levures sont des champignons unicellulaires retrouvés dans divers produits alimentaires comme le yaourt, la bière ou les dérivés du lait. Les levures du type *Saccharomyces* ne font pas partie du microbiote. Une des plus utilisées est *Saccharomyces boulardii*. Il s'agit d'une levure qui a été isolée pour la première fois à partir de fruits de litchi en Indochine et peut être considérée comme un agent probiotique pour avoir la capacité de survivre dans le tractus gastro-intestinal, présentant une température optimale de 37 °C, et pour avoir la capacité d'inhiber la croissance de plusieurs pathogènes microbiens (16). Elle est non pathogène et sert notamment à lutter contre les diarrhées post-antibiotiques. La plus connue est l'**Ultra-levure®** commercialisé par le laboratoire Biocodex.

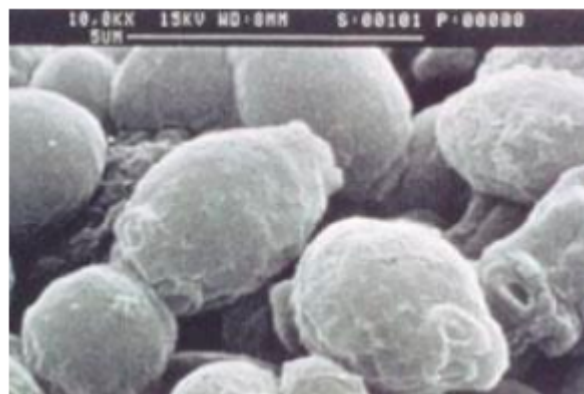


Figure 6: Saccharomyces cerevisiae var. boulardii - Échelle 5 µm

4. Principales souches commercialisées

<u>Souches</u>	<u>Producteurs</u>
<i>Bifidobacterium breve</i> strain Yakult	Yakult (<i>Japan</i>)
<i>B. lactis</i> Bb-12	Chr. Hasen, Inc. (<i>Danemark</i>)
<i>B. lactis</i> FK120	Fukuchan milk (<i>Japan</i>)
<i>B. lactis</i> HN019 (DR10)	New Zealand Dairy Board (<i>NZ</i>)
<i>B. lactis</i> LKM512	Fukuchan milk (<i>Japan</i>)
<i>B. longum</i> BB536	Morinaga Milk Industry Co. Ltd. (<i>Japan</i>)
<i>B. longum</i> SBT-2928	Snow Brand Milk Products Co. Ltd. (<i>Japan</i>)
<i>B. species</i> 420	Danlac (<i>Canada</i>)
<i>Enterococcus faecium</i> SF68	Cerbios Pharma (<i>Switzerland</i>)

<i>Escherichia coli</i> Nissle 1917	Ardeypharm
<i>Lactobacillus acidophilus</i> CK120	Matsutani Chemical Product (<i>Japan</i>)
<i>Lb. acidophilus</i> NCFB 1748	Arla (<i>Sweden</i>)
<i>Lb. acidophilus</i> 145	Danlac (<i>Canada</i>)
<i>Lb. acidophilus</i> 74-2	Danlac (<i>Canada</i>)
<i>Lb. acidophilus</i> DDS-1	Nebraska Cultures, Inc. (<i>USA</i>)
<i>Lb. acidophilus</i> LA-1	Chr. Hansen, Inc (<i>USA</i>)
<i>Lb. acidophilus</i> LB	Lacteol Laboratory (<i>France</i>)
<i>Lb. acidophilus</i> NCFM	Rhodia, Inc. (<i>USA</i>)
<i>Lb. acidophilus</i> R0011	Institut Rosell (<i>Canada</i>)
<i>Lb. bulgaricus</i> 1261	Danlac (<i>Canada</i>)
<i>Lb. casei</i> 01	Chr. Hansen (<i>Denmark</i>)
<i>Lb. casei</i> 744	Nutricia (<i>Netherlands</i>)
<i>Lb. casei</i> CRL431	Chr. Hansen (<i>Denmark</i>)
<i>Lb. casei</i> (<i>Denfesis</i>) DNI 14 001	Danone (<i>France</i>)
<i>Lb. casei</i> F19	Arla Foods (<i>Sweden</i>)
<i>Lb. fermentum</i> FC-14	Urex Biotech (<i>Canada</i>)
<i>Lb. rhamnosus</i> 1091	Danlac (<i>Canada</i>)
<i>Lb. rhamnosus</i> ATCC 7469	MicroBioLogics (<i>MBL</i>)
<i>Lb. rhamnosus</i> 271	Probi AB (<i>Sweden</i>)
<i>Lb. rhamnosus</i> GG (ATCC 53103)	Valio Dairy (<i>Finland</i>)
<i>Lb. salivarius</i> UCC118	Unversity College Cork (<i>Ireland</i>)
<i>Lactococcus. lactis</i> L1A	Essum AB (<i>Sweden</i>)
<i>Streptococcus thermophilus</i> 1131	Kenko-dontokoi (<i>Japan</i>)
<i>St. thermophilus</i> F2	Danlac (<i>Canada</i>)

Tableau 5: Principales souches probiotiques commercialisées et leur producteur (17)

C. Propriétés

Les probiotiques étant commercialisés et obligatoirement ingérés, ils doivent répondre à des critères de sélection rigoureux pour exercer pleinement les effets attendus. Pour la majorité, ils ne sont pas considérés comme des médicaments, une AMM n'est donc pas nécessaire. Quelques exceptions sont notables, comme **Ultra-levure®** ou **Bactilor®** utilisés dans le traitement de la diarrhée, ou encore **Actisoufre®** utilisé dans le traitement des affections respiratoires (18).

Pour le reste, on parlera plutôt d'aliments fonctionnels ou de compléments alimentaires. Plusieurs propriétés ont tout de même été définies pour sélectionner des probiotiques efficaces.

<u>Critères fonctionnels</u>	<u>Critères technologiques</u>
Souche caractérisée et non pathogène	Résistance aux antibiotiques
Origine humaine pour un usage chez l'humain	Survie dans le produit fini
Résistance aux sucs pancréatiques et intestinaux	Facilité de culture
Adhésion au mucus et aux cellules intestinales	Absence de propriétés organoleptiques indésirables
Production de substances antimicrobiennes et inhibition de pathogènes	

Tableau 6: Critères de sélection des souches probiotiques (19)

1. Être dénués de toute pathogénicité

Il est important de vérifier leur innocuité totale, c'est-à-dire leur absence totale de toxicité, notamment si la bactérie utilisée n'est pas retrouvée naturellement dans le système digestif humain comme c'est la plupart du temps le cas (11). Les micro-organismes ne doivent pas présenter d'activités métaboliques nocives, d'activité hémolytique, de potentiel infectieux ou de production de toxines. Leur utilisation sans risque depuis longtemps dans l'alimentation humaine, surtout dans les produits laitiers, atteste tout de même de leur bénignité. Cette approche a permis de dresser une liste de probiotiques jugés "historiquement" sûrs, les souches à statut QSP (Qualified Presumption of Safety) en Europe ou GRAS (Generally Recognized As Safe) aux Etats-Unis (20).

Peu d'effets secondaires sont retrouvés après l'ingestion de probiotiques mais quelques cas ont été rapportés (11):

- Rares cas d'infection liés à une forte consommation de produits laitiers. Les cas de bactériémies ou d'endocardites sont rares et restent associés à des pathologies sous-jacentes sévères ou à des interventions médicales lourdes.
- Immunostimulation excessive: un seul cas d'hépatite auto-immune aggravée par l'ingestion massive de yaourt a été répertorié.
- Transfert de gène

2. Parvenir jusqu'à l'intestin sous forme viable

Les aliments ingérés vont être dégradés tout au long du tube digestif par des mouvements mécaniques et enzymatiques. Une grande quantité de micro-organismes ingérés va être détruite au cours du processus. Pour espérer être efficaces, les probiotiques doivent eux parvenir vivants au site de leur action, l'intestin, et donc résister aux divers mécanismes de défense de l'hôte (11). La capacité de survie des probiotiques va dépendre de la souche ingérée, mais également des facteurs alimentaires avec lesquels ils vont être ingérés ainsi que de leur forme galénique. Les défenses de l'hôte peuvent aussi modifier ce paramètre.

A la suite de l'ingestion, les probiotiques vont rencontrer les principaux obstacles de la digestion:

- Les enzymes buccales
- Le pH acide du suc gastrique. La survie du probiotique dans l'estomac va dépendre de sa capacité à tolérer ce faible pH stomacal. Cette résistance est augmentée par l'ingestion simultanée d'aliments. (21)
- La concentration de bile et de mucus présents dans l'intestin. En effet, une fois l'acidité vaincue au niveau gastrique, les micro-organismes font face à l'action détergente des sels biliaires sécrétés au niveau du duodénum.
- Le péristaltisme

3. Être adhérents à la muqueuse intestinale

Il semble être important que les souches probiotiques soient adhésives à la muqueuse intestinale pour être pleinement efficaces (11). Cela permettrait une colonisation ainsi qu'une croissance favorable dans le tube digestif afin d'obtenir un effet barrière optimal à la protection contre certaines bactéries pathogènes. Cette protection passerait également par des mécanismes de compétition évitant l'implantation de pathogènes sur les cellules épithéliales intestinales.

De plus, cette adhésion entraînera une meilleure rétention de la souche dans l'intestin car elle permettra une meilleure résistance aux mouvements péristaltiques intestinaux (22). Plus le micro-organisme séjourne longtemps dans le tube digestif, plus son effet pourra être maximal. L'adhésion intestinale serait aussi importante pour l'immunomodulation puisque les souches adhérentes seraient en contact direct avec les cellules immunes épithéliales.

Ces deux derniers points sont vérifiés sur les souches probiotiques par des tests *in vivo* et *in vitro*. Par exemple, pour prédire la survie *in vivo* des micro-organismes dans le tube digestif, des modèles *in vitro* simulant l'acidité gastrique et les sécrétions de la bile et du pancréas ont été utilisés (22). Des études *in vivo* sont également faites en mesurant la concentration de probiotiques dans les selles pour étudier sa résistance. Quant à l'adhésion intestinale, pour la mesurer *in vivo*, il est nécessaire de réaliser des biopsies intestinales sous coloscopie. Des tests *in vitro* ont donc été privilégiés, mais sont controversés (22).

4. Activité antimicrobienne

La souche probiotique étant ingérée pour exercer des bienfaits sur l'intestin humain, il est important qu'elle soit capable d'inhiber le développement de pathogènes (11). Plusieurs mécanismes d'action ont été recensés (11, 22):

- La production de substances antagonistes de type peroxyde d'oxygène, bactériocines ou acides organiques.
- En empêchant l'adhésion des germes indésirables aux cellules de la paroi intestinale.
- En stimulant le système immunitaire
- En créant une compétition pour les nutriments, entraînant une diminution de la quantité de ces derniers pour les pathogènes.

5. Viabilité et survie dans le produit fini

Les caractéristiques des souches sélectionnées ne doivent pas disparaître pendant les procédés de fabrication, de conservation ou d'utilisation (11). Cette fabrication fait appel à des techniques telles que la lyophilisation, la centrifugation ou l'atomisation ainsi qu'à des variations importantes de températures parfois néfastes pour la survie des micro-organismes. Une chaîne de contrôle de qualité doit être mise en place pour contrôler la possible contamination par des micro-organismes indésirables. Des études sur la viabilité des souches sont donc indispensables pendant toute la chaîne de fabrication. La qualité initiale du probiotique ainsi que toutes ses propriétés nécessaires à exercer des bienfaits sur la santé humaine doivent aussi être conservées pendant les phases de manipulation et de stockage du produit mais aussi pendant sa conservation (22).

6. Résistance aux antibiotiques

La sensibilité aux antibiotiques est un critère pré-requis à la commercialisation de la souche, permettant de s'assurer que l'utilisation du probiotique n'entraînera pas de résistances (20). Pour cela, il faut que la souche utilisée ne contienne pas de gène transmissible codant une résistance aux antibiotiques afin d'éviter la transmission de ce gène du probiotique vers le microbiote intestinal (23). Le cas contraire est également possible avec la transmission du gène du microbiote vers le probiotique qui pourrait ensuite lui-même le transmettre vers un pathogène, chez qui la résistance pourrait avoir des conséquences graves. La durée de vie relativement courte du probiotique dans l'intestin ainsi que sa faible prolifération dans le tube digestif rendent la probabilité de ce transfert faible.

Au vu de la grande consommation de probiotiques et ce depuis très longtemps, très peu d'effets indésirables dus à leur consommation ont été répertoriés dans la littérature scientifique. Néanmoins, devant les quelques effets néfastes graves listés, il est quand même nécessaire de donner quelques directives d'utilisation et de s'assurer d'un contrôle rigoureux des critères exigés.

D. Modes d'action

Les mécanismes d'action des probiotiques ne sont pas toujours bien compris, ce qui est l'un des problèmes pris en compte par l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA), qui a récemment refusé les allégations de santé des probiotiques commercialisés, faute de preuves suffisantes. Les mécanismes d'action des probiotiques sont donc principalement documentés par des études in vitro ou sur des modèles animaux avec les limitations conséquentes pour extrapoler ces résultats à l'homme (24).

Ces études ont prouvé que la consommation de probiotiques va entraîner des modifications de la microflore intestinale. Ces modes d'action sont complexes et peuvent être divisés en trois groupes et plusieurs sous-groupes que nous retrouvons sur la figure 7:

- Les effets directs sur le système intestinal
 - Effet sur la digestion avec la fermentation de composants alimentaires non digérés
 - Effets sur la motricité et les jonctions serrées
- Les changements du microbiote intestinal
 - Concurrence pour les nutriments et les fixations
- La modulation de la réponse immunitaire par interaction avec le système immunitaire associé à l'intestin

Des recherches récentes montrent que les mécanismes d'action du probiotique vont toujours dépendre de la souche bactérienne ingérée. Chaque souche possède ses propres propriétés qui ne peuvent être extrapolées automatiquement à toutes les espèces. Les activités de chaque souche dépendent également du mode d'administration ainsi que de la posologie déterminée, mais aussi du contexte pathologique dans lequel la souche est utilisée (25).

Les mécanismes d'action des probiotiques

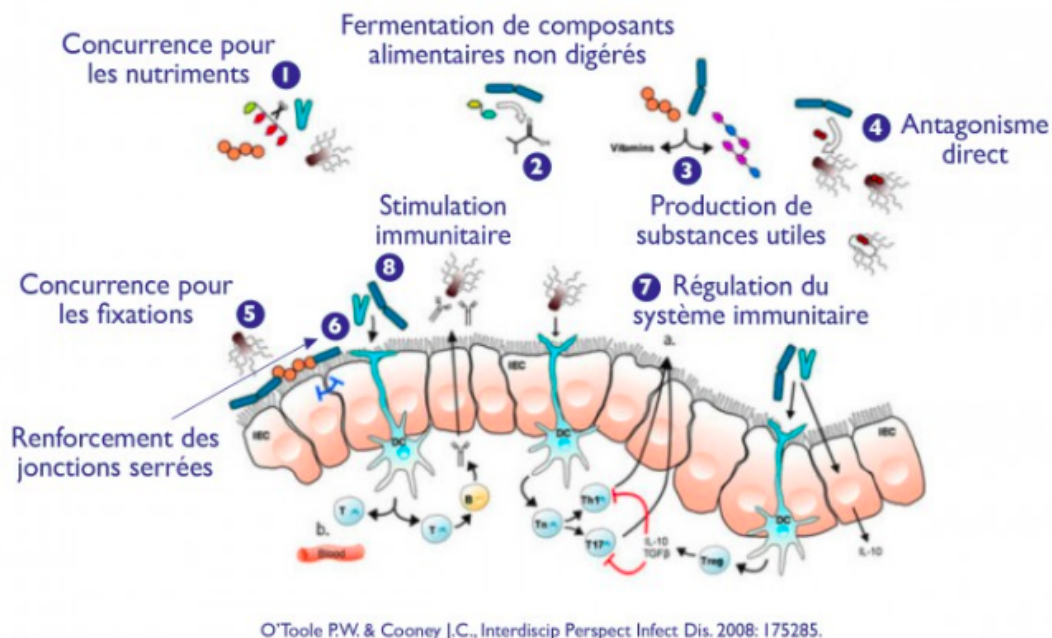


Figure 7: Mécanismes d'action des probiotiques au niveau du tube digestif, selon O'Toole P.W. & Cooney J.C (26)

1. Effets directs sur le système intestinal

a. *Effets sur la digestion*

Les probiotiques vont avoir une action sur de nombreuses enzymes digestives. Ils vont pouvoir augmenter leur nombre ou leur activité et même en produire davantage. Cela permettra d'améliorer significativement la digestion et l'absorption intestinale, plus particulièrement chez des sujets ayant un déficit enzymatique. Nous pouvons prendre l'exemple du lactose, les bactéries présentes dans le yaourt améliorent la digestion de ce sucre dans l'intestin grêle, de 6 à 33% selon les études (27).

L'effet favorable des probiotiques sur la digestion du lactose s'explique principalement par l'ajout intraluminal de la lactase d'origine bactérienne (28). Cette enzyme est libérée dans l'intestin grêle proximal par lyse cellulaire sous l'effet de l'acidité gastrique et des sels biliaires. Elle pourra aussi être produite par les bactéries survivantes dans l'intestin, encore en transit et conservant une activité métabolique suffisante pour hydrolyser le lactose. Celles dont la membrane est ensuite facilement lysée par les acides biliaires libèrent leur lactase dans l'intestin.

Chez l'Homme, il n'y a pas d'effet favorable démontré des souches probiotiques sur l'absorption d'autres hydrates de carbone ni sur l'absorption des protéines.

b. Effets sur la motricité et le transit intestinal

Certaines souches probiotiques accélèrent le transit intra-luminal oro-anal ou colique, total et/ou segmentaire. Un lait fermenté par *Bifidobacterium animalis* souche DN-173 010 (108 UFC/g,) et par des bactéries lactiques a été donné à des volontaires sains âgés de 60 à 75 ans pendant 14 jours. L'essai randomisé a rapporté que la prise de ce lait accélère significativement le transit oro-anal chez les volontaires, de façon d'autant plus prononcée que le temps de transit initial est plus long (29).

Cet effet a été confirmé dans un autre essai contrôlé randomisé où la souche *B. animalis* souche DN-173 010 -108 UFC/g- ainsi que des souches du *yoghourt* -107 UFC/g-, ont été données pendant 14 jours chez des volontaires sains âgés de 50 à 75 ans. L'effet a été jugé dose-dépendant et s'est prolongé jusqu'à 6 semaines après l'arrêt du probiotique. La même souche DN-173 010 de *B. animalis* administrée en lait fermenté (108 UFC/g) pendant 21 jours a montré une accélération du transit colique total de volontaires sains de 20 à 40 ans, hommes ou femmes. L'effet chez la femme est plus prononcé que chez l'homme et concerne aussi le transit segmentaire sigmoïdien (30). Cette accélération prouvée du transit chez l'Homme sain ne donne néanmoins pas d'indication sur l'impact clinique de l'ingestion de souches probiotiques lors d'une constipation.

c. Amélioration de la fonction barrière de la muqueuse intestinale

Cette fonction barrière est liée à la qualité des jonctions serrées entre les cellules épithéliales intestinales. D'autres éléments participent également à cette fonction barrière comme les cellules de Paneth en produisant des peptides antimicrobiens (défensines, lysozyme), et du mucus. Le mucus agit comme une couche protectrice empêchant tout contact direct avec les bactéries de la lumière intestinale. Les probiotiques agissent donc au niveau des voies de signalisation et conduisent à l'augmentation de la couche de mucus ou à la production de défensines, mais aussi sur les protéines des jonctions serrées en améliorant leur fonction de barrière physiologique (24).

2. Modulation du microbiote

a. Compétition pour l'utilisation des nutriments

Le microbiote de l'intestin ne bénéficie que d'une quantité limitée de nutriments exploitables. Lors de l'absorption des probiotiques, une concurrence va s'installer entre ces derniers et les autres micro-organismes de l'intestin pour accéder à la nourriture. La quantité de nutriments sera ainsi également réduite pour les agents pathogènes (31). La consommation par les probiotiques de micronutriments utiles à de potentiels micro-organismes néfastes est donc un moyen pour inhiber leur croissance. C'est notamment le cas pour la consommation de fer qui est essentielle pour pratiquement toutes les souches bactériennes sauf les *lactobacilles*, d'où l'intérêt de ces micro-organismes en tant que probiotiques.

b. *Production d'un environnement défavorable au développement des pathogènes*

Un des modes d'action des souches probiotiques est de créer un environnement contraignant au développement des bactéries pathogènes. Plusieurs modifications ont été recensées:

- Une étude a démontré que l'ingestion d'une préparation de probiotique VSL#3 contenant 8 souches différentes chez des patients atteints de rectocolite hémorragique entraînait une diminution du pH luminal (32). Les souches *Lactobacilles* produisent du lactate, de l'acétate ou du propionate provoquant une acidification du milieu permettant d'inhiber l'activité enzymatique des bactéries acidosensibles Gram- et donc leur croissance. La diminution du pH local intraluminal colique freine ainsi la colonisation de l'intestin par les agents pathogènes.
- Une des modifications est la production de composés antimicrobiens, appelés bactériocines. L'activité inhibitrice de ces bactériocines varie. Les bactériocines ont un spectre d'action relativement étroit, l'activité bactéricide ou bactériostatique est essentiellement dirigée contre des espèces taxonomiquement proches de la souche productrice (33). Certains inhibent donc d'autres *lactobacilles* mais certains sont aussi actifs contre un plus large éventail de bactéries Gram- et Gram+ ainsi que contre des levures et des moisissures. Par exemple, le probiotique *L. Salivarius ssp. Salivarius UCC118*, appartenant à la famille des *Lactobacilles*, produit un peptide qui inhibe un large éventail d'agents pathogènes tels que *Bacillus*, *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Listeria* et *Salmonella*. (34)
- Les probiotiques peuvent entraîner l'inhibition des toxines produites par les agents pathogènes.

c. *Compétition pour les sites d'adhérence*

Les probiotiques adhèrent à la muqueuse épithéliale intestinale en se liant aux protéines de la couche de surface. Cela laisse moins d'espace libre pour que les micro-organismes pathogènes y adhèrent et provoquent des infections.

La propriété anti-adhésive des probiotiques peut résulter d'une compétition pour un même récepteur mais aussi de la production accrue de mucine et de biosurfactants, indispensables à la fonction de barrière de l'épithélium intestinal (35).

Ainsi, plusieurs souches de *lactobacilles* et de *bifidobactéries* sont en mesure de rivaliser avec des bactéries pathogènes comme *Bacteroides vulgatus*, *Clostridium difficile*, *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes* ou encore *Yersinia enterocolitica*.

3. Effets sur le système immunitaire

Plus de 70% des cellules immunitaires sont situées au niveau de l'intestin, en particulier dans l'intestin grêle, constituant le tissu lymphoïde associé à l'intestin (GALT). Les plaques de Peyer sont des sites particuliers comportant un centre folliculaire et recouverts de cellules M associées à l'épithélium. Elles sont l'un des sites d'induction de la réponse immunitaire dans l'intestin (17).

L'activation de la réponse immunitaire nécessite la reconnaissance de récepteurs spécifiques des cellules de l'immunité innée: cellules épithéliales, cellules dendritiques et macrophages. Ces récepteurs appelés récepteurs de reconnaissance de formes (PRR) comprennent principalement des récepteurs de type Toll (TLR) et des NOD (nucleotide oligomerization domain receptors). Ils sont reconnus par certains composants structuraux répétés à la surface des micro-organismes appelés motifs moléculaires associés aux microbes (MAMP) qui interagissent avec l'épithélium intestinal et stimulent les cellules du système immunitaire intestinal au niveau de la lamina propria (17). Les conséquences sont l'activation des cellules T régulatrices et la différenciation des lymphocytes T auxiliaires (Th) induisant la production de cytokines pro- ou anti-inflammatoires.

Les bactéries à potentiel probiotique ont des effets qui peuvent être locaux et limités à la stimulation de l'immunité intestinale seule. Les études *in vitro* indiquent que des probiotiques peuvent entraîner une stimulation par les cellules immunitaires de la sécrétion de cytokines, Th1 le plus généralement (IFN γ , TNF α , IL1 β), avec des effets dépendant des souches. Néanmoins, ces études ont été faites en mettant en contact direct la bactérie et la cellule immunitaire, ce qui n'est probablement pas représentatif de la physiologie intestinale. Cependant, l'ensemble des études cliniques chez l'homme converge vers une modulation de l'immunité innée (activation de la phagocytose et de lymphocytes NK) par l'administration orale de différentes souches de lactobacilles et de bifidobactéries (36). Les probiotiques influencent aussi le fonctionnement des cellules dendritiques, qui détectent les dangers éventuels à l'intérieur de l'intestin et déclenchent une réaction des cellules T.

Certaines souches probiotiques ont aussi la capacité de favoriser la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes et d'augmenter la production d'immunoglobuline A sécrétoire. Les IgA polymères adhèrent à la couche de mucus recouvrant l'épithélium intestinal et se lient aux micro-organismes pathogènes, réduisant ainsi leur capacité à accéder et à se lier au glycocalyx membranaire des microvillosités des entérocytes et des colonocytes (37).

Les souches probiotiques jouent donc un rôle dans l'immunité innée mais également dans l'immunité adaptative.

E. Effets thérapeutiques

1. En gastro-entérologie

a. Traitement des diarrhées

Diarrhées aiguës

La diarrhée aiguë est définie par l'OMS par l'émission de selles molles ou liquides plus de 3 à 4 fois par jour. Elle est généralement le symptôme d'une infection gastro-intestinale, qui peut être due à divers micro-organismes (bactéries, virus ou parasites). Elle peut aussi avoir une origine médicamenteuse et est notamment souvent associée à la prise d'antibiotiques (38).

- Diarrhée infectieuse

La diarrhée infectieuse est un motif très fréquent de consultation car elle touche chaque année un grand nombre de personnes en France et dans les pays industrialisés. Dans les pays en voie de développement, elle est responsable d'une grande part de la mortalité néonatale et infantile. Si elles sont habituellement bénignes et souvent spontanément résolutes, les diarrhées d'origine bactérienne peuvent être associées à des complications digestives ou générales sévères, notamment sur des terrains fragilisés (jeunes enfants, vieillards, immunodéprimés, etc.) (39)

Lors d'un épisode de diarrhée infectieuse, le profil bactérien de la flore saprophyte se modifie avec une augmentation des bactéries aérobies et une diminution des bactéries anaérobies strictes. Ces constatations et le rôle de barrière du microbiote intestinal, c'est-à-dire du rôle protecteur du microbiote endogène vis-à-vis de l'implantation intestinale d'un micro-organisme pathogène, ont conduit à penser qu'une biothérapie préventive et curative de ces périodes de diarrhée infectieuse par des probiotiques pourrait être intéressante.

L'un des effets les plus intéressants de l'administration de probiotiques dans le cadre de diarrhées infectieuses a été la diminution des diarrhées nosocomiales à *rotavirus*. Ce sont ces diarrhées à *rotavirus* qui sont les plus fréquentes et les plus graves chez le jeune enfant. Pratiquement tous les enfants entre 3 et 5 ans sont infectés. Dans cette indication, le probiotique *Lactobacillus rhamnosus* GG, notamment dans 3 essais contrôlés randomisés ayant inclus plus de 1 000 enfants, a induit une diminution significative des diarrhées à *rotavirus* (40). Des succès similaires ont été décrits pour d'autres souches, comme *Lb. casei* Shirota, *Enterococcus faecium* SF 68, et même le simple yaourt (17).

Concernant la prévention du rotavirus, l'étude la plus connue a été réalisée par Saavedra et al. sur des nourrissons hospitalisés à long terme. Dans cet essai en double aveugle contre essai placebo, les auteurs ont constaté que *Streptococcus thermophilus* et *Bifidobacterium bifidum* pourraient réduire considérablement le risque de diarrhée (7% de cas avec probiotique vs 31% dans le groupe témoin) et l'excrétion du rotavirus (10 % d'excrétion avec probiotique vs 39 % dans le groupe témoin) (17).

- Diarrhée médicamenteuse

Les antibiotiques peuvent induire de profondes altérations de l'écosystème intestinal en favorisant le développement de bactéries pathogènes, responsable d'une modification de la flore et de son effet barrière. Des modifications du métabolisme bactérien et de l'efficacité de la fermentation de la flore sont aussi observées. Ces déséquilibres conduisent à l'apparition de diarrhées survenant chez 5 à 20% des sujets sous traitement. On parle de diarrhée associée aux antibiotiques (DAA). La restauration de l'écosystème par la prise de probiotiques de façon concomitante aux traitements antibiotiques permet de réduire ces effets en restaurant l'équilibre du microbiote intestinal, notamment de son effet barrière.

Clostridium difficile est le principal agent étiologique de la diarrhée nosocomiale chez les patients sous antibiothérapie. Il se développe de manière secondaire dans la flore intestinale affaiblie par les antibiotiques et est responsable de 95% des colites pseudomembraneuses. Les infections à *Clostridium difficile* se révèlent souvent récurrentes chez les patients âgés. Plusieurs études ont été réalisées et suggèrent un rôle thérapeutique potentiel de différents probiotiques souches, dont *Saccharomyces boulardii* et *L. rhamnosus* GG. Ces indications peuvent cependant exiger une certaine confirmation lors d'un essai contrôlé randomisé (17).

De manière générale, le microbiote redevient équilibré peu de temps après l'arrêt de l'antibiothérapie, ce qui suggère que les micro-organismes responsables de l'effet de barrière ne sont que transitoirement éradiqués, ou plutôt que leur multiplication est seulement inhibée durant le traitement antibiotique.

- Diarrhée du voyageur

Cette diarrhée aiguë survient chez près de la moitié des voyageurs visitant un pays à haut risque, où le niveau d'hygiène est inférieur et où le climat est chaud. La plupart des cas sont souvent bénins, à résolution spontanée mais les troubles digestifs peuvent parfois nécessiter un alitement de quelques jours et, plus rarement, une hospitalisation. Son origine infectieuse ne fait aucun doute et ce sont principalement des bactéries comme *Escherichia coli* qui sont retrouvées. Black et al. ont traité 94 touristes danois participant à un voyage de 2 semaines en Égypte avec un mélange de *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *bifidobacterium* et *S. thermophilus* ainsi qu'un placebo, dans une étude randomisée. La fréquence de la diarrhée du voyageur a été réduite de 71 % (très élevée) à 43 % ($P < 0,001$) (35).

b. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) regroupent des maladies caractérisées par une inflammation intestinale chronique ou récurrente, évoluant par poussées entrecoupées de phases de rémission. Ces troubles incluent la maladie de Crohn, la colite ulcéreuse et la pochite. Les mécanismes responsables de l'initiation et de la perpétuation du processus inflammatoire restent inconnus et sont sûrement multifactoriels. La théorie principale est que la maladie intestinale inflammatoire peut résulter de réponses anormales de l'hôte à certains membres de la flore intestinale ou d'une barrière muqueuse défectueuse. Le traitement peut être difficile et de nouveaux traitements sont nécessaires pour réduire l'apparition des symptômes et prévenir les récives (35).

Ces pathologies touchent l'enfant et l'adulte, mais la majorité des études cliniques concernant le rôle protecteur des probiotiques ont été réalisées chez l'adulte. Dans une étude ouverte, une administration de 10 jours de *L. rhamnosus* GG à 14 enfants atteints de la maladie de Crohn active ou inactive a entraîné une augmentation des cellules sécrétant de l'immunoglobuline A en β -lactoglobuline et en caséine, ce qui indique une interaction entre le probiotique et le système immunitaire local. Cependant, les *lactobacilles* n'ont pas influencé l'activité de la maladie, car le groupe d'étude était trop petit et l'étude était trop courte pour évaluer avec précision un effet clinique (35, 41). L'activité de *S. Boulardii* a également été étudiée quant à son efficacité sur les symptômes de la maladie de Crohn.

Une étude pilote contrôlée en double aveugle réalisée par Plein et Hotz a prouvé une réduction significative de la fréquence des selles et de l'activité de la maladie chez le groupe de patients recevant *S. Boulardii* (35). En parallèle, des études sur des modèles animaux donnent une orientation quant aux mécanismes d'action des probiotiques.

Par exemple, l'administration intra-colique de *L. reuteri R2LC* à des rats atteints de colite induite par l'acide acétique a considérablement réduit la maladie (42).

c. *Intolérance au lactose*

L'intolérance au lactose survient chez environ 70% de la population mondiale, sauf chez les bébés où l'intolérance primaire est quasiment inexistante. L'importance clinique de l'intolérance au lactose est plus prédominante chez les jeunes enfants, et se révèle souvent par une diarrhée acide et des matières fécales contenant des sucres réducteurs. Chez l'adulte, les symptômes sont moins graves: douleurs abdominales, crampes ou flatulences. Il a été clairement démontré que le yaourt améliore l'absorption du lactose chez les patients déficients en lactase et peut limiter les symptômes digestifs.

L'effet optimal est obtenu après ingestion de bactéries vivantes, sélectionnées pour leur capacité à synthétiser une bêta-galactosidase active. Un deuxième mécanisme d'action a été décrit, il s'agit de la livraison intestinale retardée du lactose après consommation de yaourt par rapport à la consommation normale de lait, en raison de la texture visqueuse du yaourt (17). Il a été montré que *Streptococcus thermophilus* et *Lactobacillus delbrueckii* sous-espèce *bulgaricus* améliorent la digestion du lactose et réduisent les symptômes liés à l'intolérance au lactose. Ceci a été confirmé dans un grand nombre d'études contrôlées portant chez des individus consommant des yaourts avec des organismes vivants (14).

2. En allergologie

Selon l'INSERM, l'allergie est un dérèglement du système immunitaire qui correspond à une perte de la tolérance vis-à-vis de substances étrangères *a priori* inoffensives et normalement bien tolérées: les allergènes. Si le nombre de personnes allergiques semble considérablement augmenter depuis plusieurs décennies, il existe aujourd'hui des solutions efficaces pour leur prise en charge, qu'il s'agisse de traitement médicamenteux ou de stratégie de désensibilisation.

L'augmentation de l'allergie dans les pays industrialisés s'explique par la théorie hygiéniste. «L'excès d'hygiène» entraîné par l'amélioration des conditions d'hygiène en périnatalogie est responsable d'une modification de l'implantation du microbiote entraînant une maturation inadéquate du système immunitaire. Cette théorie a été étayée par des études épidémiologiques démontrant des différences de microbiote entre enfants allergiques et non allergiques. Le nouveau-né naît avec un profil Th2 et une dysbiose peut empêcher le passage de Th2 à Th1, affectant potentiellement la santé, une orientation Th2 étant un facteur de risque de présenter une maladie allergique (24).

Dans les pays développés, le système immunitaire est moins sollicité par les infections stimulant la réponse Th1 (cytokines pro-inflammatoires, IFN, TNFa). En théorie, une réponse Th1 peut protéger contre le développement de maladies allergiques car les réponses Th1 et Th2 sont considérées comme mutuellement inhibitrices (36).

L'utilisation de probiotiques permettant une stimulation adéquate du système immunitaire est à nouveau séduisante, malgré les discordances dans les résultats des études sur la relation entre microbiote et allergie. De nombreux auteurs d'essais cliniques ont rapporté des résultats prometteurs. Par exemple, une étude d'intervention postnatale avec des probiotiques pour les enfants à haut risque de maladie atopique, a montré que les probiotiques réduisent significativement la prévalence de la dermatite atopique chez ces nouveau-nés par rapport à celle chez les nourrissons recevant un placebo (17). Malheureusement, des résultats contradictoires entre les études ne permettent pas actuellement de recommander l'utilisation de probiotiques dans la prévention des allergies (24).

III. LES PRÉBIOTIQUES

A. Généralités

Le concept de prébiotique a été formalisé en 1995 par Gibson et Robertfroid comme « *un ingrédient alimentaire non digestible qui affecte bénéfiquement l'hôte en stimulant de façon sélective la croissance et/ou l'activité d'une ou d'un nombre limité de populations bactériennes établies dans le côlon, améliorant ainsi la santé de l'hôte* » (43).

Cette première définition ne s'arrête que sur l'aspect des modifications de composition de la flore commensale. Or, les prébiotiques ont également été caractérisés pour moduler les activités métaboliques microbiennes influençant la physiologie de l'hôte à travers des activités enzymatiques ou la production de métabolites actifs (44).

La définition initiale a donc été requalifiée en 2007 par les mêmes auteurs de la façon suivante : « *les prébiotiques sont des ingrédients alimentaires fermentés de façon sélective qui induisent des modifications spécifiques à la fois dans la composition et l'activité de la microflore gastro-intestinale et qui favorisent le bien-être et la santé de l'hôte* » (43).

B. Classification

Les prébiotiques avérés à ce jour sont tous des glucides, pour la plupart d'entre eux des oligosaccharides, des fructo-oligosaccharides ou des gommes. La majorité possède un faible degré de polymérisation à l'exception des amidons résistants. Ils doivent en effet stimuler la croissance des bifidobactéries endogènes en tant que source de carbone et pour cela être de nature glucidique.

De telles molécules sont présentes naturellement dans l'alimentation et d'autres sont ajoutées dans des aliments à visée fonctionnelle ou dans des suppléments alimentaires. Les prébiotiques et les catégories d'aliments qualifiées de prébiotiques sont très majoritairement composée de fibres et polymères glucidiques (45), dont les plus connus sont (46):

- Les fructanes, polymères de fructose, parmi lesquels on trouve :
 - L'inuline, présente dans plusieurs végétaux (oignons, ail, asperges, artichauts, bananes) et principalement extraite des tubercules de chicorée
 - Les fructo-oligosaccharides (FOS), ou oligofructoses, se trouvant naturellement présents dans de nombreux aliments tels que le blé, les oignons, les betteraves, les bananes, le miel, l'ail et les poireaux, et pouvant aussi être produits soit par hydrolyse de l'inuline, soit par biosynthèse à partir de saccharose et de fructose
- Les galacto-oligosaccharides (GOS) et les transgalacto-oligosaccharides (TOS)
- Le lactulose

Substance	Composition	Degré de polymérisation	Procédé d'obtention
Fructanes • Linéaires ○ Inuline ○ FOS ○ Levanes • Branchés (graminanes)	Glucose, fructose • liaisons β-2,1 • liaisons β-2,1 • liaisons β-2,6 • liaisons β-2,6 & β-2,1	• 10 à 60 • 2 à 9 • 20-30 (lorsque d'origine végétale*) • Inconnu	• Extraction • Hydrolyse enzymatique • Biosynthèse enzymatique
<i>Lactulose</i>	Galactose, fructose, liaisons β -1,4	2	Synthèse chimique
<i>Oligo (trans)galactosides (TOS)</i>	Glucose, galactose, liaisons β -1,6	2 à 5	Biosynthèse enzymatique
<i>Oligoxylosides (XOS)</i>	Xylose, liaisons β -1,4	2 à 9	Hydrolyse enzymatique
<i>Oligosides de soja (Raffinose & stachyose)</i>	Galactose, glucose, fructose, liaison α -1,6 et 1,2	3 à 4	Extraction
<i>Isomaltooligosides</i>	Glucose, liaisons α -1,6	2 à 5	Hydrolyse enzymatique Bioconversion enzymatique
<i>Oligolaminaranes (bêta-glucanes)</i>	Glucose, (+/- mannitol), liaisons β -1,3 et 1,6	5 à 25	Hydrolyse enzymatique
<i>D-Tagatose</i>	Tagatose	1	Extraction
<i>Amidons résistants</i>	Glucose, liaisons α -1,4 et 1,6	> 1000	Extraction

En gras, prébiotiques avérés. En italique, prébiotiques supposés.

*Les levanes produits par les micro-organismes présentent généralement des poids moléculaires supérieurs à 10⁶.

Tableau 7: Tableau des différents prébiotiques avérés et supposés (46).

C. Propriétés

Un prébiotique pour être qualifié comme tel doit donc (20):

- Être ni hydrolysé ni absorbé dans la partie haute du tube digestif. Ils ne doivent en effet pas être digérés.

- Être un substrat sélectif d'une ou plusieurs bactéries bénéfiques, commensales du côlon, dont la croissance va être alors stimulée et/ou le métabolisme activé
- Être "fermentescibles". Les produits testés doivent être métabolisés par des bactéries commensales de l'intestin.
- Doit induire une amélioration de la composition de la flore commensale

Les prébiotiques, tout comme les probiotiques, sont considérés comme des compléments alimentaires par la législation européenne (47). Les propriétés demandées pour ces produits sont donc soumises à la même réglementation et doivent respecter les mêmes critères que ceux décrits pour les probiotiques.

D. Mode d'action

L'intérêt principal des prébiotiques est de servir de substrat à certaines bactéries du tractus gastro-intestinal et ainsi favoriser leur croissance et/ou leur activité. La consommation de prébiotiques affecte largement la composition du microbiote intestinal et son activité métabolique. Cela est dû à la modulation du métabolisme des lipides, à l'amélioration de l'absorption du calcium et à la modification de la fonction intestinale (48).

Le mécanisme d'un effet bénéfique des prébiotiques sur les fonctions immunologiques reste incertain. Plusieurs modèles possibles ont été proposés:

- Les prébiotiques sont capables de réguler l'action des enzymes lipogéniques hépatiques en influençant la production accrue d'acides gras à chaîne courte (SCFA), tels que l'acide propionique.
- La production d'AGCC (acide gras à chaîne courte), en particulier d'acide butyrique, d'acétate ou de propionate à la suite de la fermentation a été identifiée comme un modulateur de l'acétylation des histones, augmentant ainsi la disponibilité de nombreux gènes pour les facteurs de transcription.
- La modulation de la production de mucine.
- Il a été démontré que les FOS et plusieurs autres prébiotiques provoquent une augmentation du nombre de lymphocytes et/ou de leucocytes dans les tissus lymphoïdes associés à l'intestin (GALT) et dans le sang périphérique.
- La sécrétion accrue d'IgA par les GALT peut stimuler la fonction phagocytaire des macrophages intra-inflammatoires. (48)

E. Effets thérapeutiques

Les effets intéressants des prébiotiques en physiopathologie sont, outre l'effet sur la flore, la régulation de la production fécale et l'augmentation de l'absorption intestinale de certains minéraux. Des hypothèses ont également été proposées concernant l'impact des prébiotiques dans la restauration d'une homéostasie lipidique et glucidique, la stimulation du système immunitaire et des fonctions "barrières" de l'intestin, l'équilibre de la balance azotée ou encore la réduction du développement tumoral.

La consommation régulière de prébiotiques permettrait l'amélioration de l'intégrité du côlon, la diminution de l'incidence et de la durée des infections intestinales. La digestion et l'élimination sont nettement améliorées (49). Les prébiotiques entraînent une capacité accrue à favoriser la sécrétion de peptides gastro-intestinaux impliqués dans la régulation de l'appétit.

PREUVES SCIENTIFIQUES FORTES	
<i>Effets des prébiotiques</i>	<i>Mécanismes des prébiotiques</i>
- Faible valeur calorique	Non-digestibilité et fermentation colique complète en lactate, acides gras à chaîne courte (acétate, propionate, et butyrate) et gaz (Co2, H2, CH4)
- Modulation de la flore intestinale	Fermentation sélective par le microbiote au détriment de la flore pathogène
- Amélioration de la mobilité intestinale et soulagement de la constipation	• Augmentation de la pression osmotique • Production de butyrate fournissant de l'énergie aux colonocytes • Production de gaz • Accroissement de la biomasse bactérienne
PREUVES SCIENTIFIQUES PROMETTEUSES	
<i>Effets des prébiotiques</i>	<i>Mécanismes des prébiotiques</i>
- Stimulation de l'absorption des minéraux et réduction des risques d'ostéoporose	Acidification du milieu améliorant la solubilisation du calcium et du magnésium
- Effets hypolipidémiques, effets hypoglycémiques et prévention du diabète	• Production d'acétate et de propionate modulant la lipogénèse hépatique • Production de propionate modulant la gluco-néogénèse hépatique • Libération d'hormones intestinales (incrétines)
- Diminution des diarrhées	• Fermentation sélective par le microbiote au détriment de la flore pathogène • Production d'acides gras à chaîne courte stimulant

	l'absorption d'eau par le côlon
- Diminution des risques du cancer du côlon	• Modulation du système immunitaire via le microbiote endogène • Production de butyrate régulant la prolifération des cellules altérées • Modulation du microbiote exhibant une faible activité enzymatique carcinogénique
- Prévention des infections intestinales	• Fermentation sélective par le microbiote endogène • Production d'acides gras à chaîne courte induisant un milieu acide • Modulation du système immunitaire via le microbiote
- Prévention des allergies	• Diminution du risque de dermatite atopique
- Réduction des maladies inflammatoires de l'intestin	• Effets possibles à dose modérée sur le syndrome du côlon irritable • Réduction de la pochte • Réduction de l'inflammation mucosale au cours de la colique ulcéraive • Réduction de l'inflammation de l'activité de la maladie de Crohn
- Effets sur la physiologie humaine	• Amélioration de la santé des os (absorption du calcium, résorption osseuse) • Diminution du poids corporel • Diminution de la masse grasseuse • Stimulation du système immunitaire: augmentation de l'activité des cellules NK, de la phagocytose, de la production d'IL-10, de la production d'IgA

Tableau 8: Effets positifs sur la santé obtenus avec les prébiotiques (50)

L'effet d'un prébiotique sur la santé ne peut pas seulement s'expliquer par un avantage fermentaire, mais aussi par des interactions entre les différentes populations bactériennes de l'écosystème: le prébiotique exerce un effet écologique.

IV. LES SYMBIOTIQUES

A. Généralités

La consommation depuis longue date des probiotiques, dans l'alimentation ou en compléments alimentaires, ainsi que des prébiotiques a entraîné l'utilisation, en symbiose, de ces deux concepts afin d'obtenir si possible une synergie de leurs effets. C'est Gibson et Roberfroid en 1995 qui ont inventé le terme « symbiotiques » (43). La définition la plus récente les décrits comme des produits qui « *exercent des effets bénéfiques chez l'hôte en améliorant la survie et l'implantation de micro-organismes vivants, ingérés sous forme de compléments alimentaires, dans la flore gastro-intestinale, en stimulant spécifiquement dans le tractus intestinal la croissance ou le catabolisme d'une ou d'un nombre limité de bactéries bénéfiques pour la santé, et en améliorant l'équilibre de la microflore gastro-intestinale* ». Cette définition indique qu'il n'est pas nécessairement requis d'avoir un effet synergique des prébiotiques et probiotiques et que chaque composant du symbiotique peut avoir des effets indépendants.

Il est pourtant préférable qu'un symbiotique soit une combinaison appropriée de probiotiques et de prébiotiques. En effet, un mélange satisfaisant des deux composants se doit d'offrir plus d'avantages pour la santé par rapport à ceux de chaque composant lorsqu'il est administré individuellement (51). L'association d'une souche probiotique à un substrat prébiotique qui lui est avantageux permet de favoriser sélectivement sa croissance, ce qui doit potentialiser les effets bénéfiques de ce dernier sur la santé de l'hôte.

Ces symbiotiques dits réels améliorent ainsi la survie, l'implantation et les activités des souches probiotiques nouvellement ajoutées dans le tractus intestinal de l'hôte. Ils lui permettent d'acquérir une plus grande tolérance aux conditions environnementales, notamment à l'oxygénation, au pH et à la température dans l'intestin d'un organisme particulier. Une telle action de synergie doit être démontrée scientifiquement.

Les symbiotiques se trouvent couramment dans les produits fermentés et laitiers, les fruits et les légumes crus (51).

B. Associations

PROBIOTIQUES (bactérie)	PRÉBIOTIQUE (substrat)
Lactobacillus, Streptococcus, Bifidobacterium	Fructo-oligosaccharide
Lactobacillus, Streptococcus, Enterococcus	Fructo-oligosaccharide
Lactobacillus, Bifidobacterium	Oligofructose
Lactobacillus	Inuline

Tableau 9: Associations symbiotiques (48).

C. Mode d'action

Ce type de préparation permet une survie plus longue des bactéries dans le supplément alimentaire, avec en conséquence une date limite d'utilisation plus tardive, un nombre accru de bactéries atteignant le côlon sous forme viable, une stimulation dans le côlon de la croissance et de l'implantation des bactéries exogènes et une activation de leur métabolisme (48). Ceux-ci influencent donc les interactions du microbiote avec l'épithélium intestinal mais aussi le système immunitaire.

D. Effets thérapeutiques

Bien que le rôle des symbiotiques ait été prouvé, les données significatives relatives à leur influence sur l'hôte sont à ce jour insuffisantes. Les effets sur la santé des symbiotiques ont été explorés dans un certain nombre de maladies telles que le diabète sucré, le cancer, les maladies neurodégénératives, les maladies cardiovasculaires et les inflammations intestinales (51).

TROISIÈME PARTIE

V. LES PRO-PRÉ ET SYMBIOTIQUES COMME THÉRAPEUTIQUE ALTERNATIVE À LA MUCITE BUCCALE - ANALYSE

A. Méthode de recherche

1. Mots clefs

Afin de connaître le rôle des pro-pré et symbiotiques dans la prévention et le traitement des mucites buccales, nous avons recherché et analysé les données de la littérature, issues de base électroniques de recherche.

La base de données PubMed a été utilisée pour cette recherche. Les mots clés étaient: ("mucositis, oral" OR "oral mucositis") AND ("probiotics" OR "probiotic" OR "prebiotics" OR "synbiotics" OR "lactobacillus" OR "bifidobacterium"). ScienceDirect a aussi été utilisé à l'aide des mots clés "probiotics oral mucositis".

Cette recherche a trouvé 148 résultats sur la base de données PubMed et 634 sur ScienceDirect. La lecture des résumés a permis une première sélection, basée sur la pertinence des articles par rapport à la problématique. Cette sélection a conduit à la lecture complète des articles et à une nouvelle sélection basée sur les critères d'inclusion et d'exclusion établis donnant ensuite lieu au choix des articles définitifs inclus dans l'analyse.

2. Sélection des articles

Les articles retenus ont ensuite dû respecter les critères d'inclusion suivants:

- Être rédigés en anglais ou en français
- Parution postérieure à 2006 (rétrospection sur 15 ans)
- Nature: essais cliniques randomisés ou méta-analyse d'essais cliniques randomisés
- Être réalisées chez l'être humain
- Testaient l'effet des pro, pré ou symbiotiques sur la mucite orale, dans le cadre préventif et/ou curatif

N'ont pas été retenus les articles:

- Dont le contenu n'a pas pu être obtenu en totalité
- Traitant de la mucite intestinale
- Réalisées sur modèle animal
- Traitant la problématique de la péri-implantite

Voici l'organigramme récapitulatif des recherches effectuées.

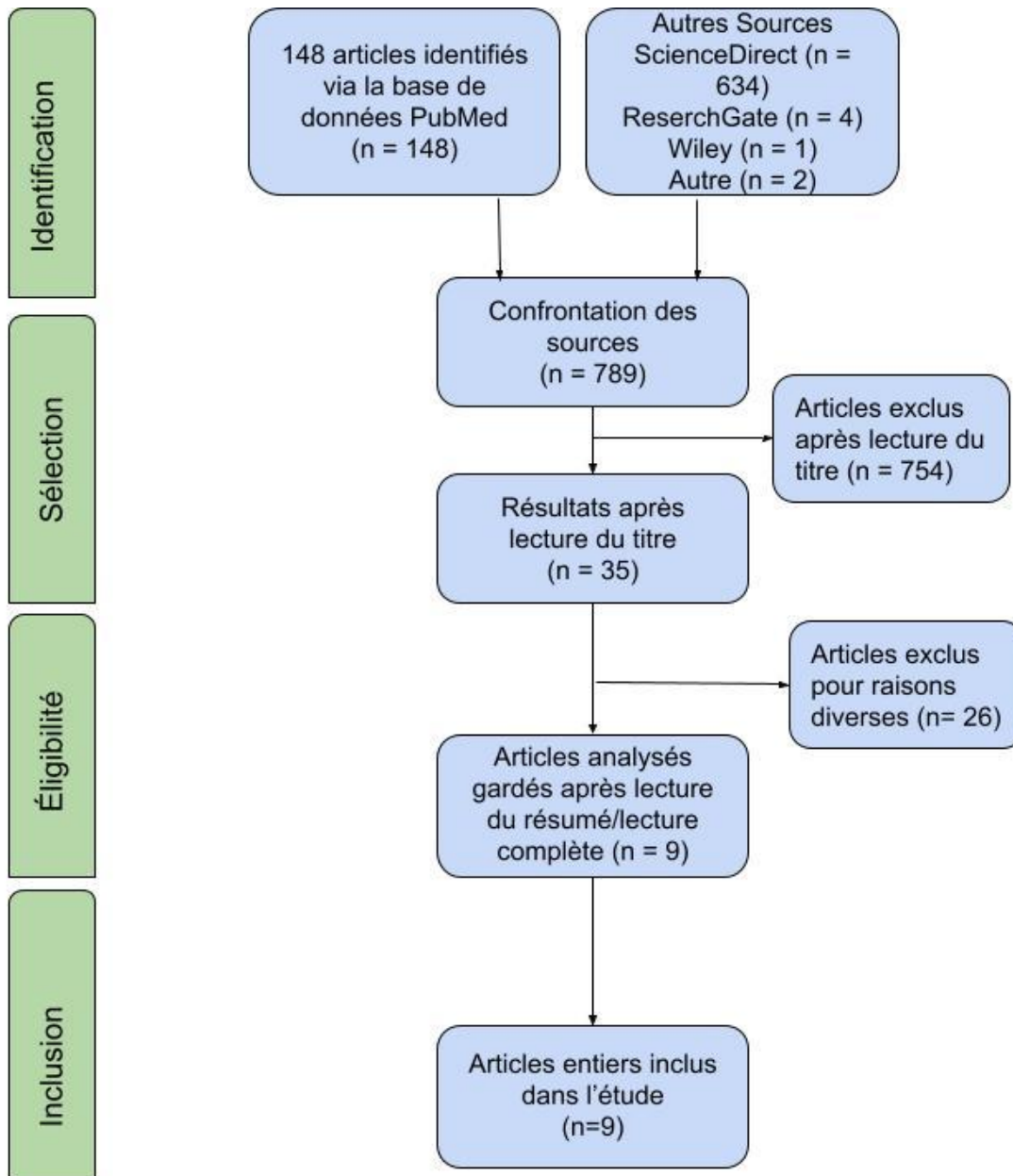


Figure 8: Organigramme récapitulatif.

3. Caractéristiques des articles

L'analyse du niveau de preuve des articles sélectionnés a été faite à l'aide des recommandations de l'HAS. Ils sont de niveau 2.

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
A Preuve scientifique établie	Niveau 1 - essais comparatifs randomisés de forte puissance ; - méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ; - analyse de décision fondée sur des études bien menées.
B Présomption scientifique	Niveau 2 - essais comparatifs randomisés de faible puissance ; - études comparatives non randomisées bien menées ; - études de cohortes.
C Faible niveau de preuve scientifique	Niveau 3 - études cas-témoins. Niveau 4 - études comparatives comportant des biais importants ; - études rétrospectives ; - séries de cas ; - études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).

Tableau 10: Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique, HAS, avril 2013.

L'analyse des articles a été faite à l'aide d'une grille d'évaluation afin d'en retirer toutes les données:

- Critères d'inclusion et d'exclusion, durée du protocole
- Les caractéristiques des groupes expérimentaux
- Le protocole expérimental: instructions, durée et fréquence de prise des probiotiques et leur caractéristique
- Les critères d'analyse: type de prélèvement

	AUTEURS et date	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion	Caractéristiques de la population	Souches probiotiques utilisées	Protocole
1	JIANG, (2018)	-Diagnostic de carcinome nasopharyngé sans métastase à distance et avaient un score de Karnofsky ≥ 80	-Maladies immunitaires -OM ou OM récurrente avant la radiochimiothérapie-Risque élevé d'agents antimicrobiens -Incapacité à prendre des médicaments par voie orale ou à absorber des médicaments dans le tube digestif -Cancer antérieur ou des tumeurs co-existantes -Allergies aux probiotiques	- Âge moyen du groupe expérimental: $51,7 \pm 9,8$ - Âge moyen du groupe témoin: $50,4 \pm 10,3$ - Groupe exp: n=58 - Groupe témoin: n=35	Bifidobacterium longum, Lactobacillus lactis et Enterococcus faecium	Durée: 7 semaines Protocole: 3 gélules 2 fois par jour
2	SHARMA, (2011)	-Diagnostic confirmé de HNSCC stade II–IVA (résécable) fréquentant la clinique du cancer de la tête et du cou du centre d'étude -Moelle osseuse, fonction rénale et hépatique normales.	Aucun	- Âge moyen du groupe expérimental: $52,4 \pm 9,4$ - Âge moyen du groupe témoin: $50,1 \pm 10,0$ - Groupe exp: n=93 - Groupe témoin: n=95	L. brevis CD2	Durée: 7 semaines de chimiothérapie + 1 semaine Protocole: 6 pastilles à dissoudre par jour, toutes les 2/3H
3	TOPUZ, (2008)	-Diagnostic d'un cancer colorectal de stade II, III ou IV	Aucun	- Âge moyen du groupe expérimental: 51 - Âge moyen du groupe témoin: 58 - Groupe exp: n=17 - Groupe témoin: n=20	Kéfir (complexe de lait fermenté incluant des bactéries probiotiques)	Protocole: lavage oral avec du kéfir et avaler 250 ml de kéfir deux fois par jour après les repas les 5 premiers jours de chaque cycle de chimiothérapie 5-FU
4	LIMAYE, (2013)	-Diagnostic d'un cancer de la tête et du cou localement	-Radiothérapie antérieure de la tête et du cou	- Âge moyen du groupe expérimental: 55,4 - Âge moyen du groupe	Souche recombinante de L. lactis	Protocole: 15 ml AG013 (rinçage-bouche) 1 à 3 à

		avancé	-Maladie infectieuse active importante -Abus d'alcool -Immunosuppression -Infection par l'hépatite B/C -Incapacité à remplir le journal du sujet	témoin: 54 -Trois groupes exp: n=5 pour les 3 -Groupe témoin: n=7		6 fois par jour, du jour 1 au jour 14 pendant le cycle de chimiothérapie d'induction
5	<i>DE SANCTIS, (2019)</i>	-Diagnostic histologique d'un carcinome de la tête et du cou -Âge de 18 ans ou plus -Traitement concomitant par RCHT ou bio-RT dans un cadre radical -Statut de performance Karnofsky de base > 70 -Fonctions normales moelle osseuse, reins et foie	-Incapacité à utiliser un rince-bouche -Toute RT précédente dans la région de la tête et du cou -Approche chirurgicale majeure dépassant la biopsie dans les 4 semaines précédant l'inscription -Tomodensitométrie d'amélioration du contraste ou la tomographie par émission de positrons pour la détection de métastases à distance -Ulcération des muqueuses au départ due à une maladie chronique virale ou mycosique -Médicaments antimycosiques/antiviraux	-Âge moyen du groupe expérimental: 58,4 -Âge moyen du groupe témoin: 60 -Groupe exp: n=32 -Groupe témoin: n=36	L. brevis CD2	Durée: durée de toute la RCHT + 1 semaine Protocole: 6 pastilles à dissoudre par jour, toutes les 2/3H Placebo: rinç-bouche au bicarbonate de sodium
6	<i>GIAMMARCO, (2016)</i>	-Diagnostic de myélome multiple et ttt par chimiothérapie à haute dose avec greffe de cellules souches hématopoïétiques autologues	Aucun	-Âge moyen du groupe expérimental: 62 -Plage: 51-66 -Groupe exp: n=8 -Groupe témoin: n=8	L. brevis CD2	Protocole: 6 pastilles L. brevis CD2 par jour, depuis 14 jours avant la chimiothérapie et jusqu'à la résolution de l'OM
7	<i>XIA, (2021)</i>	-Diagnostic d'un cancer de la tête et	-ATCD de cancer ou de tumeurs coexistantes,	-Âge moyen des groupes: entre 18 et 70		Durée: 6-7 semaines

		du cou	-Incapacité à prendre des médicaments par voie orale et/ou d'absorber des médicaments dans le tube digestif, -Risque élevé d'agents antimicrobiens -OM récurrente avant le ttt -Infections graves et/ou incontrôlables	ans -Groupe exp: n=36 -Groupe témoin: n=34	Cocktail probiotique contenant: L. plantarum, Bifidobacterium animalis, L. rhamnosus et L. acidophilus	Protocole: 3 gélules 2 fois par jour
--	--	--------	---	--	--	---

Tableau 11: articles sélectionnés concernant les probiotiques. Abréviations utilisées: HNSCC: Head and Neck Squamous Cell Carcinoma ; RCHT: radiochimiothérapie ; bio-RT: bio-radiothérapie ; OM: mucite orale ; ATCD: antécédents ; ttt: traitement

	AUTEURS, date	Type d'article	Protocole
1	YU, (2021)	Méta-analyse en réseau d'essais contrôlés randomisés	Effets de 9 solutions de soins bucco-dentaires sur la prévention de la mucosite buccale: - Miel - Aloe Véra - Chlorhexidine - Allopurinol - Benzydamine - Curcumine - Sucralfate - Povidone-iodine - GM-CSF - Placebo
2	XU, (2016)	Méta-analyse en réseau d'essais contrôlés randomisés	Effets du miel sur la prise en charge de la mucite orale

Tableau 12: articles sélectionnés concernant les prébiotiques.

4. Critères de validation interne

La validité interne d'une étude est la mesure dans laquelle elle est exempte de biais. Pour les essais cliniques randomisés, elle est évaluée grâce à l'outil de la Cochrane Collaboration (Cochrane tool for assessing risks of bias in randomised trials). L'outil de risque de biais couvre six domaines de biais (52):

1. Biais de sélection

La génération de séquence aléatoire: les essais cliniques randomisés utilisent le hasard afin d'assigner les participants dans chacun des groupes afin de prévenir le biais de sélection (53).

La dissimulation d'allocation: l'absence de dissimulation des affections peut induire un biais de sélection.

2. Biais de performance

Il se rencontre lorsque l'insu des participants et des soignants n'est pas respecté ou lorsque des éléments entraînent une différence entre le groupe intervention et le groupe contrôle (53). Il est prévenu en utilisant la méthode d'aveuglement des participants et du personnel.

3. Biais de détection

Il se rencontre lorsque l'insu n'est pas mis en place ou respecté pour les évaluateurs. Ces derniers sont au courant du traitement reçu, ce qui peut fausser leur jugement et les influencer dans leur évaluation. La méthode en triple aveugle permet de prévenir ce biais.

4. Biais d'attrition

Il survient lorsque les données des critères de jugement sont incomplètes (53). C'est le cas, par exemple, si des sujets sont exclus de la population d'analyse alors qu'ils étaient inclus dans l'étude et que ces exclusions sont liées aux résultats.

5. Biais de notification

C'est le rapport sélectif des critères de jugement.

6. Autres biais

La deuxième partie de l'outil consiste à attribuer un jugement de risque élevé, faible ou peu clair (52).

B. Analyse

1. Les probiotiques

a) Cocktail de probiotique

Plusieurs études ont démontré que les probiotiques peuvent diminuer le taux d'incidence de la mucite buccale induite par la radiothérapie et/ou la chimiothérapie et atténuer ses symptômes chez les patients atteints de différents types de cancer. Il n'y a pas eu d'études cliniques réalisées uniquement sur l'utilisation des probiotiques en tant que traitement curatif.

L'étude randomisée de Jiang (54) a mis en place deux groupes de patients. L'essai a recruté des patients âgés de 18 à 70 ans présentant un carcinome nasopharyngé localement avancé, sans métastase. Tous les patients avaient un score de Karnofsky ≥ 80 , et leurs stades cliniques ont été déterminés selon la 8e édition du système de classification TNM de l'Union internationale contre le cancer. Les patients ont reçu 70 Gy de radiothérapie en 32 fractions (2,19 Gy/j, 5 j/semaine), le volume brut de la tumeur et le volume cible clinique recevant 60 Gy en 32 fractions pendant 45 jours total. Des perfusions intraveineuses de cisplatine (100 mg/m²) ont été effectuées les jours 1, 22 et 43 (54).

Le premier groupe (CCRT), comprenant 35 patients a reçu un placebo tandis que le second (CCRT-P), comprenant 64 patients a été traité par probiotiques. Aucun patient du groupe placebo n'a été exclu de l'ensemble de l'analyse complète, et 4 patients ayant reçu au moins 1 dose du médicament ont été automatiquement retirés de l'étude (dans le groupe probiotique) en raison d'un manque de suivi ou à leur demande, mais pas en raison d'une mucite de grade 3 ou plus. De plus, 2 autres patients ont été exclus du protocole défini en raison d'une mauvaise observance médicamenteuse.

La combinaison probiotique contenait *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus lactis* et *Enterococcus faecium*. Le probiotique ou le placebo (qui correspondait à de l'amidon) ont été administrés du début à la fin du traitement jusqu'à 7 semaines (3 gélules, 2 fois par jour). Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était l'incidence des mucites buccales graves (grade 3 ou plus). Les critères secondaires d'efficacité étaient l'effet curatif à court terme, l'indice immunitaire et les modifications de la flore fécale.

Les résultats ont indiqué que la combinaison de probiotiques a significativement réduit l'incidence de la mucite buccale de grade 3. Il n'a pas été montré que l'incidence des mucites de grade 0, 1 et 2 ait diminué. Toutes les données ont été rapportées sous forme de moyennes et d'écarts-types, et les résultats ont été analysés avec le logiciel SPSS 23.0 (SPSS, Inc, Chicago, Illinois) au moyen de tests *F non appariés*. Tous les tests étaient bilatéraux avec le niveau de signification fixé à $P < 0,05$. Seulement 15,52% des patients du groupe traité par probiotiques ont développé une mucite buccale de grade 3 contre 45,71% dans le groupe CCRT.

La combinaison de probiotiques a permis d'augmenter le nombre de lymphocytes T CD4 +, de lymphocytes T CD8 + et de lymphocytes T CD3 +. De plus, l'association probiotique a restauré les taux de lymphocytes T CD3 +, de lymphocytes T CD4 +, de lymphocytes T

CD8+, d'hémoglobine, et le rapport lymphocytaire dans le groupe CCRT-P à des niveaux normaux par rapport au groupe CCRT.

Cependant, l'association probiotique n'a pas réduit l'indice de suppression de la moelle osseuse, la perte de poids, ni les taux de réduction des lymphocytes, des leucocytes, de l'hémoglobine et de l'albumine ($p > 0,05$) (54).

C'est donc en jouant sur l'immunité des patients que la combinaison de probiotiques a pu diminuer l'apparition de la mucite buccale de grade 3. Comme il a été vu précédemment, l'exposition aux probiotiques stimule l'initiation des lymphocytes T et B, l'immunité adaptative et innée. Elle corrige l'éducation microbienne des cellules immunitaires, ce qui peut affecter la production d'immunoglobuline A. C'est grâce à ces effets sur l'immunité que les probiotiques ont confirmé leur rôle dans la modulation des réponses immunitaires humaines aux agents pathogènes et aux cellules tumorales et ont prouvé les effets protecteurs qui en découlent.

Une autre étude beaucoup plus récente de Xia and al. (55) a recruté des patients masculins et féminins (âgés de 18 à 70 ans) diagnostiqués avec un cancer du nasopharynx (NPC) localement avancé pour un essai randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo afin d'évaluer l'effet des probiotiques sur l'incidence de la mucite orale. 77 patients ont finalement été sélectionnés et randomisés (1:1) pour recevoir soit un mélange de probiotiques soit un placebo. Ces patients ont tous bénéficié d'une chimiothérapie au cisplatine (32 fractions de radiothérapie 70 Gy (2,19 Gy par jour, 5 jours par semaine)) et la radiothérapie avec modulation d'intensité (IMRT) (32 fractions pendant 45 jours - 6 à 7 jours par semaine au total) et perfusés par voie intraveineuse avec du cisplatine les jours 1, 22 et 43 (55).

Un cocktail de probiotique oral (contenant *L. plantarum* MH-30110 9 UFC, *B. animalis* subsp. *Lactis* LPL-RH10 9 UFC, *L. rhamnosus* LGG-1810 9 UFC et *L. acidophilus* 10 9CFU) a été fourni au bras expérimental de 34 patients et un placebo a été fourni au bras contrôle constitué de 38 patients. Les traitements ont été donnés pendant 7 semaines (une gélule, 2 fois par jour) du premier jour de chimioradiothérapie jusqu'à sa fin. La gravité, les occurrences et les symptômes de la mucite orale ont été évalués par au moins deux radio-oncologues avancés. Le $p < 0,05$ a été considéré comme statistiquement significatif.

Il a été démontré que le cocktail probiotique a considérablement réduit la gravité de la mucite orale à des grades > 2 chez les patients atteints de NPC qui ont subi une radiochimiothérapie concomitante (55).

Les taux d'incidence des grades 0, 1, 2, 3 et 4 d'OM étaient de 0, 14,7, 38,2, 32,4 et 14,7 %, respectivement, dans le groupe placebo, alors qu'ils étaient de 13,9, 36,1, 25, 22,2 et 2,8 %, respectivement, dans le groupe probiotique ($p < 0,01$). De plus, le cocktail probiotique a significativement atténué l'impact négatif du traitement sur l'immunité. L'administration orale d'un cocktail probiotique a grandement amélioré le taux de réduction des lymphocytes T CD3 + (75,5 contre 81 %, $p < 0,01$), des lymphocytes T CD4 + (64,53 % contre 79,53 %, $p < 0,01$) et des lymphocytes T CD8 + (75,59 contre 62,36 %, $p < 0,01$) par rapport aux patients du groupe ARCP.

Aucune différence significative du taux de réduction des lymphocytes (80,81 contre 84,44 %, $p > 0,05$), de l'hémoglobine (10,94 contre 12 %, $p > 0,05$) et du poids corporel (6,53 contre 6,7 %, $p > 0,05$) n'a été observée entre les groupes.

Ce résultat est similaire à l'étude randomisée en double aveugle de Sharma et al. (56), qui a indiqué qu'un probiotique, *Lactobacillus brevis* CD2, a réduit l'incidence des mucites orales de grade 3 et 4 suite à un traitement par radiochimiothérapie chez des patients atteints de carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou. De janvier 2007 à février 2009, 210 patients aptes à la chimio-radiothérapie ont été inclus dans cette étude randomisée pour recevoir un traitement quotidien par, soit des pastilles contenant soit *L. brevis* CD2, soit un placebo. Les groupes ont été réduits avec l'exclusion de 12 sujets (8 dans le bras *L. brevis* CD2 et 4 dans le bras placebo) qui ont arrêté la semaine suivant le début du traitement. La thérapie anticancéreuse était de 70 Grays en 35 fractions sur 7 semaines, avec injection hebdomadaire de Cisplatine 40 mg/m². Le traitement par probiotique a été administré pendant l'entièreté du traitement anticancéreux mais également jusqu'à 1 semaine après l'arrêt de ce dernier (56).

b) Controverse vis à vis de l'efficacité du probiotique *L. brevis*

Lactobacillus brevis est une bactérie lactique microaérophile, obligatoirement hétérofermentaire, isolée à partir de nombreux environnements différents. Cette bactérie est dépourvue de systèmes de phosphotransférase spécifiques du glucose, du fructose et du lactose. La souche de *Lactobacillus brevis*, *L. brevis* CD2, produit des niveaux élevés d'arginine-désiminase et de sphingomyélinase. Les cellules humaines eucaryotes peuvent convertir l'arginine en oxyde nitrique et en polyamines par les actions respectives de l'oxyde-nitrique-synthase et de l'arginase. L'arginine-désiminase d'origine bactérienne entre en compétition avec l'oxyde-nitrique-synthase et convertit l'arginine en ammoniacque et en citrulline, régulant ainsi à la baisse sa conversion en oxyde nitrique. Cela entraîne une réduction des niveaux de certains des paramètres inflammatoires connus (cytokines IL-1 α , IL-6, IL-8, TNF- α , IFN- α , PGE2 et métalloprotéinases matricielles) (34). La sphingomyélinase bactérienne produite par *L. brevis* CD2 peut hydrolyser le facteur d'activation plaquettaire (PAF), une puissante cytokine inflammatoire, connue pour être associée à la mucite buccale en radiothérapie (57). Une étude a montré que *L. brevis* CD2 avait des effets anti-inflammatoires dans la maladie parodontale. Des pastilles contenant *L. brevis* CD2 ont également été utilisées dans le traitement des ulcères buccaux dans le syndrome de Behçet, avec une diminution significative des ulcères buccaux après 1 et 2 semaines de thérapie.

L'étude de Sharma and al. a consisté en l'ingestion, chez les patients inclus dans l'étude, de 6 pastilles de *L. brevis* CD2 contenant 2×10^9 de cellules viables de *L. brevis* CD2 ou de 6 pastilles placebo contenant un mélange des sucres et des sels utilisés comme excipients. Les principaux critères d'évaluation étaient la détermination de l'incidence de la mucite buccale de grade 3 et 4 chez les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou et le pourcentage de patients capables de terminer le traitement anticancéreux. Les critères d'évaluation secondaires étaient la détermination de l'incidence de la mucite buccale de grade 1 et 2 parmi le même groupe de patients et l'évaluation de la qualité de vie à l'aide

d'un instrument spécifique à la maladie, le questionnaire FACT-HN (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Head and Neck*) (56).

Il a été montré que l'incidence et la sévérité de la mucite buccale diffèrent nettement entre les patients traités avec les pastilles *L. brevis* CD2 et ceux qui recevaient le placebo. Les valeurs P de 0,05 ou moins ont été considérées comme statistiquement significatives. Les données ont été analysées à l'aide du logiciel statistique SPSS version 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

La proportion de patients atteints de mucite de grade 3 ou 4 était plus faible dans le groupe *L. brevis* que dans le groupe placebo (52 % contre 77 %), tandis que les proportions de mucite de grade 1 et 2 étaient similaires (19 % versus 15 %), et la proportion restant sans mucite buccale était plus importante dans le groupe *L. brevis* (28 % versus 7 %). Pris ensemble, ces résultats étaient hautement significatifs ($p < 0,001$) (56).

La qualité de vie a été évaluée avant et après le traitement. Bien qu'il y ait eu une tendance à l'amélioration de la qualité de vie dans le groupe *L. brevis* CD2 par rapport au placebo, elle n'était pas statistiquement significative (0,09). L'utilisation de *L. brevis* a permis de diminuer l'utilisation d'antalgiques pour combattre la douleur associée à la mucite.

A l'inverse, deux autres études similaires ont démontré l'absence de réduction de l'incidence des mucites de grade élevé lors de l'ingestion de la souche probiotique *L. brevis* CD2.

L'étude randomisée de De Sanctis and al. (58) a recruté 75 patients présentant un carcinome de la tête ou du cou. Il s'agissait d'un essai multicentrique, de phase III, ouvert, randomisé et contrôlé, mené par huit services italiens de radiothérapie oncologique entre avril 2012 et juillet 2015 (36). Les patients sélectionnés répondent à plusieurs critères d'inclusion: ils devaient présenter un diagnostic histologique de carcinome de la tête et du cou (à l'exception des tumeurs du larynx, de la parotide et des autres glandes salivaires), être âgé de 18 ans ou plus et être soumis à un traitement concomitant par radiochimiothérapie ou bio-radiothérapie dans un cadre radical. Tous les patients inclus avaient un score de Karnofsky de base > 70 . Les fonctions de la moelle osseuse, des reins et du foie étaient normales. Les patients ont été traités par radiothérapie avec modulation d'intensité (IMRT). Le fractionnement de dose a été délivré avec une dose totale prescrite de 68-70 Gy et 50-54 Gy respectivement à la maladie macroscopique et aux régions à faible risque. Une chimiothérapie concomitante à base de cisplatine a été administrée selon un schéma hebdomadaire (40 mg/m²) ou toutes les 3 semaines (100 mg/m²).

Sept des 75 patients ont été exclus de l'analyse statistique (4 ont été considérés comme inéligibles et n'ont pas été randomisés, 3 patients randomisés présentaient un nombre trop élevé de données manquantes pour l'ensemble des dossiers disponibles) et par conséquent l'analyse a été réalisée sur un échantillon de 68 patients (32 dans le bras intervention et 36 dans le bras contrôle).

Des pastilles *L. brevis* CD2 contenant 2×10^9 cellules viables de *L. brevis* CD2 ont été utilisées. L'étude visait à évaluer l'impact de cette souche sur l'incidence des mucites buccales et non dans un but de traitement. Les pastilles ont donc été arrêtées si les patients présentaient une mucite buccale de stade 3 ou 4 et des traitements locaux symptomatiques

ont été commencés. La placebo se présentait sous forme d'un rince-bouche au bicarbonate de sodium. La dose quotidienne de probiotiques était de six pastilles par jour, une toutes les 2-3h à dissoudre dans la bouche puis à avaler.

Les boissons chaudes (le thé, le café ou le lait) ont été évitées pendant au moins une demi-heure avant et après l'administration, car une température élevée réduit l'efficacité du *L. brevis* CD2. Les patients du groupe d'intervention devaient recevoir des pastilles *L. brevis* CD2 dès le premier jour de radiothérapie jusqu'à 1 semaine après la fin du traitement. Les patients du groupe témoin ont reçu le bain de bouche au bicarbonate de sodium au moins trois fois par jour à partir du premier jour de radiothérapie jusqu'à la fin du traitement.

Le critère de jugement principal de l'étude était de comparer l'incidence des mucites orales sévères entre le bras *L. brevis* CD2 et le bras bain de bouche au bicarbonate de sodium. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient: le nombre de patients qui ont pu terminer le traitement prévu, le besoin de nutrition entérale, l'incidence et la sévérité de la dysphagie liée au traitement, la qualité de vie des patients, la perte de poids corporel au cours du traitement, l'incidence et l'évolution dans le temps de la douleur liée au traitement.

Les données ont été analysées à l'aide du logiciel statistique SAS version 9.4 (Cary, NC, USA). Les valeurs de 0,05 ou moins ont été considérées comme statistiquement significatives. Il a été montré qu'il n'y avait pas de différence statistique dans l'incidence de la mucite oropharyngée de grade 3-4 entre les groupes d'intervention et de contrôle (40,6 % contre 41,6 % respectivement, $p = 0,974$) (58). Une association significative n'a été enregistrée que pour le stade T, quel que soit le bras de randomisation. Les patients au stade T1-T3 présentaient une réduction statistiquement significative du risque de développer une mucite buccale par rapport aux patients au stade T4 (OR = 0,164, intervalle de confiance à 95 % = 0,040-0,673 ; $p < 0,05$).

Les patients inclus dans le bras expérimental n'ont présenté aucune amélioration significative de la qualité de vie ou des paramètres généraux tels que la perte de poids, la douleur et la dysphagie.

L'étude de Giammarco and al. (59) a également étudié l'impact de *L. brevis* CD2 dans la prévention de la mucite buccale chez des patients traités par chimiothérapie à haute dose avec greffe de cellules souches hématopoïétiques autologues (GCSH). L'objectif de l'étude était de tester si les pastilles probiotiques pouvaient réduire l'incidence et la gravité de la mucite buccale. L'étude a recruté 16 patients atteints de myélome multiple et soumis à une GCSH autologue entre mars 2014 et février 2015. Des pastilles de *L. brevis* 2 x 10⁹ UFC ont été administrées à 8 patients chaque jour, de 14 jours avant la chimiothérapie et jusqu'à résolution de la mucite orale. L'autre bras a reçu des techniques plus classiques de prévention incluant la chlorhexidine ainsi que des rinçages salins et de la nystatine.

Des échantillons salivaires de patients recevant *L. brevis* ont été collectés depuis le début de la chimiothérapie et chaque semaine jusqu'à la résolution de la mucite orale. Pour l'analyse protéomique descendante, les échantillons de salive ont été mélangés dans un rapport 1:1 (v/v) avec une solution aqueuse d'acide trifluoroacétique à 0,2 % et centrifugés à 8 000 g à 4 °C pendant 5 min (59). Les chercheurs ont étudié les niveaux d' α -défensines 1-4 et de certains membres de la famille S100 en raison de leur rôle dans l'inflammation,

la réparation des tissus, les dommages et l'immunité innée et adaptative. Une augmentation du niveau des α -défensines a été trouvée, qui correspond au début de l'endommagement de la barrière muqueuse, puis une réduction avec la guérison de la mucite. Aucune expression des protéines de la famille S100 n'a été trouvée, confirmant la forte association entre S100 et GVHD (maladie du greffon contre l'hôte).

Aucune différence statistique entre les deux bras concernant la prise de greffe et les complications post-GCSH n'a été recensée, de même que pour le rôle protecteur de *L. brevis* contre la mucite orale ($p > 0,05$). (59)

c) Lactobacillus lactis (AG013)

L'étude de Limaye and al. (60) a évalué l'innocuité et la tolérabilité de l'AG013 appliqué par voie topique chez des sujets atteints d'un cancer de la tête et du cou (LAHNC) localement avancé recevant une chimiothérapie d'induction. L'objectif secondaire était d'évaluer la pharmacocinétique. L'objectif expérimental était d'évaluer les différences dans l'étendue et/ou la sévérité de la mucite orale au sein de 3 niveaux de dose quotidienne différents d'AG013 ou de placebo. Les patients ont reçu une induction avec du cisplatine, du 5-fluorouracile, avec ou sans docétaxel. Cette étude de phase 1b, multicentrique, en simple aveugle, contrôlée par placebo, à dose croissante séquentielle a consisté en l'utilisation d'AG013, un rinçage-bouche contenant du *Lactococcus lactis* et sécrétant le facteur 1 en trèfle humain protecteur des muqueuses (hTFF1). La famille du facteur de trèfle (TFF) est composée de 3 peptides, TFF1, TFF2 et TFF3 qui ont des propriétés cicatrisantes. L'expression du peptide TFF est prononcée dans les cellules sécrétant du mucus du tractus gastro-intestinal et est rapidement régulée positivement et sécrétée en réponse à une lésion gastro-intestinale (60). Plusieurs études ont démontré que la TFF atténue les lésions muqueuses induites par certaines chimiothérapie et radiothérapie dans des contextes précliniques et cliniques.

Les sujets éligibles avaient un LAHNC à cellules squameuses nouvellement diagnostiqué et pathologiquement confirmé. Ils devaient recevoir au moins 2 cycles de chimiothérapie d'induction avec TPF ou PF (T= docétaxel, P= cisplatine, F = 5-fluorouracile).

Entre novembre 2009 et septembre 2011, 52 sujets ont été sélectionnés pour leur éligibilité dans 6 sites américains. Les critères d'exclusion comprenaient : radiothérapie antérieure de la tête et du cou, maladie infectieuse active importante, abus d'alcool, immunosuppression, infection par l'hépatite B/C ou incapacité à remplir le journal du sujet. Sur 49 sujets qui répondaient aux critères d'éligibilité et ont participé à la phase d'enrichissement de l'étude, 25 sujets ont développé une mucite buccale et ont été randomisés pour recevoir AG013. AG013 est un *Actobiotic* sous forme de rinçage-bouche composé d'une souche recombinante de *L. lactis* conçue pour sécréter le protecteur muqueux hTFF1. Les 25 sujets inscrits à la phase active de l'étude ont reçu au moins 1 dose du médicament expérimental (soit AG013, soit le placebo) et ont été inclus dans l'analyse de l'innocuité. Vingt-deux sujets ont terminé l'étude. Seuls 19 des 25 (14 sujets étaient sous traitement AG013 et 5 sujets étaient sous placebo) ont été inclus dans l'analyse d'efficacité. Six sujets ont été exclus. L'âge médian était de 54 ans, 76 % étaient des hommes et 72 % étaient de race blanche, 52 % des sujets avaient une tumeur primitive de l'oropharynx, 52 % étaient au stade IVA et 36 % au stade

IVB. Vingt-quatre sujets ont reçu du TPF et 1 a reçu du PF. Des schémas posologiques ont été mis en place, avec une prise de l'AG013 soit 1, 3 soit 6 fois par jour (60).

La plupart des sujets ont présenté une mucite buccale ulcéreuse (UOM) (durée moyenne de 7 jours) pendant la phase de traitement actif. Les sujets qui ont reçu AG013 ont eu une diminution de 35 % du pourcentage moyen de jours avec UOM par rapport au placebo. De plus, 29 % des sujets ayant reçu AG013 avaient 0 ou 1 jour d'UOM, alors que tous les sujets sous placebo ont connu au moins 2 jours d'UOM. La durée de la mucite orale sévère (grade OMS ≥ 3) était faible pour tous les groupes de traitement, allant de 2 à 3 jours. De plus, Les sujets qui ont reçu AG013 avaient moins d'UOM que les sujets qui ont reçu le placebo.

d) Le kéfir

Enfin, une dernière étude menée en 2008 par Topuz and al. (61) a mesuré les effets de l'administration orale de kéfir sur la mucite orale induite par le 5-FU chez des patients atteints d'un cancer colorectal. Les résultats ont été obtenus en étudiant la réponse immunitaire systémique en mesurant les taux sériques de cytokines pro-inflammatoires qui sont supposés jouer un rôle important dans la pathogenèse de la mucite induite par la chimiothérapie. Cette étude a été menée à l'Institut Oncologique de l'Université d'Istanbul entre octobre 2005 et décembre 2006. Il s'agit d'une étude observationnelle randomisée. 40 patients ont été inclus dans l'étude, 3 d'entre eux ont été déclarés inéligibles, laissant 37 patients disponibles pour l'analyse. La population de l'étude était constituée de 12 hommes et 5 femmes d'un âge médian de 51 ans. Le groupe témoin était composé de 12 hommes et 8 femmes d'un âge médian de 58 ans. Les patients ont reçu une moyenne de six cycles de chimiothérapie. Un total de 205 cycles à base de 5-FU ont été administrés et une mucite orale a été observée dans 24,4% de tous les cycles.

Le kéfir est un complexe de lait fermenté, comprenant des bactéries probiotiques et possédant une activité antimicrobienne prouvée par des études in vitro contre une grande variété de bactéries et contre certains champignons. Il a été rapporté que le kéfir stimule le système immunitaire dans des études in vitro et in vivo. Cependant, aucune étude humaine n'est disponible.

Le groupe d'étude a reçu un bain de bouche contenant du kéfir et a également dû ingérer 250 ml de kéfir deux fois par jour après les repas, tandis que le groupe témoin a reçu l'instruction d'effectuer un bain de bouche avec 0,09% de NaCl, deux fois par jour les 5 premiers jours de chaque cycle de chimiothérapie. Les valeurs de 0,05 ou moins ont été considérées comme statistiquement significatives.

Alors que la mucite s'est développée dans 27,3 % du bras avec administration de kéfir, ce rapport était de 21,7 % pour le bras sans administration de kéfir. Au cours du traitement, l'incidence de la mucite a augmenté de manière significative avec l'augmentation du nombre de cycles de chimiothérapie dans le groupe kéfir ($p = 0,009$). Cependant, cela n'était pas vrai pour le groupe témoin ($p = 0,29$). Lorsque les deux groupes ont été comparés pour le développement de la mucite pendant le traitement, aucune signification statistique n'a été

détectée ($p > 0,05$). Dans les deux groupes, les niveaux de cytokines pro-inflammatoires sériques au départ et après les troisième et sixième cycles de chimiothérapie ont été évalués et il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes ($p > 0,05$) (61).

2. Prébiotiques et symbiotiques

Aucune étude clinique randomisée n'a été réalisée sur l'utilisation à proprement parler de prébiotiques ou de symbiotiques dans la prévention ou le traitement de la mucite buccale. Des études ont été menées sur l'utilisation de traitements alternatifs naturels parmi lesquels on retrouve des produits contenant des prébiotiques, comme le miel ou l'aloé véra.

Le miel produit par les abeilles à partir du nectar des fleurs est une médecine populaire depuis l'Antiquité dans de nombreux pays. Grâce à ses sucres complexes ou oligosaccharides, le miel possède une activité prébiotique. En effet, des études ont montré que le miel augmente de manière largement significative le nombre des bactéries bénéfiques de notre flore intestinale.

Une méta-analyse (62) incluant 7 essais cliniques randomisés sur l'utilisation du miel a indiqué que ce dernier a réduit l'incidence et la sévérité de la mucite buccale résultant de la radio/chimiothérapie dans le groupe miel de 65 % par rapport au groupe témoin. Actuellement, l'effet exact du miel sur la mucite orale n'est pas complètement compris. Plusieurs hypothèses ont été proposées par les chercheurs pour expliquer ses mécanismes d'action:

- La teneur en sucre du miel est très élevée. Le miel est hygroscopique et déshydrate facilement les bactéries et autres micro-organismes, démontrant ainsi des propriétés antimicrobiennes
- Il a été confirmé que le miel contient de la glucose-oxydase, cette enzyme catalyse l'oxydation du glucose en peroxyde d'hydrogène, qui a un effet antimicrobien local
- Des essais cliniques ont également confirmé que le miel peut atténuer l'inflammation des plaies et accélérer la formation de granulations favorisant ainsi la cicatrisation
- Une étude de Chiba et al. a rapporté que le miel peut réduire le niveau de douleur chez les patients souffrant de mucosite buccale après radio/chimiothérapie (62)

Aucune étude incluant l'utilisation en synergie d'un probiotique et d'un prébiotique n'a été menée. Des essais cliniques sont à envisager pour analyser le potentiel d'association de ces deux éléments contre la mucite buccale, d'un point de vue préventif ou curatif. Il est impossible d'analyser à l'heure actuelle l'effet des symbiotiques en tant que thérapeutique alternative à la mucite buccale engendrée par la radio/chimiothérapie.

C. Discussion autour des probiotiques et perspectives d'avenir

Les études réalisées n'émettent pas la conclusion d'une efficacité sans faille des probiotiques dans la prévention et le traitement des mucites buccales. Elles proposent en effet des résultats hétérogènes. Plusieurs axes de discussion sont à envisager. Tout d'abord, nous discuterons de la validité interne des études en tenant compte des biais évoqués précédemment. Ensuite, les caractéristiques de la population et la taille des échantillons choisis ainsi que des protocoles expérimentaux seront abordés. Enfin, nous comparerons les critères d'évaluation de l'efficacité des probiotiques permettant de juger de la pertinence des protocoles.

a) Critères de validité interne

Les critères de validité interne des essais cliniques randomisés ont été détaillés précédemment toutefois plusieurs biais subsistent.

L'étude de Jiang (54) présente des risques de biais faibles sauf le biais de performance qui présente un risque élevé. Tous les patients ont été répartis au hasard dans un rapport 2:1 pour recevoir des probiotiques ou un placebo (54), mais la taille du bloc n'était connue que du statisticien. Le biais de détection est peu clair: aucune information n'a été donnée quant à l'aveuglement des évaluateurs même si l'étude a été menée en double aveugle.

L'étude de Xia and al. (55) présente un biais d'attrition peu clair et un biais de notification élevé. En effet, 85 patients avaient été initialement recrutés pour l'étude et 77 ont finalement été randomisés en (1:1) à l'aide du logiciel nQuery Advisor®v7.0, qui utilise un générateur de nombres pseudo-aléatoires. La séquence de randomisation a été réalisée **avant** le premier recrutement. Ensuite, les patients atteints de cancer de la tête ou du cou ont été affectés au groupe cocktail probiotique ou au groupe témoin par le technicien de recherche clinique qui était également en aveugle. Aucune information n'a été donnée pour préciser l'aveuglement du technicien. De plus, l'exclusion des 8 patients n'a pas été commentée. L'étude comporte toute une partie expérimentale réalisée sur des modèles animaux. Il existe un biais de mention sélective des résultats.

L'étude de Sharma and al. (56) présente des risques faibles pour l'intégralité des biais sauf le biais de détection. Il s'agit d'une étude clinique randomisée, effectuée en double aveugle. Les patients ont été assignés au hasard à l'un ou l'autre des bras de traitement dans un rapport de 1:1 grâce à une liste de randomisation générée par ordinateur ce qui prévient le risque de biais de sélection. Les pastilles données aux patients ont été créées afin qu'elles soient identiques au goût, à l'apparence physique et à la couleur du placebo. Seul le biais de détection est peu clair puisqu'aucun renseignement n'a été donné sur l'aveuglement de l'évaluateur des résultats malgré le double insu mis en place.

L'étude de De Sanctis and al. (58) a randomisé les patients inscrits avant de commencer le traitement anticancéreux pour recevoir un régime de soins bucco-dentaires standard avec un rince-bouche au bicarbonate de sodium (bras témoin) ou des pastilles *L. brevis* CD2 (bras d'intervention) via une liste de randomisation générée par ordinateur composée de blocs permutés au hasard de quatre numéros de patients. L'étude a été réalisée en étiquette

ouverte, c'est-à-dire sans mise en place du simple, double ou triple aveugle, ce qui a donné un biais de sélection (secret d'attribution), un biais de performance et un biais de détection à risque élevé. Le risque de biais était peu clair par rapport à l'évaluateur des données et des résultats. De plus, la fiabilité de l'étude est à remettre en cause parce qu'il aurait fallu recruter un total de 92 patients afin d'obtenir un effet statistiquement significatif. Compte tenu d'un taux d'abandon des patients de 10 à 15 %, il aurait fallu recruter au moins 106 patients et pourtant, seulement 75 patients ont été inclus dans l'étude.

L'étude de Giammarco and al. (59) présente plusieurs risques élevés de biais. En effet, le biais de sélection est élevé puisqu'il n'y a aucune information donnée quant à la génération de la séquence de randomisation ni par rapport au secret d'attribution. Aucune précision n'a été faite sur le type de placebo utilisé et s'il ressemblait aux pastilles de *L. brevis* CD2 ou non. Les auteurs n'ont pas fourni de précisions sur les évaluateurs à la fois des résultats mais aussi sur les évaluateurs des données. Le risque de biais de détection est donc élevé. De plus, le nombre de patients inclus était relativement faible, n=16.

L'étude de Limaye and al. (60) a un risque de biais de sélection peu clair, que ce soit vis-à-vis de la séquence de génération de randomisation ou du secret d'attribution. Les auteurs n'ont pas précisé comment les patients avaient été répartis dans les groupes. L'étude a été menée en simple aveugle, les sujets de l'étude ne connaissaient pas le groupe d'étude sur lequel ils se trouvaient ce qui a prévenu le biais de performance. Par contre, le risque de biais de migration est élevé. Le groupe d'étude (n = 17) a perdu 3 patients et le groupe témoin (n = 8) en a perdu 3 également. La mucite a été notée à l'aide des critères de notation de l'OMS et des évaluateurs formés par les programmes d'assistance clinique ont évalué tous les sites visibles à risque. Un comité indépendant de surveillance des données et de la sécurité (DSMB) a examiné les résultats de sécurité avant l'escalade de dose. L'étude n'a pourtant pas été menée en double ou triple aveugle, donnant un risque élevé de biais de détection. Le rinçage placebo a été adapté pour son apparence et son goût. Le risque de biais de performance est donc faible. Bien que l'étude ait utilisé le TPF comme schéma d'induction principal, un sujet a reçu du PF seul.

De nouveau dans l'étude de Topuz and al., (61) la séquence de génération de randomisation n'a pas été donnée. Le risque est peu clair, tout comme pour le secret d'attribution. Il n'a pas été précisé si les moyens de randomisation ont été dissimulés ou non. Un risque de biais de performance élevé existe, puisque le goût du kéfir n'a pas été dissimulé et était différent du rince-bouche placebo utilisé. Aucune information n'a été donnée quant à l'aveuglement des évaluateurs.

b) Biais concernant les caractéristiques de la population

En plus de l'examen de la validité interne des études, les caractéristiques des populations choisies sont essentielles pour comparer ces dernières. Les essais cliniques choisis n'ont pas du tout randomisé des populations similaires en termes de taille. L'étude de Sharma (56) est celle avec la population la plus importante, avec 200 patients sélectionnés.

150 patients étaient nécessaires (75 par bras de traitement) pour obtenir des résultats significatifs, les conditions ont donc été respectées. Celle de Jiang (54) en a sélectionné 99 et celle de De Sanctis (59) 75. Pour cette dernière étude, il aurait fallu en recruter 92 pour obtenir des résultats statistiquement significatifs mais le recrutement n'a pas pu être poursuivi. Les études de Limaye (60) et Topuz (61) n'en ont randomisé que 25 et 40 respectivement et celle de Giammarco (59) seulement 16. En termes de représentativité d'échantillon, ces 3 études gagneraient à augmenter leur effectif.

En effet, plus les échantillons choisis seront grands, plus les conclusions seront fiables. De même, plus les études seront proches en termes de grandeur de population, plus la comparaison des données pourra être effective. Dans cette analyse, il y a donc une différence importante entre les études pour le nombre de patients sélectionnés. Par exemple, les études de De Sanctis (58) et Sharma and al. (56) ont étudié la prise de pastille du même probiotique et ont obtenu des résultats différents. Une taille d'échantillon plus petite de 75 sujets au lieu de 200 et l'application d'une radiothérapie moins agressive, induisant un taux plus faible de mucite buccale de grade 3 et 4, pourraient expliquer l'absence d'effet observé par ces auteurs.

De plus, il existe des différences vis-à-vis des caractéristiques des groupes. Les patients dans l'étude de Sharma (56) et de De Sanctis (58) étaient atteints d'un cancer de la tête et du cou et ont été traités par radiochimiothérapie. Les études de Jiang (54) et de Xia (55) se sont intéressées à des patients diagnostiqués avec un carcinome du nasopharynx et ont également été traités par de la radiochimiothérapie. Dans l'étude de Limaye (60), ces patients ont été soignés avec une chimiothérapie d'induction non associée à de la radiothérapie. L'étude de Topuz (61) a sélectionné des patients atteints d'un cancer colorectal et ont reçu des cycles de chimiothérapie. L'étude de Giammarco (59) concernait des patients traités par chimiothérapie à haute dose avec greffe de cellules souches hématopoïétiques autologues.

Ces différences dans le type de cancer ont induit le traitement par des doses différentes qui génèrent différentes sévérités de mucite orale. La différence dans le choix de traitement implique également une différence d'incidence de la mucite.

L'âge est un facteur de risque avéré de la mucite buccale. Il s'accompagne en effet d'une diminution de l'hygiène bucco-dentaire, d'une baisse de l'immunité et parfois d'autres pathologies associées à des traitements chroniques. Dans les études sélectionnées pour l'analyse et en prenant en compte les deux groupes, probiotique et témoin, l'âge moyen est compris entre 50,1 et 58 ans. La comparaison inter-étude est possible.

Concernant la comparaison intra-étude, l'étude de Topuz (61) montre une différence d'âge moyen différente de 7 ans entre le groupe probiotique et le groupe témoin. Cette différence peut légèrement déséquilibrer la comparaison des deux groupes.

c) Biais concernant les protocoles

Étudions maintenant les différents protocoles mis en place. Plus un protocole est complexe et long, plus l'observance des patients diminue et moins la fiabilité de l'étude est élevée.

Les ingrédients des probiotiques donnés aux patients sélectionnés n'étaient pas les mêmes. Dans l'étude de Sharma (56), De Sanctis (58) et Giammarco (59), ce sont la souche *L. Brevis* CD2 qui a été étudiée. Des cocktails de probiotiques ont été utilisés pour les études de Jiang (54) et Xia (55), *Lactobacillus lactis-Bifidobacterium longum* et *Enterococcus faecium* pour la première et un mélange de *L. plantarum* MH-301, *B. animalis*, *Lactis LPL-RH*, *L. rhamnosus* LGG-18 et *L. acidophilus* pour la deuxième. Le kéfir, un complexe de lait fermenté a été utilisé pour l'étude de Topuz (61) et AG013, un composé contenant une souche recombinante de *L. lactis* pour l'étude de Limaye (60).

De plus, ils n'ont pas tous été attribués de la même façon ni à la même dose. Les groupes dans l'étude de Xia (55) et Jiang (54) ont reçu des capsules ou des gélules. Les protocoles ont duré 7 semaines du premier jour jusqu'à la fin de la radiochimiothérapie. Les groupes de l'étude de Xia (55) ont dû prendre 1 capsule 2 fois par jour, alors que ceux de l'étude de Jiang (54) ont pris 3 gélules 2 fois par jour. La forme galénique était peu contraignante, moins qu'une méthode par intraveineuse par exemple. Seulement 2 patients ont été exclus de l'étude en raison d'une mauvaise observance pour l'étude de Jiang (54) et 4 autres en raison d'un manque de suivi.

L'étude de Sharma and al (56), de De Sanctis (58) et de Giammarco (59) ont utilisé des pastilles. Les patients ont dû dissoudre 6 pastilles par jour, toutes les 2 à 3H. Les pastilles contiennent 10⁹ cellules viables de la souche de probiotique. La prise était d'une fréquence soutenue. Elle nécessite une observance importante de la part des patients pour être tenue durant toute la durée de l'étude. Mais la forme galénique n'est pas contraignante, ce qui est prouvé par le taux relativement faible d'abandon. Dans l'étude de Sharma (56), une population d'efficacité évaluable a été définie par l'exclusion de 12 sujets sur les 200 (8 dans le bras *L. brevis* CD2 et 4 dans le bras placebo) qui ont arrêté dans la semaine suivant le début du traitement à l'étude. Dans celle de De Sanctis (58), 7 des 75 patients ont été exclus de l'analyse statistique. Quatre ont été considérés comme inéligibles et n'ont pas été randomisés, trois patients randomisés présentaient un nombre trop élevé de données manquantes pour l'ensemble des dossiers disponibles. Les études ont duré 7 et 8 semaines pour celles de Sharma (56) et de De Sanctis (58) respectivement. Celle de Giammarco (59) a commencé 14 jours avant la chimiothérapie et s'est arrêtée à la résolution de la mucite orale. Les patients devaient éviter les boissons chaudes pendant au moins 1/2h avant et après l'ingestion de la pastille, ce qui demandait un effort supplémentaire à fournir pour certains sujets.

Le probiotique a été donné sous forme de rince-bouche pour les études de Topuz (61) et Limaye (60). Pour la première étude, les patients devaient réaliser un bain de bouche et avaler 250 ml de kéfir deux fois par jour après les repas durant les 5 premiers jours de chaque cycle de chimiothérapie. Il y avait une différence importante de goût entre le placebo et le véritable traitement. Ce type de traitement peut en effet entraîner des contraintes de goût et d'odeur. Mais l'utilisation d'un bain de bouche pourrait maximiser le contact du médicament avec la cavité buccale des patients testés.

Pour l'étude de Limaye (60), trois posologies ont été testées. La plupart des sujets ont bien toléré AG013 et l'observance était élevée pour les niveaux de dose une fois et trois fois par

jour. Comme prévu, l'intensité du dosage 6 fois par jour a nui à l'observance. Les problèmes de goût et d'odeur liés aux composants liquides y ont également contribué.

La différence de micro-organismes utilisée entre les études peut induire des difficultés à les comparer de manière fiable. Les probiotiques n'ont pas le même effet selon les souches utilisées. Il est d'ailleurs possible d'émettre l'hypothèse que le résultat négatif de l'étude de Topuz (61) était dû aux probiotiques impuissants et non spécifiques contenus dans le kéfir qui a été utilisé dans l'étude. Cependant, la variance des ingrédients probiotiques entre les études est actuellement inévitable car plusieurs souches probiotiques existent et peuvent être combinées dans des proportions différentes. De même, la forme galénique de délivrance peut modifier l'efficacité du probiotique.

Nous pouvons maintenant nous questionner sur la sécurité des probiotiques. Le terme «probiotiques» est défini comme des micro-organismes vivants qui profitent à la population et traitent des maladies spécifiques en améliorant la flore microbienne. Malgré les avantages prouvés par les essais cliniques et les modèles animaux, il n'existe pas encore de produits probiotiques approuvés pour des problèmes de santé spécifiques par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis. Les produits probiotiques sont plutôt considérés comme des compléments nutritionnels que comme des médicaments. En 2001, The Agency for Healthcare Research and Quality's (AHRQ) a annoncé un rapport basé sur la recherche des Instituts Américains de la Santé et de la FDA qui a conclu que « la littérature actuelle n'est pas bien équipée pour répondre avec confiance aux questions sur la sécurité des probiotiques dans les études d'intervention » (63).

Les risques théoriques des probiotiques comprennent les infections systématiques, les activités métaboliques délétères, l'obésité, les effets secondaires gastro-intestinaux, la stimulation immunitaire excessive, le transfert de gènes et les problèmes de peau. Les populations à risque comprennent les patients hospitalisés, les personnes immunodéprimées et les femmes enceintes. Étant donné que tous les patients HSCT (transplantation hématopoïétique de cellules souches) sont rendus immunodéprimés et que certains patients HNC (avec un cancer de la tête et du cou) développent une neutropénie en raison d'un traitement anticancéreux, des précautions supplémentaires et une évaluation complète de la sécurité sont nécessaires avant l'application de probiotiques (63).

Chaque étude comprend au moins une souche de Lactobacilles dans son protocole expérimental. Certaines ont testé plusieurs souches en synergie. La concentration des probiotiques n'a été précisée que dans les études utilisant les pastilles de *L. brevis* CD2 et dans l'étude de Limaye (60) ou le rince-bouche AG013 contenait $2,0 \times 10^{11}$ unités formant colonies (UFC)/15 ml, ce qui donne une dose totale de $2,0 \times 10^{11}$, $6,0 \times 10^{11}$ et $1,2 \times 10^{12}$ UFC/jour pour les 3 niveaux de dose, respectivement. L'étude de Jiang (54) et de Xia (55) ne précise pas la quantité exacte délivrée quotidiennement aux patients, ce qui est un frein à l'attestation de leur sécurité.

Parmi tous les effets secondaires, la pire conséquence pour les patients atteints de mucite orale est la septicémie, qui peut entraîner l'interruption du traitement et même mettre la vie en danger. Sur les sept études incluses dans cette analyse, aucun patient n'a développé de septicémie due aux probiotiques. Cependant, trois cas distincts de septicémie causée par *Lactobacillus* chez des patients GCSH sont rapportés dans 2 autres études (64, 65).

Nous ne sommes toujours pas prêts à estimer s'il est sûr ou non pour les patients cancéreux de recevoir des probiotiques pour la mucite orale sur la base des preuves actuelles, car de nombreux facteurs sont importants, notamment le type de souche probiotique, la posologie, le moment de l'utilisation et la sélection des patients sous bonne condition physique. Certaines études se sont quand même assurées d'évaluer la sécurité des sujets. Celle de Limaye (60) a mesuré les signes vitaux et une numération globulaire complète, un panel métabolique complet et des tests pour la bactérie AG013 dans le sang total ont été effectués au départ puis chaque semaine pendant le traitement et à la fin de l'étude. L'étude de Sharma (56) a précisé que tous les patients qui ont reçu au moins 1 dose de médicament ont été analysés sur l'innocuité de ce dernier. Il n'y a pas eu plus de précisions. Une évaluation de l'incidence et de la fréquence des effets indésirables a été réalisée (xérostomie, nausées, dysphagie, dysgueusie et vomissements). Dans l'étude de Jiang (54), les patients ont reçu une série d'évaluations médicales, y compris un examen physique, un scanner de la tête et du cou, des tests sanguins, une échographie abdominale, une tomodensitométrie thoracique et une scintigraphie osseuse du corps entier, avant l'inscription. De plus, des excréments ont été obtenus de 10 personnes en bonne santé avec une analyse de la diversité microbienne.

Intéressons nous maintenant aux méthodes d'évaluation de l'efficacité des probiotiques et leur analyse. Six essais ont évalué la mucite buccale selon le NCI CTCAE, et un essai (60) a évalué la mucosite buccale à l'aide de l'échelle de notation de la mucite de l'OMS. Trois essais ont rapporté l'incidence de la mucite buccale (54, 55, 56) et six essais (54, 55, 56, 58, 59, 60) ont fourni des données sur la mucite buccale sévère. Les données fournies par Topuz et al. (61) n'ont pas pu être regroupées en raison de la présentation différente des résultats.

Dans l'étude de Jiang (54) et de Xia (55), le critère principal d'évaluation de l'efficacité était l'incidence des mucites orales graves. Ce sont des radio-oncologues séniors qui se sont occupés d'examiner les muqueuses buccales. La fréquence n'a pas été précisée. Les paramètres de l'analyse sanguine de routine, de l'analyse biochimique et de l'immunité lymphocytaire ont été mesurés avant et après le traitement. Ce sont les taux de lymphocytes T CD4+, de lymphocytes T CD8+, de lymphocytes T CD3+ ainsi que ceux de l'hémoglobine, de l'albumine et des leucocytes qui ont été mesurés. Des examens physiques généraux, des

tests de laboratoire et la mesure des signes vitaux ont été effectués au départ et à la fin de l'étude. Le poids corporel a été enregistré une fois par semaine.

Pour l'étude de Sharma (56), le critère principal d'évaluation était le même que pour les études précédentes. L'évaluation du grade de la mucite a été effectuée chaque semaine par le même observateur pour la caractérisation des lésions (nombre, localisation dans la cavité buccale, saignement, érythème et ulcération). Des photographies de la cavité buccale ont été prises lors de chaque visite d'étude. Des échantillons de salive ont été prélevés au début et à la fin du traitement de l'étude pour analyser les niveaux de cytokines pro-inflammatoires, d'anticorps IgA et de métalloprotéinases matricielles.

Dans l'étude de De Sanctis (58), le grade de la mucite orale a été enregistré chaque semaine au cours de la radiothérapie par des médecins formés. Toutes les données cliniques ont été collectées de manière prospective avec des visites cliniques hebdomadaires pendant le traitement et à 1, 3, 6, 9 et 12 mois après la fin du traitement.

La méthode d'évaluation de l'efficacité des probiotiques donnés diffère pour l'étude de Giammarco (59). Des échantillons salivaires de patients recevant *L. Brevis* ont été collectés, depuis le début de la chimiothérapie et chaque semaine jusqu'à la résolution de la mucite orale. Pour l'analyse protéomique descendante, les échantillons de salive ont été mélangés dans un rapport 1:1 (v/v) avec une solution aqueuse d'acide trifluoroacétique à 0,2 % et centrifugés à 8 000 g à 4 °C pendant 5 minutes. Plus précisément, ce sont les niveaux d' α -défensines 1-4 et de certains membres de la famille S100 en raison de leur rôle dans l'inflammation qui ont été étudiés.

L'étude de Limaye (60) n'a pas été alimentée pour l'analyse de l'efficacité. Des données exploratoires d'efficacité ont cependant été obtenues. Le personnel formé à l'étude a classé la mucite orale à partir du cycle de chimiothérapie numéro 2, des jours 1 à 14. Si la mucite de grade ≥ 2 de l'OMS persistait au jour 14, les évaluations se sont poursuivies jusqu'à une mucite $\leq$ grade 1. Les paramètres d'efficacité comprenaient l'incidence et la durée de la mucite orale sévère ou ulcéreuse (grade OMS > 2). Les signes vitaux ont été mesurés et une numération globulaire complète, un panel métabolique complet et des tests pour la bactérie AG013 dans le sang total ont été effectués au départ puis chaque semaine pendant le traitement et à la fin de l'étude.

Enfin, pour l'étude de Topuz and al. (61) ce sont les niveaux de cytokines pro-inflammatoires sériques qui ont été évalués, au départ et après le 3ème et 6ème cycle de chimiothérapie.

Nous remarquons donc que le critère principal d'évaluation est l'incidence des mucites orales sévères pour la majorité des essais sauf pour l'étude de Topuz (61) qui a évalué l'incidence des mucites de tout stade et celle de Limaye (60), qui a évalué l'innocuité de l'AG013 et non son efficacité. La façon de mesurer ce critère diffère entre les études.

Les sept études sélectionnées présentent donc des critères hétérogènes. Comme mentionné précédemment, les patients inclus dans les essais ont été diagnostiqués avec différents types et différents stades de cancers et traités avec différentes doses ou schémas

thérapeutiques anticancéreux. Les espèces ou souches bactériennes utilisées comme probiotiques et la méthode d'utilisation étaient aussi hétérogènes.

Les résultats sont différents. Quatre essais concluent à une efficacité significative des probiotiques pour prévenir la mucite orale sévère alors que trois autres ne trouvent pas de résultats statistiquement significatifs. Au vu de la fiabilité des études donnant un résultat significatif, il est admissible de considérer que les probiotiques constituent toujours une option efficace pour diminuer l'incidence et la gravité de la mucite orale.

Cependant, l'effet protecteur des probiotiques est inférieur à d'autres options de traitement suggérées pour la mucite orale induite par le traitement du cancer, comme certains prébiotiques. C'est le cas du miel. Plusieurs études ont prouvé son pouvoir antibactérien et réparateur.

VI. CONCLUSION

En pratique clinique, la survenue d'une mucite orale semble inévitable après traitement par radio et/ou chimiothérapie. Compte tenu du rôle crucial de ces traitements dans la lutte contre le cancer, la principale préoccupation est de savoir comment prévenir ces mucites graves. Les études menées se sont principalement intéressées à ce potentiel préventif qu'ont les probiotiques. L'effet thérapeutique n'a été que peu étudié. Aucune étude actuelle ne s'est concentrée sur les doses, les durées et les effets à long terme de l'utilisation de probiotiques chez les patients cancéreux.

De futurs essais dans ce domaine sont donc toujours justifiés pour clarifier les doses et les schémas posologiques appropriés de chaque souche ou espèce de micro-organismes à utiliser comme probiotiques pour obtenir le meilleur effet préventif et thérapeutique sur la mucite buccale après un traitement contre le cancer. De plus, en raison des problèmes de sécurité des probiotiques, il peut être avantageux d'extraire et d'appliquer uniquement les ingrédients efficaces des probiotiques, plutôt que les probiotiques dans leur ensemble et envisager leur association avec des prébiotiques.

VII. BIBLIOGRAPHIE

1. Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé, HAS. Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations de l'EPISIL. 2019. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-02/episil.pdf>
2. Novartis, Bensadoun R-J, AFSOS. Mucites bucco-pharyngées et traitements anti-cancéreux - A destination des professionnels de santé [Internet]. 2015. Disponible sur: <https://www.afsos.org/wp-content/uploads/2016/12/Mucites-remis-AFSOS-NOVARTIS-2015.pdf>
3. Sonis, Stephen. « Sonis, S. T. A biological approach to mucositis. J. Support Oncol. 2, 21-32 ». *The journal of supportive oncology* 2 (30 novembre 2003): 21-32; discussion 35.
4. AFSOS. Référentiels inter régionaux en Soins Oncologiques de Support - Mucites et candidoses [Internet]. 2015. Disponible sur: https://www.afsos.org/wp-content/uploads/2016/09/Mucites_version_finale_AFSOS-2.pdf
5. Sibaud V, Delord J-P, Robert C. Dermatologie des traitements anticancéreux - Guide pratique. Toulouse: Éditions Privat; 2014
6. Vera-Llonch, Montserrat, Gerry Oster, May Hagiwara, et Stephen Sonis. « Oral Mucositis in Patients Undergoing Radiation Treatment for Head and Neck Carcinoma ». *Cancer* 106, n° 2 (2006): 329-36. <https://doi.org/10.1002/cncr.21622>.
7. Kempf, E, F Scotté, et I Krakowski. « Mucites et candidoses oropharyngées : différences et intrications », s. d.
8. Lalla, Rajesh V., Joanne Bowen, Andrei Barasch, Linda Elting, Joel Epstein, Dorothy M. Keefe, Deborah B. McGuire, et al. « MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy ». *Cancer* 120, n° 10 (6 mai 2014): 1453-61. <https://doi.org/10.1002/cncr.28592>.
9. Collangettes D, Berger P, Jadau E, Tequi B, «Procédure prévention et traitement des mucites buccales chimio et/ou radio-induites ». GPIC, version n°3, 2011. Disponible sur: <https://oncocdn.keeo.com/23295.pdf>
10. Inserm. « Microbiote intestinal (flore intestinale) · Inserm, La science pour la santé ». <https://www.inserm.fr/dossier/microbiote-intestinal-flore-intestinale/>.
11. Malbezin, Charlotte. « Place des probiotiques dans la prise en charge de pathologies humaines », s. d., 102. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01997103/document>
12. E. Metchnikoff, *The Prolongation of Life: Optimistic Studies*, William Heinemann, London, UK, 1907.

13. FAO/WHO, « Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria, » October 2001, Cordoba, Argentina.
14. Francisco Guarner & Aamir G.K, « Probiotiques et Prébiotiques, World Gastroenterology Organisation Global Guidelines ». 2001, Disponible sur : <http://www.worldgastroenterology.org>
15. Gavini, F., A. M. Pourcher, D. Bahaka, J. Freney, C. Romond, et D. Izard. « Le genre *Bifidobacterium*. Classification, identification, aspects critiques ». *Médecine et Maladies Infectieuses*, Les Anaérobies Actualités en 1990, 20 (1 décembre 1990): 53-62. [https://doi.org/10.1016/S0399-077X\(05\)80058-7](https://doi.org/10.1016/S0399-077X(05)80058-7).
16. Abreu, Isabel Cristina Mallostro Emerich de, Raquel Cristina Melo Ferreira de Albuquerque, Ana Beatriz Pereira Brandão, Leticia Barssotti, Lívia Bruni de Souza, Fabiana Gomes Ferreira, Lilian Caroline Gonçalves de Oliveira, et al. « *Saccharomyces Boulardii* Exerts Renoprotection by Modulating Oxidative Stress, Renin Angiotensin System and Uropathogenic Microbiota in a Murine Model of Diabetes ». *Life Sciences* 301 (15 juillet 2022): 120616. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.120616>.
17. Mercenier, Annick, Sonia Pavan, et Bruno Pot. « Probiotics as Biotherapeutic Agents: Present Knowledge and Future Prospects ». *Current pharmaceutical design* 9 (1 février 2003): 175-91. <https://doi.org/10.2174/1381612033392224>.
18. Ninane V, Mukandayambaje R et Berben G - 2009 - « Probiotiques, aliments fonctionnels et kéfir : le point sur la situation réglementaire en Belgique et sur les avancées scientifiques en matière d'évaluation des effets santé du kéfir ». *BASE*, 13 (3) : 459-466.
19. Saarela, Maria, Gunnar Mogensen, Rangne Fondén, Jaana Mättö, et Tiina Mattila-Sandholm. « Probiotic bacteria: Safety, functional and technological properties ». *Journal of biotechnology* 84 (1 janvier 2001): 197-215. [https://doi.org/10.1016/S0168-1656\(00\)00375-8](https://doi.org/10.1016/S0168-1656(00)00375-8).
20. Ezzariga N. « Probiotiques : applications thérapeutiques et effets secondaires. » Thèse de doctorat, Université Mohammed V de Rabat. 2015 Disponible sur : <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/bitstream/handle/123456789/14823/P-17-2015.pdf>
21. Librairie Lavoisier. « Les probiotiques en alimentation animale et humaine LARPENT Jean-Paul, CHATEAU N., CASTELLANOS M.I., LARPENT J.-L. » Consulté le 12 juillet 2022. <https://www.lavoisier.fr/livre/agro-alimentaire/les-probiotiques-en-alimentation-animale-et-humaine/larpent/descriptif-9782852069671>.
22. Piquepaille C. « Place des probiotiques dans le traitement de diverses pathologies intestinales ». Thèse de doctorat, Université de Limoges. 2013
23. Butel M-J. « Les probiotiques et leur place en médecine humaine. *Journal des Anti-infectieux* », 16 (2) : 2014.

24. Butel, M. -J. « Probiotics, Gut Microbiota and Health ». *Médecine et Maladies Infectieuses* 44, n° 1 (1 janvier 2014): 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2013.10.002>.
25. Kotzampassi, Katerina, et Evangelos J. Giamarellos-Bourboulis. « Probiotics for Infectious Diseases: More Drugs, Less Dietary Supplementation ». *International Journal of Antimicrobial Agents* 40, n° 4 (octobre 2012): 288-96. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2012.06.006>.
26. O'Toole, Paul W., et Jakki C. Cooney. « Probiotic Bacteria Influence the Composition and Function of the Intestinal Microbiota ». *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases* 2008 (2008): 175285. <https://doi.org/10.1155/2008/175285>.
27. Kolars, J. C., M. D. Levitt, M. Aouji, et D. A. Savaiano. « Yogurt--an Autodigesting Source of Lactose ». *The New England Journal of Medicine* 310, n° 1 (5 janvier 1984): 1-3. <https://doi.org/10.1056/NEJM198401053100101>.
28. Marteau, Philippe, Bernard Flourie, Philippe Pochart, Claude Chastang, Jehan-François Desjeux, et Jean-Claude Rambaud. « Effect of the Microbial Lactase (EC 3.2.1.23) Activity in Yoghurt on the Intestinal Absorption of Lactose: An in Vivo Study in Lactase-Deficient Humans* ». *British Journal of Nutrition* 64, n° 1 (juillet 1990): 71-79. <https://doi.org/10.1079/BJN19900010>.
29. Meance, Séverine, Chantal Cayuela, Aldo Raimondi, Pietro Turchet, Claudio Lucas, et Jean-michel Antoine. « Recent Advances in the Use of Functional Foods: Effects of the Commercial Fermented Milk with Bifidobacterium Animalis Strain DN-173 010 and Yoghurt Strains on Gut Transit Time in the Elderly ». *Microbial Ecology in Health and Disease* 15, n° 1 (1 janvier 2003): 15-22. <https://doi.org/10.1080/08910600310015565>.
30. Masson, Elsevier. « PROPRIÉTÉS FONCTIONNELLES DES PROBIOTIQUES ». EM-Consulte. Consulté le 15 septembre 2022. <https://www.em-consulte.com/article/79240/proprietes-fonctionnelles-des-probiotiques>.
31. « Mécanismes d'action | Science for health », 3 octobre 2014. <https://scienceforhealth.fr/mecanismes-daction/>.
32. Venturi, A., P. Gionchetti, F. Rizzello, R. Johansson, E. Zucconi, P. Brigidi, D. Matteuzzi, et M. Campieri. « Impact on the Composition of the Faecal Flora by a New Probiotic Preparation: Preliminary Data on Maintenance Treatment of Patients with Ulcerative Colitis ». *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 13, n° 8 (août 1999): 1103-8. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.1999.00560.x>.
33. Dortu, Carine, et Philippe Thonart. « Les bactériocines des bactéries lactiques : caractéristiques et intérêts pour la bioconservation des produits alimentaires ». *BASE*, 1 janvier 2009. <https://popups.uliege.be/1780-4507/index.php?id=3626>.

34. Ng, S. C., A. L. Hart, M. A. Kamm, A. J. Stagg, et S. C. Knight. « Mechanisms of Action of Probiotics: Recent Advances ». *Inflammatory Bowel Diseases* 15, n° 2 (février 2009): 300-310. <https://doi.org/10.1002/ibd.20602>.
35. Marteau, P. R., M. de Vrese, C. J. Cellier, et J. Schrezenmeir. « Protection from Gastrointestinal Diseases with the Use of Probiotics ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 73, n° 2 Suppl (février 2001): 430S-436S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/73.2.430s>.
36. L. Lignon, P. Chiny. « Les allergies et intolérances alimentaires. Existe-t-il un intérêt des probiotiques dans la prise en charge thérapeutique ? » Thèse de doctorat. Université de Lorraine. 2013
37. Sherman, Philip M., Juan C. Ossa, et Kathene Johnson-Henry. « Unraveling Mechanisms of Action of Probiotics ». *Nutrition in Clinical Practice: Official Publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* 24, n° 1 (2009): 10-14. <https://doi.org/10.1177/0884533608329231>.
38. « Diarrhée aiguë | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépto-gastroentérologie et d'oncologie digestive ». Consulté le 10 octobre 2022. <https://www.snfge.org/content/diarrhee-aigue>.
39. Truchis, Pierre de, et Anne de Truchis. « Diarrhées aiguës infectieuses ». *Presse Medicale (Paris, France : 1983)* 36, n° 4 (avril 2007): 695-705. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2006.11.023>.
40. Szajewska, H., M. Wanke, et B. Patro. « Meta-Analysis: The Effects of Lactobacillus Rhamnosus GG Supplementation for the Prevention of Healthcare-Associated Diarrhoea in Children ». *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 34, n° 9 (novembre 2011): 1079-87. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04837.x>.
41. Malin, M., H. Suomalainen, M. Saxelin, et E. Isolauri. « Promotion of IgA Immune Response in Patients with Crohn's Disease by Oral Bacteriotherapy with Lactobacillus GG ». *Annals of Nutrition & Metabolism* 40, n° 3 (1996): 137-45. <https://doi.org/10.1159/000177907>.
42. Fabia, R., A. Ar'Rajab, M. L. Johansson, R. Willén, R. Andersson, G. Molin, et S. Bengmark. « The Effect of Exogenous Administration of Lactobacillus Reuteri R2LC and Oat Fiber on Acetic Acid-Induced Colitis in the Rat ». *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 28, n° 2 (février 1993): 155-62. <https://doi.org/10.3109/00365529309096063>.
43. Gibson, G. R., et M. B. Roberfroid. « Dietary Modulation of the Human Colonic Microbiota: Introducing the Concept of Prebiotics ». *The Journal of Nutrition* 125, n° 6 (juin 1995): 1401-12. <https://doi.org/10.1093/jn/125.6.1401>.
44. Rapport du groupe de travail «Alimentation infantile et modification de la flore intestinale», Agence française de sécurité sanitaire des aliments, 2003. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT-Ra-Floreintestinale.pdf>

45. Nyman, M. « Fermentation and Bulking Capacity of Indigestible Carbohydrates: The Case of Inulin and Oligofructose ». *The British Journal of Nutrition* 87 Suppl 2 (mai 2002): S163-168. <https://doi.org/10.1079/BJNBJN/2002533>.
46. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments, « Effets des probiotiques et prébiotiques sur la flore et l'immunité de l'homme adulte ». Février 2005. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT-Ra-Preprobiotiq.pdf>
47. Franck A. « Prébiotiques ». In: Roberfroid MB, eds. *Aliments fonctionnels*. Éd. Tec & Doc, Londres; Paris; New-York : 2002,104-23.
48. Markowiak, Paulina, et Katarzyna Śliżewska. « Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health ». *Nutrients* 9, n° 9 (15 septembre 2017): 1021. <https://doi.org/10.3390/nu9091021>.
49. Douglas, Linda C., et Mary E. Sanders. « Probiotics and Prebiotics in Dietetics Practice ». *Journal of the American Dietetic Association* 108, n° 3 (mars 2008): 510-21. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2007.12.009>.
50. Grimoud J, « Probiotiques, prébiotiques, symbiotiques et prévention des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : proposition d'un crible de sélection in vitro. ». Thèse de doctorat. Université de Toulouse, 2010. Disponible sur: <https://www.theses.fr/2010I1SAT0043.pdf>
51. Khursheed, Rubiya, Monica Gulati, Sheetu Wadhwa, Sukriti Vishwas, Deep Shikha Sharma, Leander Corrie, Aftab Alam, et al. « Multifaceted Role of Synbiotics as Nutraceuticals, Therapeutics and Carrier for Drug Delivery ». *Chemico-Biological Interactions* 368 (1 décembre 2022): 110223. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2022.110223>.
52. Higgins, Julian P T, Douglas G Altman, Peter C Gøtzsche, Peter Jüni, David Moher, Andrew D Oxman, Jelena Savović, Kenneth F Schulz, Laura Weeks, et Jonathan A C Sterne. « The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials ». *The BMJ* 343 (18 octobre 2011): d5928. <https://doi.org/10.1136/bmj.d5928>.
53. Minerva Website. « La Valeur de l'outil « Risque de Biais » de La Cochrane Collaboration Dans Les Synthèses Méthodiques ». Consulté le 11 novembre 2022. <http://www.minerva-ebm.be/FR/Article/2109>.
54. Jiang, Chunling, Huan Wang, Chaofei Xia, Qing Dong, En Chen, Yang Qiu, Yong Su, et al. « A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Probiotics to Reduce the Severity of Oral Mucositis Induced by Chemoradiotherapy for Patients with Nasopharyngeal Carcinoma ». *Cancer* 125, n° 7 (2019): 1081-90. <https://doi.org/10.1002/cncr.31907>.
55. Xia, Chaofei, Chunling Jiang, Wenyu Li, Jing Wei, Hu Hong, Jingao Li, Liu Feng, Hong Wei, Hongbo Xin, et Tingtao Chen. « A Phase II Randomized Clinical Trial and Mechanistic Studies Using Improved Probiotics to Prevent Oral Mucositis Induced by Concurrent

Radiotherapy and Chemotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma ». *Frontiers in Immunology* 12 (24 mars 2021): 618150. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.618150>.

56. Sharma, Atul, G. K. Rath, S. P. Chaudhary, Alok Thakar, Bidhu Kalyan Mohanti, et Sudhir Bahadur. « Lactobacillus Brevis CD2 Lozenges Reduce Radiation- and Chemotherapy-Induced Mucositis in Patients with Head and Neck Cancer: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study ». *European Journal of Cancer* 48, n° 6 (1 avril 2012): 875-81. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.06.010>.

57. McManus, L. M., K. K. Ostrom, C. Lear, E. B. Luce, D. L. Gander, R. N. Pinckard, et S. W. Redding. « Radiation-Induced Increased Platelet-Activating Factor Activity in Mixed Saliva ». *Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology* 68, n° 1 (janvier 1993): 118-24.

58. Sanctis, Vitaliana De, Liliana Belgioia, Domenico Cante, Maria R. La Porta, Orietta Caspiani, Roberta Guarnaccia, Angela Argenone, et al. « Lactobacillus Brevis CD2 for Prevention of Oral Mucositis in Patients With Head and Neck Tumors: A Multicentric Randomized Study ». *Anticancer Research* 39, n° 4 (1 avril 2019): 1935-42. <https://doi.org/10.21873/anticancer.13303>.

59. Giammarco, Sabrina, Patrizia Chiusolo, Alessia Di Giovanni, Elisabetta Metafuni, Simona Sica, Federica Iavarone, Federica Marini, et Massimo Castagnola. « A Pilot Study on the Efficacy of Lactobacillus Brevis CD2 Lozenges in Preventing Oral Mucositis by High-Dose Chemotherapy with Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation ». *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, Proceedings of the Society of Hematologic Oncology 2016 Annual Meeting, 16 (1 septembre 2016): S79. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2016.07.110>.

60. Limaye, Sewanti Atul, Robert I. Haddad, Fiona Cilli, Stephen T. Sonis, A. Dimitrios Colevas, Michael T. Brennan, Kenneth S. Hu, et Barbara A. Murphy. « Phase 1b, Multicenter, Single Blinded, Placebo-Controlled, Sequential Dose Escalation Study to Assess the Safety and Tolerability of Topically Applied AG013 in Subjects with Locally Advanced Head and Neck Cancer Receiving Induction Chemotherapy ». *Cancer* 119, n° 24 (2013): 4268-76. <https://doi.org/10.1002/cncr.28365>.

61. Topuz, E, Duygu Derin, Gulbeyaz Can, Esma Kürklü, Suzan Cinar, Nuri Faruk Aykan, A Cevikbaş, et al. « Effect of oral administration of kefir on serum proinflammatory cytokines on 5-FU induced oral mucositis in patients with colorectal cancer ». *Investigational new drugs* 26 (1 septembre 2008): 567-72. <https://doi.org/10.1007/s10637-008-9171-y>.

62. Xu, J. -L., R. Xia, Z. -H. Sun, L. Sun, X. Min, C. Liu, H. Zhang, et Y. -M. Zhu. « Effects of Honey Use on the Management of Radio/Chemotherapy-Induced Mucositis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials ». *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 45, n° 12 (1 décembre 2016): 1618-25. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2016.04.023>.

63. Shu, Zekai, Peijing Li, Bingqi Yu, Shuang Huang, et Yuanyuan Chen. « The Effectiveness of Probiotics in Prevention and Treatment of Cancer Therapy-Induced Oral Mucositis: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *Oral Oncology* 102 (mars 2020): 104559. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2019.104559>.
64. Koyama, Satoshi, Hiroyuki Fujita, Takeshi Shimosato, Aki Kamijo, Yasufumi Ishiyama, Eri Yamamoto, Yoshimi Ishii, et al. « Septicemia from *Lactobacillus Rhamnosus* GG, from a Probiotic Enriched Yogurt, in a Patient with Autologous Stem Cell Transplantation ». *Probiotics and Antimicrobial Proteins* 11, n° 1 (mars 2019): 295-98. <https://doi.org/10.1007/s12602-018-9399-6>.
65. Mehta, A., S. Rangarajan, et U. Borate. « A Cautionary Tale for Probiotic Use in Hematopoietic SCT Patients-Lactobacillus Acidophilus Sepsis in a Patient with Mantle Cell Lymphoma Undergoing Hematopoietic SCT ». *Bone Marrow Transplantation* 48, n° 3 (mars 2013): 461-62. <https://doi.org/10.1038/bmt.2012.153>.

VIII. LISTE DES FIGURES

Figure 1: Physiopathologie de la mucite d'après SONIS ST.....	13
Figure 2: Caractéristiques de la mucite buccale selon l'échelle OMS - Illustrations du Dr Borovski - IGR Villejuif.....	17
Figure 3: Taxonomie des bactéries / exemple de classification d'E.Coli.....	25
Figure 4: Lactobacillus salivarius UCC118. (Blackwell Publishing Ltd).....	26
Figure 5: Bifidobacterium longum (Wikipedia).....	27
Figure 6: Saccharomyces cerevisiae var. boulardii.....	28
Figure 7: Mécanismes d'action des probiotiques selon O'Toole P.W. & Cooney J.C.....	34
Figure 8: Organigramme récapitulatif.....	50

IX. LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Chimiothérapies mucitogènes selon le référentiel inter-régional de soins oncologiques de support.....	15
Tableau 2: Classification OMS de la mucite orale selon les signes fonctionnels.....	16
Tableau 3: Classification NCI-CTC de la mucite orale classant les grades en fonction des signes fonctionnels.....	18
Tableau 4: Tableau résumé des préconisations en fonction de la classification NCI-CTC v4.....	22
Tableau 5: Principales souches probiotiques commercialisées et leur producteur.....	29
Tableau 6: Critères de sélection des souches probiotiques.....	30
Tableau 7: Tableau des différents prébiotiques avérés et supposés.....	43
Tableau 8: Effets positifs sur la santé obtenus avec les prébiotiques.....	46
Tableau 9: Associations symbiotiques.....	47
Tableau 10: Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique, HAS, avril 2013.....	51
Tableau 11: Articles sélectionnés concernant les probiotiques.....	52
Tableau 12: Articles sélectionnés concernant les prébiotiques.....	54

NANTES UNIVERSITÉ
UNITÉ DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE

Vu le Président du Jury,

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Vu le Doyen,

Pr Assem SOUEIDAN

GEMBERLING (Tamara). - Probiotiques, prébiotiques et symbiotiques comme alternative thérapeutique à la mucite buccale.- 80f. ; 8 ill. ; 12 tabl. ; 65 ref. (Thèse : Chir. Dent. ; Nantes ; 2023)

RÉSUMÉ:

La mucite orale se définit comme une inflammation des muqueuses qui tapissent les cavités et les viscères. Elle est la sixième complication la plus courante sous chimiothérapie. Très douloureuse, elle crée chez le patient des difficultés à s'alimenter et à conduire correctement son traitement. Malgré des études approfondies pour tenter de prévenir et de guérir cette pathologie, des alternatives thérapeutiques sont encore recherchées en vue d'envisager de meilleurs résultats. Les objectifs de cette thèse seront dans un premier temps de définir la mucite buccale et sa prise en charge, puis la notion de pro-pré et symbiotiques et leur utilisation actuelle. Puis, dans un deuxième temps, d'analyser plusieurs études qui ont été menées pour mettre en lumière le rôle préventif et curatif des probiotiques et des prébiotiques dans l'apparition de la mucite buccale.

RUBRIQUE DE CLASSEMENT: Pathologie buccale et péri-buccale

MOTS-CLÉS MESH:

Mucite orale / Oral Mucositis
Probiotiques / Probiotics
Prébiotiques / Prebiotics
Symbiotiques / Synbiotics

JURY:

Président: Professeur LESCLOUS P.
Assesseur: Docteur JORDANA F.
Assesseur: Docteur IBN ATTYA Z.
Directeur: Docteur LE BARS P.