

UNIVERSITÉ DE NANTES
UNITÉ DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE

Année 2021
N° 3690

Les probiotiques dans le traitement des candidoses buccales

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

Présentée et soutenue publiquement par

Anne-Catherine ARCADE

devant le jury ci-dessous :

Président : Monsieur le Professeur Philippe LESCLOUS
Assesseur : Madame le Docteur Fabienne JORDANA
Assesseur : Monsieur le Docteur Maxime GUILLEMIN

Directrice de thèse : Madame le Docteur Alexandra CLOITRE

UNIVERSITE DE NANTES	
<u>Président</u> Pr BERNAULT Carine	 <small>UNIVERSITÉ DE NANTES</small>
FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE	
<u>Doyen</u> Pr GIUMELLI Bernard	 <small>Faculté de Chirurgie Dentaire NANTES</small>
<u>Assesseurs</u> Dr RENAUDIN Stéphane Pr SOUEIDAN Assem Pr WEISS Pierre	

PROFESSEURS DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES C.S.E.R.D.	
Mme ALLIOT-LICHT Brigitte M. AMOURIQ Yves M. BADRAN Zahi M. GIUMELLI Bernard M. LABOUX Olivier M. LE GUEHENNEC Laurent	M. LESCLOUS Philippe Mme LOPEZ-CAZAUX Serena Mme PEREZ Fabienne M. SOUEIDAN Assem M. WEISS Pierre
PROFESSEURS DES UNIVERSITES	
M. BOULER Jean-Michel	
MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES	
Mme VINATIER Claire	
PROFESSEURS EMERITES	
M. JEAN Alain	
ENSEIGNANTS ASSOCIES	
M. GUIHARD Pierre (Professeur Associé)	Mme LOLAH Aoula (Assistant Associé)
MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES C.S.E.R.D.	ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES DES C.S.E.R.D.
M. AMADOR DEL VALLE Gilles Mme ARMENGOL Valérie Mme BLERY Pauline M. BODIC François Mme CLOITRE Alexandra Mme DAJEAN-TRUTAUD Sylvie M. DENIS Frédéric Mme ENKEL Bénédicte M. GAUDIN Alexis M. HOORNAERT Alain Mme HOUCHMAND-CUNY Madline Mme JORDANA Fabienne M. LE BARS Pierre M. NIVET Marc-Henri M. PRUD'HOMME Tony Mme RENARD Emmanuelle M. RENAUDIN Stéphane Mme ROY Elisabeth M. STRUILLOU Xavier M. VERNER Christian	M. ALLIOT Charles Mme ARRONDEAU Mathilde Mme CLOUET Roselyne M. EVRARD Lucas M. GUIAS Charles M. GUILLEMIN Maxime Mme HASCOET Emilie (en CM du 29/11/20 au 20/03/21) Mme HEMMING Cécile M. HIBON Charles M. KERIBIN Pierre M. OUVRARD Pierre Mme OYALLON Mathilde (à partir du 14/12/20) M. REMAUD Matthieu M. RETHORE Gildas M. SERISIER Samuel Mme TISSERAND Lise
PRATICIENS HOSPITALIERS	
Mme DUPAS Cécile	Mme HYON Isabelle
ATTACHÉS HOSPITALIERS	
M. ELHAGE Louis-Marie M. GLOMET Jérémie Mme PAGBE NDOBO Pauline Mme PREVOT Diane	Mme QUINSAT Victoire Mme RICHARD Catherine M. SARKISSIAN Louis-Emmanuel M. STRUBE Nicolas

**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 seront 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

Habilité à Diriger des Recherches

Chef du Département de Chirurgie Orale

-NANTES-

*Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider cette thèse
Pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail
Veuillez accepter l'expression de toute ma reconnaissance et de mon profond respect*

A Madame le Docteur Alexandra CLOITRE,
Maître de conférences des Universités
Praticien Hospitalier des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaires
Département de Chirurgie Orale

-NANTES-

*Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger cette thèse
Pour être l'initiatrice de ce sujet
Pour votre exigence et votre réactivité tout au long de la rédaction de cette thèse
Veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance*

A Madame 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

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

-NANTES-

*Pour m'avoir fait l'honneur de siéger au jury de cette thèse
Pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail
Pour votre bienveillance et votre gentillesse
Je vous exprime mon plus grand respect et toute ma reconnaissance*

A Monsieur le Docteur Maxime GUILLEMIN

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

Département de Chirurgie Orale

-NANTES-

*Pour m'avoir fait l'honneur de siéger au jury de cette thèse
Pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail
Pour le soutien et l'encadrement que vous m'avez fournis en clinique.
Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et mes remerciements les plus sincères*

LISTE DES ABREVIATIONS

- ADN** : Acide désoxyribonucléique
- AESA** : Autorité Européenne de Sécurité des Aliments
- AHRQ** : Agence pour la recherche et la qualité des soins de santé
- AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché
- ANAES** : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
- APECED** : Autoimmune Polyendocrinopathy Candidiasis Ectodermal Dystrophy
- ATB** : Antibiotique
- ATCC** : American Type Culture Collection
- BSH** : Hydrolase de Sels Biliaires
- CanB** : Candidose Buccale
- CanO** : Candidose Oropharyngée
- CVC** : Cathéter Veineux Central
- DACD** : Diarrhée Associée à *Clostridium difficile*
- ECR** : Essai Contrôlé Randomisé
- ECUN** : Entérocolite Ulcéronécrosante
- ESCMID** : Société européenne de microbiologie clinique et des maladies infectieuses
- Gex** : Groupe expérimental
- GRAS** : Generally Regarded As Safe
- Gte** : Groupe témoin
- GVH** : Maladie du greffon contre l'hôte
- HTA** : Hypertension artérielle
- IDSA** : Société américaine de maladie infectieuse
- IPA** : Association Internationale des Probiotiques
- LPO** : Lichen Plan Oral
- MA** : Mécanisme d'Action
- NFS** : Numération de la Formule Sanguine
- OMS** : Organisation Mondiale de la santé
- ONUAA** : Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture
- PAC** : Prothèse Amovible Complète
- PAm_{ax}** : Prothèse Amovible maxillaire
- PAm_d** : Prothèse Amovible mandibulaire
- PAP** : Prothèse Amovible Partielle

pB : Probiotique

QPS : Qualified Presumption of Safety

SCI : Syndrome du Côlon Irritable

SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquise

UFC : Unité Formant Colonie

VADS : Voies Aérodigestives Supérieures

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

SOMMAIRE

Introduction	14
1 Les probiotiques	15
1.1 Généralités.....	15
1.1.1 Historique	15
1.1.2 Définition	15
1.1.3 Identification et classification des probiotiques	16
1.1.4 Etat des lieux sur l'utilisation des probiotiques	20
1.2 Rôle des probiotiques	24
1.2.1 Mécanismes d'action des probiotiques	24
1.2.2 Effets indésirables potentiels des probiotiques	27
1.2.3 Indications et domaines d'action potentiels des probiotiques	29
1.2.4 Contre-indications des probiotiques	33
2 Les candidoses buccales	34
2.1 Etiologies des candidoses buccales	34
2.2 Classification des formes cliniques.....	34
2.2.1 Candidoses buccales aiguës	34
2.2.2 Candidoses buccales chroniques	35
2.3 Diagnostic des candidoses superficielles	37
2.3.1 Entretien et recherche des signes fonctionnels.....	37
2.3.2 Examens complémentaires	38
2.4 Traitement des candidoses oropharyngées	42
2.4.1 Thérapeutique médicamenteuse	42
2.4.2 Mesures associées au traitement des candidoses.....	45
3 Problématique - Objectifs de recherche	46
4 Méthode de recherche	47
4.1 Stratégie bibliographique.....	47
4.1.1 Stratégie de recherche	47
4.1.2 Sélection d'études et résultats	47
4.1.3 Extraction des données	48
4.2 Analyse de la littérature	49
4.3 Evaluation de la validité interne des études contrôlées randomisées	51
5 Résultats	53

6	Discussion.....	61
	Conclusion.....	76
7	Bibliographie.....	77
8	Table des illustrations.....	82
	8.1 Table des figures.....	82
	8.2 Table des tableaux.....	83
9	Annexe.....	84

Introduction

Les probiotiques (pB) sont des micro-organismes vivants ayant été mis en avant pour leurs actions bénéfiques sur la santé. Chez l'homme, la supplémentation en pB permet de maintenir ou rétablir l'équilibre du microbiote, tant au niveau entéral, que vaginal ou buccal. Cet équilibre est primordial puisqu'en cas de déséquilibre du microbiote, des infections opportunistes peuvent survenir. Au niveau buccal, les candidoses sont les infections fongiques opportunistes les plus fréquentes. De nombreux facteurs de risques extrinsèques et intrinsèques favorisent leurs survenues. Le traitement des candidoses buccales (CanB) nécessite principalement l'éradication des facteurs de risques et l'administration d'antifongiques. Des alternatives thérapeutiques sont à considérer pour trois raisons. Premièrement parce qu'il n'est pas toujours possible de corriger les facteurs de risques de CanB, qu'ils soient extrinsèques (comme les corticoïdes locaux) ou intrinsèques (comme le SIDA). Une alternative serait également appréciable dans les cas où les effets indésirables des traitements antifongiques seraient supérieurs à leurs bénéfices (tel qu'un traitement antifongique préventif sur un long terme). Enfin, les pB pourraient être intéressants pour les CanB réfractaires au traitement conventionnel.

Bien que cela n'ait pas encore été démontré dans le cadre de la CanB, les connaissances actuelles laissent à penser que les pB auraient leur place dans le rééquilibrage de la flore buccale, et donc dans le traitement des CanB. Mais qu'en est-il réellement ?

Notre travail vise à déterminer à travers une revue systématique de la littérature, basée uniquement sur des essais contrôlés randomisés (ECR), s'il existe un intérêt à l'utilisation des pB dans le traitement préventif ou curatif des CanB, seuls ou en association.

1 Les probiotiques

1.1 Généralités

1.1.1 Historique

C'est au scientifique russe Elie Metchnikoff, lauréat du Prix Nobel de médecine en 1908 pour ses travaux sur la phagocytose, que nous devons les premières études sur les pB. En observant les populations Bulgares, il expliqua leur longévité par leur alimentation, constituée presque exclusivement de lait caillé. Il suggère que les effets nocifs des toxines produites par les bactéries intestinales pourraient être inhibés par des bactéries issues de leur alimentation produisant des acides lactiques, améliorant ainsi la santé et la longévité (1). Le bactériologiste émet l'hypothèse que « la dépendance des microbes intestinaux vis-à-vis des aliments rend possible l'adoption de mesures pour modifier notre flore et remplacer les microbes dangereux par des microbes utiles » (Elie Metchnikoff, 1907). A la même époque, Henry Tissier, pédiatre français, observe des différences bactériologiques entre les selles d'enfants sains et des selles d'enfants ayant la diarrhée. Il pense alors qu'administrer aux enfants souffrant de diarrhée les bactéries en Y, présentes en majorité dans les selles des enfants sains, favoriserait le rétablissement de la flore intestinale des enfants malades. En 1917, le Professeur allemand Alfred Nissle isole une souche non pathogène d'*Escherichia coli* dans les selles d'un soldat n'ayant pas développé d'entéocolite lors d'une épidémie de shigellose. Cette souche sera un des rares pB autre que les bactéries lactiques. Suite à ces découvertes, de nombreux pB virent le jour. Leurs effets furent aléatoires, voire anecdotiques, aussi les recherches diminuèrent. Durant les vingt dernières années, la recherche dans le domaine des pB s'est axée sur la sélection et la caractérisation des cultures pB spécifiques, et la justification des allégations santé liées à leur consommation (2). Sans avoir élucidé précisément tous les mécanismes d'actions, les effets bénéfiques des pB sur la santé sont de plus en plus vantés par les professionnels de santé. Aujourd'hui, les pB constituent une industrie de plusieurs milliards de dollars (3).

1.1.2 Définition

Bien que source d'interrogations depuis plusieurs siècles, le terme pB apparaît tardivement. Dans les années 1960, Lilly et Stilwell l'emploient pour désigner des substances produites par les micro-organismes qui favoriseraient la croissance d'autres micro-organismes. D'étymologie grecque « pro bios », « en faveur de la vie », par opposition aux effets nocifs des antibiotiques (ATB), la définition s'est façonnée au gré de l'évolution des recherches et avancées technologiques. En 2002, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et l'Organisation des

Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture (ONUAA) ont défini les pB comme des « micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont ingérés en quantité suffisante, exercent des effets positifs sur la santé, au-delà des effets nutritionnels traditionnels » (4).

1.1.3 Identification et classification des probiotiques

1.1.3.1 Classification des probiotiques

La classification est l'arrangement des taxons sur la base des similitudes et parentés évolutives. Une même famille de micro-organismes regroupe plusieurs genres bactériens. Un genre est lui-même constitué de plusieurs espèces. Et au sein d'une espèce, on peut distinguer des sous-divisions : les souches, comme le montre la figure 1. L'unité fondamentale de la classification des bactéries est l'espèce (5).

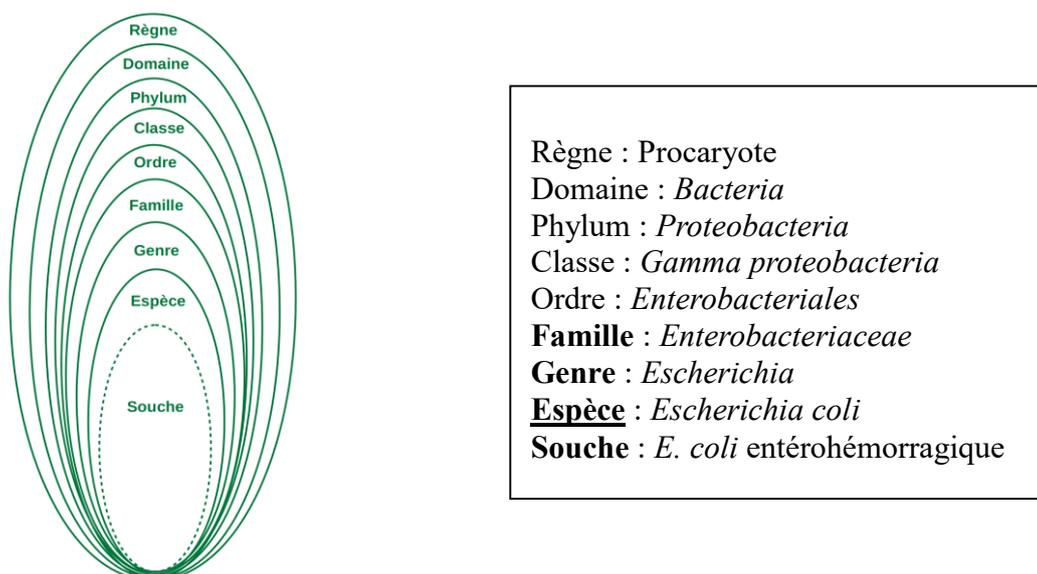


Figure 1: Taxinomie des bactéries. Exemple de classification : *E. coli* entérohémorragiques

1.1.3.2 Nomenclature des probiotiques

La nomenclature est l'attribution de noms aux groupes taxinomiques (taxons) selon les règles publiées. La désignation d'un micro-organisme pB se fait par le nom latin du micro-organisme (le genre et l'espèce), ainsi que par celui de la souche. Les noms latins seront en italique. Pour faciliter la reconnaissance, il est recommandé que la souche soit identifiée, au moyen du numéro attribué par une banque de cultures reconnue internationalement, par exemple l'American Type Culture Collection (ATCC) (6).

Dans la communauté scientifique, nous parlerons par exemple d'*Escherichia coli* ATCC 25922.

1.1.3.3 Micro-organismes sources de probiotiques

Les pB sont des micro-organismes pour la plupart issus de la microflore intestinale humaine et doivent remplir de nombreuses conditions, ce qui explique que seulement quelques dizaines de souches sont actuellement utilisées. Chez l'être humain, les lactobacilles sont présents dans l'écosystème intestinal en quantité faible et variable selon les individus. Les bifidobactéries, eux, constituent de façon majeure la flore, bien que les espèces soient différentes en fonction de critères tels que l'âge de l'individu.

Les micro-organismes les plus utilisés dans les produits appartiennent à trois groupes: les levures (*Saccharomyces* est le genre le plus employé (①)), les bactéries lactiques (divisées en trois grands groupes : les Lactobacilles (②), les bifidobactéries (③) et les autres (④)), les bactéries non lactiques (④) (comprenant de multiples genres).

→ *Saccharomyces* (①)

Du règne des Fungi, le genre *saccharomyces* comprend de nombreuses espèces, utilisées dans l'industrie alimentaire et pharmaceutique.

S. cerevisiae est une espèce :

- Eucaryote basique : unicellulaire et possède un génome à ADN de brin linéaire
- En milieu aérobie : se reproduit rapidement grâce à son processus respiratoire. En milieu anaérobie : fermente (transformation de glucose en alcool)
- Arrondie ou ovalaire (figure 2)

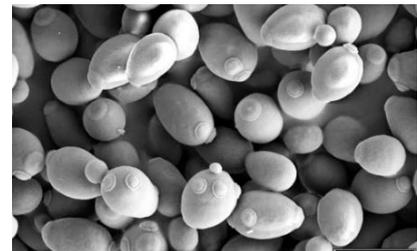


Figure 2: *Saccharomyces cerevisiae* SEM (Mogana Das Murtey and Patchamuthu CC-BY-SA)

S. cerevisiae est l'espèce la plus connue et la plus répandue au niveau de son utilisation. Dite « levure de bière », ou encore « levure de boulanger », cette levure est utilisée dans la confection du pain depuis l'Antiquité, en Egypte notamment. Elle est également appréciée pour sa capacité de fermentation nécessaire à la production de boisson alcoolisée (bière, vin, liqueur...). Le principal *Saccharomyces* utilisé comme pB est *S. boulardii*, qui est une souche de *S. cerevisiae*. Non pathogène, non systémique, résistante au pH acide, elle se développe à température haute : 37°C. Ces atouts la conduisent rapidement à être utilisée dans l'industrie pharmaceutique. Elle fut commercialisée dès la deuxième moitié du XX^{ème} par le laboratoire Biocodex sous différents noms : Ultra levure (« ultra » car *S. boulardii* a une température de croissance « ultra-haute » comparée aux souches jusque-là utilisées en boulangerie et brasserie), Floratil, Enterol, puis *S. boulardii* lyo (lyo pour la lyophilisation qui apporte une stabilité au

produit dans le temps) etc. (7). Elle est parmi les premiers pB à recevoir une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), dès 1997 (8).

→ Les lactobacilles (②)

Du genre *Lactobacillus*, les lactobacilles sont des bactéries :

- Gram positives
- Anaérobies facultatives
- Non sporulantes, non flagellées
- Sous forme de bâtonnets de forme variable ; courts et charnus, longs et minces, en chaînes ou en palissades (figure 3)
- Catalase-négative

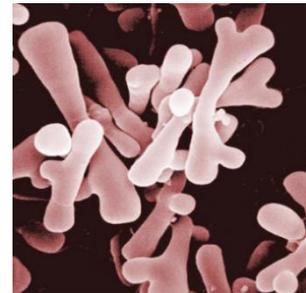


Figure 3 : *Lactobacillus paracasei*.
(Dr. Horst Neve, Max Rubner-Institut.
CC-BY-SA)

Leur métabolisme peut être homo fermentaire (fermentation d'hydrate de carbone pour une production d'acide lactique en produit final majoritaire), ou hétéro fermentaire (production de CO₂, acide lactique et éthanol en quantités équimolaires). Ces bactéries appartiennent à la flore commensale du tractus gastro-intestinal humain et du vagin, mais peuvent être des agents pathogènes opportunistes occasionnels (9).

→ Les bifidobactéries (③)

Du genre *Bifidobacterium*, les bifidobactéries sont des bactéries :

- Gram positives
- Anaérobies strictes
- Non sporulantes, immobiles
- Sous forme de bâtonnets incurvés aux contours irréguliers et ondulés, aux extrémités effilées, bifurquées, ou spatulées (figure 4)



Figure 4: *Bifidobacterium*.
(Ckang0925 CC-BY-SA)

Leur métabolisme est de type hétéro-fermentaire et caractérisé par la production d'acide lactique et d'acide acétique à partir du glucose (voie bifide). *Bifidobacterium* occupe largement le microbiote pendant l'enfance, puis sa proportion décroît pour n'être présente qu'à 5-10 % à l'âge adulte (10)(11).

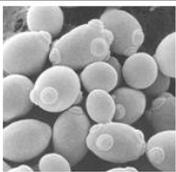
➔ **Autres bactéries (④)**

D'autres bactéries sont également utilisées comme pB, comme par exemple *Bacillus cereus*, *Enterococcus faecalis*, ou *Enterococcus faecium*. Ces bactéries sont couramment utilisées pour traiter de nombreux troubles gastro-intestinaux.

Le tableau 1 synthétise les principales espèces de micro-organismes utilisées par l'industrie des pB, leur genre et leur groupe. Les micro-organismes les plus investigués appartiennent aux genres *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*, ainsi qu'aux genres *Lactococcus spp*, *Streptococcus thermophilus*, *E. coli* et *Saccharomyces boulardii* (12).

Tableau 1: Micro-organismes utilisés dans les produits probiotiques. D'après WH. Holzopfel et al. (13).

* : probiotiques utilisés dans notre revue de la littérature, cf 5.2 : Analyse de la littérature

Groupe	Bactéries lactiques				Bactéries non lactiques
	Levures	<i>Lactobacillus</i>	<i>Bifidobacterium</i>	Autres	
Genre	<i>Saccharomyces</i>	<i>Lactobacillus</i>	<i>Bifidobacterium</i>	Autres	
Illustration	 <i>S. cerevisiae</i>	 <i>L. bulgaricus</i>	 <i>B. longum</i>	 <i>Strep. thermophilus</i>	 <i>Propionibacterium freudenreichii</i>
Espèces	<i>S. cerevisiae</i> <i>S. boulardii</i>	<i>L. acidophilus</i> * <i>L. bulgaricus</i> * <i>L. casei</i> <i>L. crispatus</i> <i>L. gallinarum</i> <i>L. gasseri</i> <i>L. johnsonii</i> <i>L. paracasei</i> <i>L. plantarum</i> <i>L. reuteri</i> * <i>L. rhamnosus</i> * <i>L. gasseri</i> <i>L. plantarum</i> <i>L. salivarius</i>	<i>B. adolescentis</i> <i>B. animalis</i> <i>B. bifidum</i> * <i>B. breve</i> <i>B. infantis</i> <i>B. lactis</i> <i>B. longum</i> *	<i>Enterococcus faecalis</i> <i>E. faecium</i> <i>Streptococcus thermophilus</i> * <i>S. lactis</i> <i>Lactococcus lactis</i> <i>Leuconstoc mesenteroides</i> <i>Pediococcus acidilactici</i> <i>Sporolactobacillus inulinus</i>	<i>Bacillus cereus</i> var. <i>toyoi</i> <i>Escherichia coli</i> (strain Nissle) <i>Propionibacterium freudenreichii</i> *

1.1.4 Etat des lieux sur l'utilisation des probiotiques

1.1.4.1 Règlementation

Dans l'Union européenne, les conditions de mise sur le marché des pB dépendent de leur application : alimentaire ou médicamenteuse (figure 5). Pour les pB utilisés comme médicaments, l'obtention d'une AMM est nécessaire. Cependant, ils sont en majorité utilisés comme aliments fonctionnels ou compléments alimentaires. Ces « aliments santé » sont contrôlés par la législation alimentaire, car ils se situent entre le médicament et l'aliment traditionnel.

Besoin/Fonction	« Aliments santé »			Produits probiotiques
Restaurer la santé				
Restaurer l'équilibre nutritionnel de base	Produits diététiques		Compléments alimentaires	
Améliorer l'équilibre nutritionnel de base	Aliments naturellement porteurs d'effets « santé »	Aliments fonctionnels		
Satisfaire les besoins nutritionnels de base	Aliments traditionnels			
	Matière première agricoles, produits bruts.	Produits transformés (forme alimentaire)	Produits transformés (forme galénique)	Degré technologique

Figure 5: Classification des "aliments santé" et place des probiotiques (14).

La proportion des spécialités pB ayant une AMM, et donc considérés comme des **médicaments**, est bien moindre que celle des spécialités sans AMM. Les pB comme médicaments sont indiqués pour trois maladies :

- La diarrhée : Bacilor®, Carbolevure®, Lactéol® et Ultra-levure® sont des pB ayant une AMM en tant que « traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée ». Carbolevure® est également indiqué pour le « traitement symptomatique des manifestations fonctionnelles intestinales » (15).
- Les affections respiratoires : Actisoufre® est indiqué pour les états inflammatoires chroniques des voies respiratoires supérieures (rhinites et rhinopharyngites chroniques). Solacy® est indiqué pour traiter les symptomatologies des affections rhinopharyngées (15).

- Les vulvovaginites : Florgynal® et Trophigil® peuvent être indiqués dans certains cas de vulvovaginites atrophiques ainsi qu'en soin pré et post-opératoire en chirurgie gynécologique de femmes ménopausées (15).

Les pB « **aliments fonctionnels** » et/ou « **compléments alimentaires** » sont distribués dans 63 pays, et les yaourts laitiers à base de pB sont distribués dans 196 pays (d'après l'International Probiotics Association dans la Commission du *Codex Alimentarius* de 2018 (16)). Ils sont principalement vendus sous forme de yaourts (73 %), laits fermentés (15 %) et compléments (12 %) (valeur mondiale de vente au détail 2017, source IPA) (16).

Dans le cadre du Règlement 1924/2006, adopté en 2006 par le Parlement Européen et le Conseil, la mention « probiotique » dans l'alimentaire nécessite l'obtention d'une allégation spécifique (17). Le terme "allégation" est défini par le *Codex Alimentarius* comme "tout message ou représentation (images, graphiques, symboles), figurant sur certains emballages alimentaires ou accompagnant le produit (publicité, site internet), qui affirme, suggère ou implique qu'une denrée alimentaire possède des caractéristiques particulières liées à son origine, à ses propriétés nutritives, sa nature, sa production, sa transformation, sa composition ou toute autre qualité" (17). Les pB entrent dans deux types d'allégation santé : fonctionnelle et thérapeutique. L'allégation santé englobe : « toute allégation qui affirme, suggère ou implique l'existence d'une relation entre, d'une part, une catégorie de denrées alimentaires, une denrée alimentaire ou l'un de ses composants et, d'autre part, la santé » (17).

- L'allégation fonctionnelle : s'entend d'une allégation de santé qui décrit les effets physiologiques d'un aliment ou de constituants alimentaires sur les fonctions normales ou les activités biologiques de l'organisme, associés à la santé ou à la performance. Elles doivent mentionner un effet physiologique précis, scientifiquement associé à une bonne santé ou à la performance.
- L'allégation thérapeutique : fait référence au traitement, la participation au traitement ou l'atténuation d'une maladie ou d'un trouble de la santé, à la correction ou la modification de fonction corporelle.

L'accord d'une allégation de santé nécessite la parfaite identification et caractérisation de la bactérie ou de la levure. Le micro-organisme considéré doit avoir le statut « Generally Regarded As Safe » (GRAS) et être déposée dans une collection internationale. Depuis 2007, l'Autorité européenne de sécurité des aliments (AESAs) a adopté l'approche « Qualified Presumption of Safety » (QPS) pour l'évaluation des risques potentiels à l'utilisation de micro-organismes (AESAs 2007). Les conditions d'acceptation des demandes d'allégations santé ont été durcies par l'AESAs. Pour preuve : depuis, elle a rejeté la quasi-totalité des allégations de santé

formulées au sujet des produits pB. Avant 2007, les allégations nutritionnelles et de santé étaient justifiées *a posteriori*, lors de contrôles qui se faisaient de manières aléatoires. Dorénavant, toute denrée alimentaire comportant une allégation doit être contrôlée et justifiée en amont de la mise sur le marché (16)(17).

Une souche pB doit donc répondre aux critères réglementaires ainsi qu'aux critères de production industrielle avant d'être commercialisée. Ces critères sont établis par l'ONUAA/OMS en 2002. La figure 6 en reprend les grandes lignes directives.

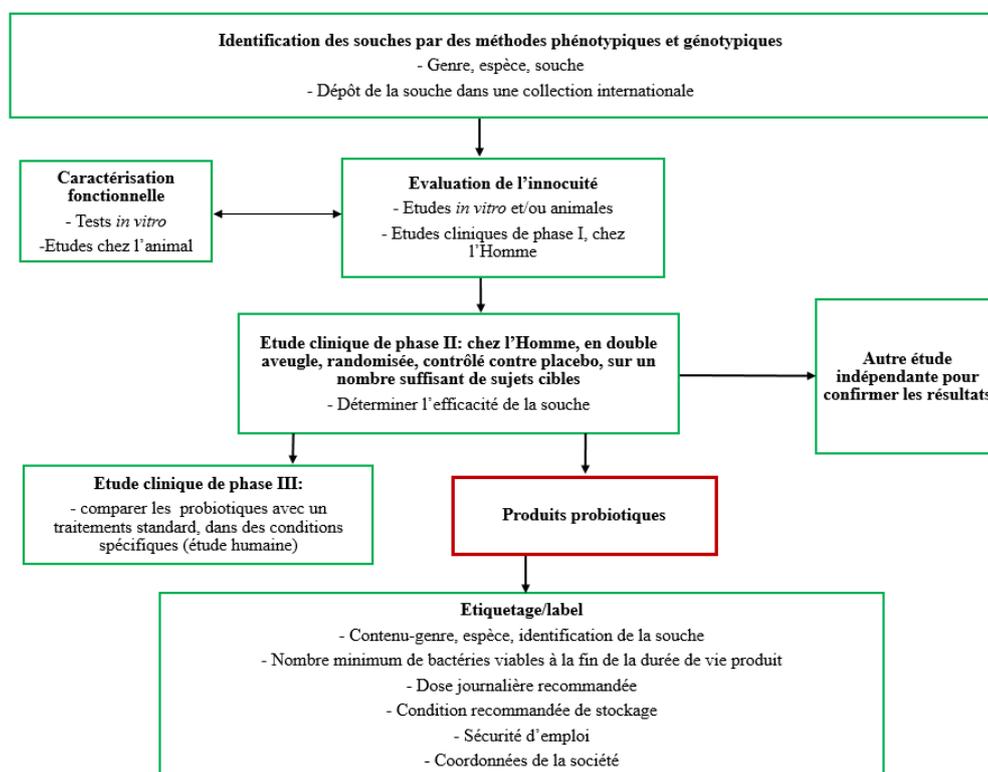


Figure 6: Lignes directives pour l'évaluation des probiotiques destinés à l'alimentation humaine. Traduction d'après (16)

1.1.4.2 Critère de sélection des probiotiques

En plus de l'évaluation de l'innocuité (sécurité) et la détermination des propriétés fonctionnelles, la sélection des souches prend en compte des critères technologiques (tableau 2).

Tableau 2 : Domaines investigués lors de la sélection des souches probiotiques. (16)(18). GRAS : Generally Recognized As *Safe*

Critères de sécurité	Critères fonctionnels	Critères technologiques
Souche déposée dans une collection de culture internationale	Résistance à l'acidité gastrique	Stabilité au cours des procédés de productions
Souche caractérisée par des méthodes phénotypiques et génotypiques	Résistance aux sels biliaires	Stabilité dans le produit fini
Statut GRAS (historique de non pathogénicité)	Adhérence aux cellules épithéliales humaines et autres lignées des cellules du tractus digestif et/ou au mucus	Stabilité lors du stockage
Aucune possibilité de transmission de gènes de résistance aux antibiotiques	Antagonisme vis-à-vis des pathogènes, réduction de l'adhésion de ces pathogènes et productions de substances antimicrobiennes (bactériocides)	Conservation des propriétés probiotiques après production
Pas de conjugaison (déshydroxylation) excessive des sels biliaires pouvant entraîner des lyses cellulaires	Stimulation du système immunitaire	Conservation de la quantité adéquate de bactéries viables dans le produit fini
Pas d'activité métabolique nocive		
Pas de production de toxine		

Afin d'être autorisée à la commercialisation, une souche pB doit répondre au minimum aux conditions suivantes : caractérisation taxonomique du micro-organisme ; caractérisation de la souche (*in vivo* et *in vitro*), démonstration des propriétés fonctionnelles de la souche et démonstrations de la sécurité sanitaire du micro-organisme pour l'utilisation prévue (16). Les aliments contenant des pB doivent au minimum satisfaire les exigences suivantes : quantité du/des micro-organismes pB ; micro-organismes vivants au moment de leur consommation ; démonstration des bénéfices de l'aliment pour la santé (16).

La conservation des propriétés fonctionnelles dans l'aliment devrait être testée au préalable, au moyen de test *in vivo* et *in vitro* ainsi qu'au moins une étude clinique (preuves scientifiques permettant d'établir les effets de la souche sur la santé) (16).

Il est difficile voire impossible de sélectionner une souche concentrant l'ensemble des critères ci-dessus. Quant à la dose nécessaire à administrer pour une efficacité avérée, elle diffère selon la souche et le produit. La plupart des produits vendus en pharmacie contiennent jusqu'à 10^9 Unités Formatrices de Colonies (UFC) /dose. Il n'est cependant pas envisageable d'établir une dose générale à administrer pour toutes les souches pB, car il est nécessaire de s'appuyer sur des études sur l'être humain ayant prouvé un bénéfice pour la santé. Certaines souches nécessitent des concentrations plus élevées tandis que d'autres sont tout aussi efficaces à dose plus basse (19).

1.2 Rôle des probiotiques

1.2.1 Mécanismes d'action des probiotiques

Les mécanismes d'action (MA) des pB sont variés et font encore œuvre de recherche. Nous savons que la colonisation du tractus intestinal n'est pas la condition *sine qua non* de l'effet de ces micro-organismes : les pB opèrent au contact des muqueuses et/ou à distance. Ils agissent en remodelant et/ou en influençant la communauté microbienne déjà présente (20). Certains MA nécessitent un contact prolongé des pB sur le site d'action, d'autres MA sont effectifs malgré le caractère transitoire du passage des pB. Certains pB utilisés sont commensaux (ex: *Bifidobacterium longum*), tandis que d'autres ne font initialement pas partie de la microflore intestinale (ex : *Lactobacillus casei*).

Ces MA s'observent dans différents domaines. Les trois domaines d'action des pB les plus investigués par les chercheurs sont l'immunomodulation, le renforcement de la barrière intestinale et l'inhibition compétitive des pB vis-à-vis des pathogènes. D'autres domaines d'action suscitent l'intérêt de la science. Parmi ceux-ci : l'impact sur la production d'hydrolase de sels biliaires (BSH), les MA au niveau du système nerveux et les MA présents au niveau buccal (figure 7).

→ Immunomodulation

Les pB modifient l'expression des gènes codant pour des fonctions liées au système immunitaire (activation), à l'activité de la voie inflammatoire (processus anti-inflammatoire), et à l'expression de différents marqueurs immunitaires. Ces MA nécessitent pour la plupart un contact des pB (22).

→ Renforcement de la barrière intestinale

Les pB permettent également une amélioration de la fonction barrière de l'épithélium intestinal. Dans ce domaine, les MA sont encore étudiés *in vitro* et *in vivo* sur modèles murins. La nécessité d'adhérence directe aux muqueuses n'est pas forcément requise. Nombre de ces MA passent par une médiation par métabolites (20).

→ Inhibition compétitive de l'adhésion des bactéries pathogènes

De nombreux MA engendrant la suppression de bactéries pathogènes passent par une médiation par métabolites. Dans un contexte d'antibiothérapie, les effets attendus par une supplémentation en pB s'étendent de la prévention à l'amélioration de la dysbiose intestinale. Les pB servent de substituts dans les niches écologiques, par exemple lorsque celles-ci sont dégagées des espèces

commensales. Ils préviennent alors la colonisation pathogène et ainsi de la diarrhée associée aux ATB. Ainsi, les pB constituent un facteur de régulation de la dysbiose associée aux ATB. Ces altérations microbiennes fonctionnelles peuvent aussi être dues aux gènes apportés par la souche de pB administrée, plutôt que la modulation de la communauté microbienne (20). Les pB permettent donc l'antagonisme direct et indirect des pathogènes, mais risquent potentiellement d'être promoteurs de virulence.

→ Autres

D'autres MA sont encore suggérés, et certainement encore à découvrir. Les recherches actuelles sur les pB laissent à croire qu'ils sont impliqués au niveau du métabolisme de nutriments et du système nerveux, et actifs sur les muqueuses buccales.

- Les pB aident au métabolisme de nutriments. Ils améliorent par exemple la digestion du lactose. Les pB produisent des hydrolases de sels biliaires (BSH) afin de résister à la bile. Au niveau systémique, cette production de BSH est associée à une baisse de cholestérol chez l'être humain, ainsi qu'à une réduction de la masse corporelle, du taux de cholestérol plasmatique et du taux de triglycérides du foie chez la souris. Bien que nécessaire au fonctionnement des pB, cette déconjugaison des acides biliaires par les BSH peut engendrer des effets négatifs : l'altération de la digestion des lipides alimentaires, la formation de calculs biliaires, et/ou l'intolérance au glucose.
- Au niveau du système nerveux, les pB agissent au niveau du nerf vague par modification de l'expression des récepteurs GABA, ce qui réduirait le stress et l'anxiété. Un MA est suggéré au niveau du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus. Des études suggèrent qu'en augmentant le taux d'ocytocine (neuropeptide de la confiance, de l'empathie, de la sexualité), les pB améliorent le comportement social des souris de l'étude. Au niveau du système nerveux et du système entérique, les pB affecteraient la signalisation et induiraient des effets anxiolytiques, antidépresseurs et nociceptifs (20).
- Au niveau buccal, des MA sont communs aux MA observés au niveau de la muqueuse intestinale. Nous retrouvons des phénomènes d'immunomodulation, le renforcement de la barrière muqueuse et l'inhibition des bactéries pathogènes par l'adhésion compétitive des pB au niveau des niches écologiques buccales (21).

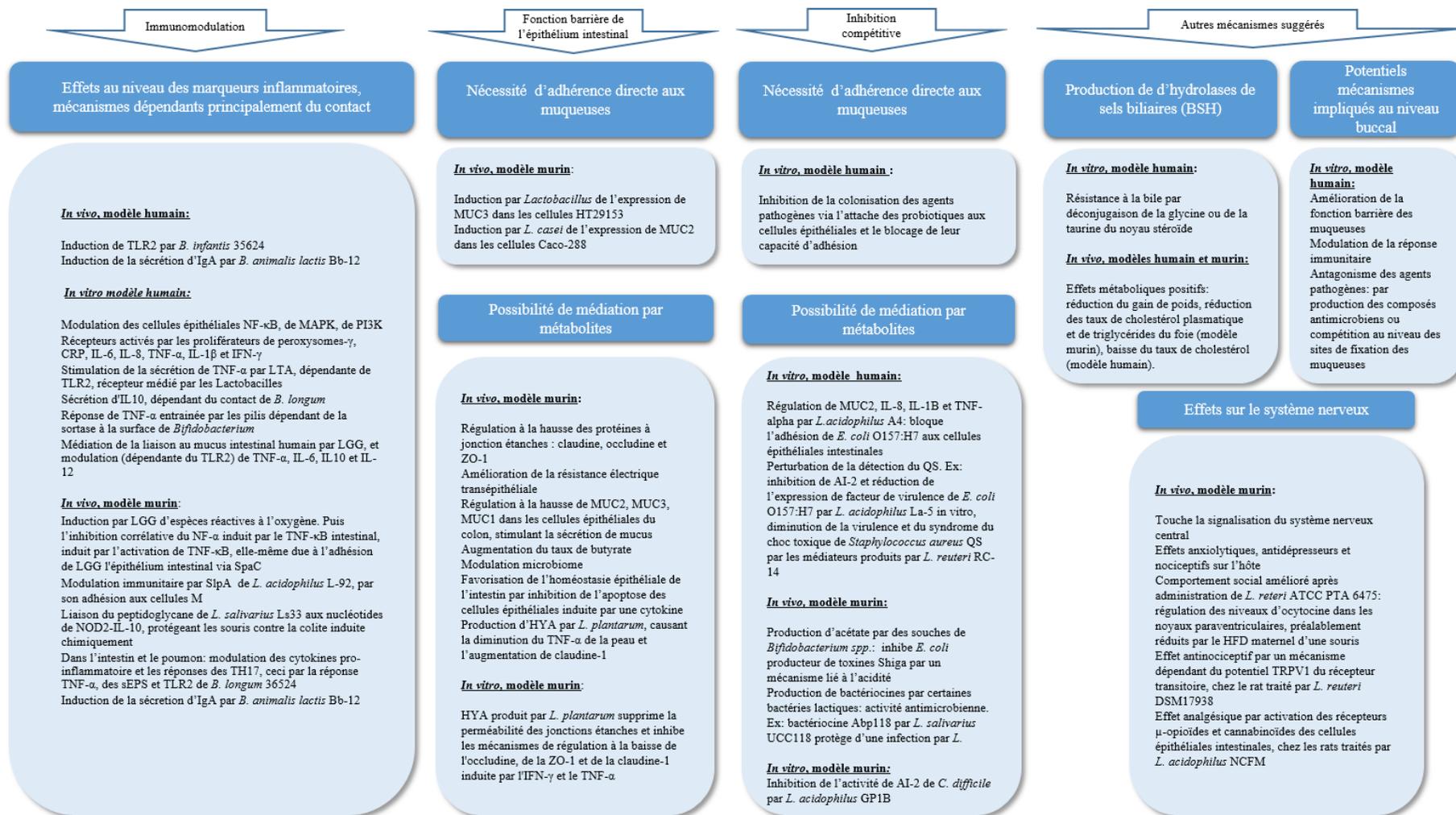


Figure 7: Schéma des différents mécanismes d'action des probiotiques. In vitro, in vivo modèle murin et in vivo modèle humain. (21)

Abréviations utilisées : BSH : Hydrolase de sels biliaires ; Ex: exemple ; TLR: récepteur de type Toll ; IgA: immunoglobuline A ; NF-κB: nuclear factor-kappa B ; MAPK: protéine kinase à activité mitogène ; PI3K: phosphoinositide 3-kinase ; CRP: protéine-C-réactive ; IL: interleukine ; TNF: facteur de nécrose tumorale ; IFN: interféron ; SpaC: appendices de surface des cellules immunostimulatrices ; LTA: acide lipotéichoïque ; LGG: *Lactobacillus rhamnosus* GG ; SlpA: protéine de couche superficielle A ; cellule M: cellule micropliée ; NOD2: nucleotide-binding oligomerization domain 2 ; TH17: LT auxiliaires 17 ; sEPS: exopolysaccharides ; MUC: mucine ; ZO: zonula occludens ; HYA: acide hydroxycus-12-octadécénoïque ; QS: quorum ; AI-2: auto-inducteur-2 ; HFD: high fat diet ; TRPV1: potentiel vanilloïde 1

1.2.2 Effets indésirables potentiels des probiotiques

L'absence de visibilité sur les conséquences à long terme des pB justifie des études supplémentaires. Notamment en ce qui concerne leurs impacts sur la mise en place du microbiome intestinal, et leurs effets sur le développement immunitaire métabolique et anatomique.

1.2.2.1 Infections systémiques

Une revue systématique de littérature sur les « Risques et la sécurité des probiotiques » incluant 622 études identifie que la fongémie est l'infection la plus fréquemment signalée (33 études) (lors de l'administration de *Saccharomyces*). Elle note également huit rapports de cas de bactériémies (après la prise de *Lactobacillus*) et neuf rapports de septicémie (associés à *Saccharomyces*, *Lactobacillus*, *Bacillus*, *Bifidobacterium*, ou combinaison de pB). En termes de pourcentage, les cas de fongémie sont donc observés dans 5% des études de cette revue de littérature, les bactériémies et les septicémies sont notifiées dans 1% des études de la revue de littérature. Cette revue systématique rapporte donc de rares épisodes infectieux, potentiellement causés par la prise de pB. Potentiellement, car dans les études concernées l'administration de pB a été faite avant l'apparition des symptômes mais la relation de cause à effet n'est pas certaine. Cette revue systématique de littérature note également des cas d'endocardite infectieuse et des cas d'abcès (localisation et nombre de rapports non précisés). Le nombre de cas par étude n'est pas notifié, il permet un ordre de grandeur approximatif de ces effets secondaires. Remettant en cause cette hypothèse de causalité, d'autres études soutiennent l'utilisation sûre des pB chez les patients immunodéprimés (ex : greffés), sans phénomène infectieux (22). Quant à l'utilisation de pB chez les nouveau-nés prématurés et nourrissons, notamment de faible poids à la naissance, il faut rester vigilant envers le risque d'infection et/ou de morbidité majorés (22).

1.2.2.2 Stimulation excessive du SI chez les personnes à risque

On sait que la flore intestinale joue un rôle crucial dans la régulation du système immunitaire. Chez les personnes en bonne santé, la supplémentation en pB ne semble pas entraîner de désordres immunitaires. Or, il a été démontré que les pB intervenaient à la fois vis-à-vis du système immunitaire inné et du système immunitaire adaptatif, par exemple par leur action sur les cellules dendritiques (système phagocytaire mononucléaire) ou par la sécrétion de cytokines (cascade inflammatoire). Les pB pourraient entraîner une activation excessive de la réponse immunitaire de certains patients, chez qui on observerait des phénomènes auto-immuns ou inflammatoires. (22)

1.2.2.3 Transfert de gènes de résistance aux antibiotiques

Toute communauté microbienne est un lieu d'échanges entre les micro-organismes présents. Outre les effets délétères propres au développement des pB, un risque potentiel se situe dans la diffusion de gènes de résistance aux ATB. On s'interroge sur le transfert horizontal de gènes entre organismes pB et autres organismes (commensaux ou pathogènes), qui impliqueraient des facteurs de virulence ou des gènes de résistance aux ATB (figure 8).

Parmi les pB utilisés, les bactéries lactiques possèdent des gènes conférant une résistance à la tétracycline, l'érythromycine, la streptomycine et au chloramphénicol, ou encore aux familles des Macrolides, des Lincosamides et des Synergistines. Dans ces bactéries, les gènes de résistance sont contenus dans éléments mobiles : transposons ou plasmides, et sont donc susceptibles de diffuser. Bien que le transfert de gènes n'ait jamais été démontré, une vigilance est de rigueur étant donné l'utilisation fréquente des pB en même temps que les ATB. La résistance des pB aux ATB peut néanmoins être à l'origine de conséquences cliniques néfastes. Par exemple en cas d'infection systémique rendue intraitable par cette résistance (22). Le risque de résistance aux antifongiques causé par les pB n'est pas évoqué par la littérature scientifique.

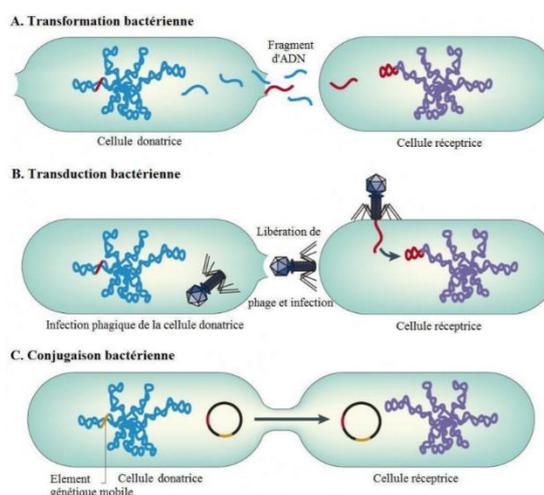


Figure 8: Schéma des trois principaux mécanismes de transfert horizontal de gènes entre les bactéries. Traduction d'après (23)

1.2.2.4 Favorisation de la dysbiose

L'administration de pB après traitement ATB peut causer un déséquilibre de l'écosystème microbien persistant sur le long terme. En comparant les reconstructions post-antibiothérapie (avec et sans adjonction de pB) du microbiome des muqueuses digestives et du microbiome fécal, on observe parfois une reconstruction considérablement retardée dans les cas d'antibiothérapie associée à des pB (20). Deux essais cliniques ont noté que le nombre

d'espèces observées dans le microbiome intestinal était inférieur lorsque qu'une administration de pB suivait un traitement ATB, comparativement à un traitement ATB seul. Une des causes pourrait être l'inhibition de la croissance des microbiomes humains par des facteurs solubles secrétés par les espèces de *Lactobacillus* (20). Cette dysbiose persistante entrave potentiellement la capacité de résistance aux agents pathogènes, normalement assurée par le microbiome.

Dans cette logique, l'administration de pB chez des individus ayant subis un traitement ATB potentialise le risque de contracter des maladies transmissibles, voire même des maladies non transmissibles comme le diabète de type 1 et de type 2, le surpoids, l'arthrite idiopathique, l'asthme, les allergies et l'intestin inflammatoire (20).

La littérature scientifique n'évoque pas de favorisation de la dysbiose intestinale, vaginale, ni buccale chez les patients traités par antifongiques et supplémentés en pB.

1.2.2.5 Activité métabolique délétère

De façon concomitante aux effets positifs induits, les pB peuvent engendrer des effets néfastes chez l'hôte, en lien avec des réactions métaboliques inappropriées. Il est important de vérifier si celles-ci ne sont pas dangereuses. Prenons le cas des bifidobactéries et des lactobacilles. Parmi leurs MA, ces micro-organismes sont capables de transformer, par déconjugaison et deshydroxylation, les sels biliaires primaires en acides biliaires secondaires libres. Leur apport non contrôlé peut s'avérer toxique pour les muqueuses digestives, voire carcinogène. (24)

1.2.3 Indications et domaines d'action potentiels des probiotiques

De nombreuses études scientifiques ont fait l'objet de recherche sur les pB, et ont fait de ces bactéries et levures des acteurs de l'arsenal thérapeutique actuel. Médecins et nutritionnistes en recommandent de plus en plus.

Leur efficacité dans le traitement de nombreuses maladies a été démontrée de manière scientifique. Cependant, des résultats négatifs ou opposés ont été rapportés par d'autres études, de qualité méthodologique équivalente. Cette variabilité de résultats conduit à des conclusions générales contradictoires, ambiguës et discutables. Cette situation s'explique par : la biologie (ex : degré de colonisation des pB variable d'un individu à l'autre), des schémas d'étude variables (ex : études fondées sur des données cliniques supposées, variabilité dans la collecte des données, paramètres qualitatifs auto déclarés du « bien-être », collecte de marqueurs sans signification clinique), ainsi que potentiellement des conflits d'intérêt des financements (ex : études financés-lancées-approuvées par des entités commerciales ou professionnels en lien avec l'industrie finançant l'étude) (20).

Nous présenterons ici les domaines de santé dans lesquels pB ont montré des effets bénéfiques, d'après les résultats d'une méta-analyse récente (mai 2019), provenant de la revue « Nature Medicine » (20). La méta-analyse conclut que certaines indications des pB restent à confirmer. Elles nécessiteraient l'élaboration de nouvelles recherches, en particulier des essais contrôlés randomisés (ECR), en nombre et qualité satisfaisants.

→ Gastro-entérologie

C'est le domaine où les effets des pB ont été le plus étudiés.

- Gastro-entérite aigüe

Les méta-analyses et revues systématiques qui avancent des effets positifs des pB ont noté que ceux-ci agissaient en prévention et traitement (diminution de la durée et de l'intensité) des gastro-entérites aigües chez les enfants, les adultes, et les patients hospitalisés. Cela s'observe notamment avec des préparations contenant *S. boulardii*, *L. rhamnosus* et d'autres souches du genre *Lactobacillus*. (20).

- Diarrhée associée à *Clostridium difficile* (DACD)

Selon certaines études, la microflore intestinale joue un rôle décisif en cas d'inflammation des intestins. L'usage des pB pourrait remédier à ce phénomène inflammatoire grâce à une modulation de la microflore (2). Ainsi, ils préviendraient l'infection à *C. difficile*, et minimiseraient la morbidité qui lui est associée, surtout si leur administration est concomitante à l'exposition aux ATB (20).

- Syndrome du côlon irritable (SCI) et plainte digestive

Cette pathologie aux critères subjectifs (douleur abdominale, flatulence, ballonnements, urgence intestinale) est une pathologie courante mais cliniquement variable, d'étiologie floue. Les pB pourraient aider à la réduction des symptômes. Les pB administrés en monosouche se sont avérés inefficaces dans le traitement de ce syndrome, mais des préparations contenant plusieurs souches associées se sont révélées pour certaines efficaces (20).

Il est difficile de juger les effets des pB car les symptômes de la colopathie fonctionnelle sont subjectifs.

- Septicémie néonatale tardive et/ou entérocolite ulcéronécrosante (ECUN)

L'ECUN est une pathologie affectant les nouveau-nés prématurés. Les pB auraient un avenir prometteur dans sa prévention, en atténuant la réponse inflammatoire de l'épithélium intestinal des nouveau-nés. Des études complémentaires sont nécessaires si l'on prend en considération les conséquences à long terme des pB sur le développement du microbiome intestinal, et leurs effets sur le développement immunitaire, métabolique et anatomique de l'intestin (20).

D'autres indications, restant « potentielles » aux vues des résultats aléatoires, méritent de nouvelles investigations en termes de recherche :

→ Pneumologie

Les pB sembleraient être efficaces pour réduire la gravité et la durée, peut-être même l'incidence des infections respiratoires chez les enfants, les adultes et les personnes âgées. Ces indications restent hypothétiques et nécessitent des recherches davantage systématisées, notamment au niveau de la collecte des mesures de critères d'amélioration et/ou guérison (20). Une autre indication à explorer concerne la prévention de pneumonie sous ventilation assistée.

→ Affection cardio-vasculaire

Les pB pourraient avoir un effet positif sur les facteurs de risque associés aux maladies cardiovasculaires. Par exemple, en étant utile dans la prévention primaire de l'hypercholestérolémie (25).

→ Infection uro-génitale

Il existe une forte corrélation entre la présence de commensaux (notamment les Lactobacilles) et la santé vaginale. Au contraire, l'absence de ces micro-organismes est constatée chez les patientes atteintes d'infection uro-génitale. Ce déséquilibre de la flore vaginale peut être dû à une antibiothérapie à large spectre, à des spermicides, des hormones, des substances alimentaires et d'autres facteurs non clarifiés à ce jour (2).

- Vaginose

La supplémentation en pB (Lactobacilles) serait efficace contre les vaginoses en augmentant les effets thérapeutiques des traitements conventionnels, voire en les rendant plus efficaces (25).

- Candidose vaginale

Les pB aideraient à la restauration et au maintien d'une flore vaginale saine, notamment après un traitement par ATB (26).

- Infection urinaire

Elles sont causées dans 85 % des cas par la dissémination de l'uropathogène *Escherichia coli*, qui se développe dans l'intestin (2). Les Lactobacilles restaureraient l'équilibre de la flore vaginale et réduiraient le risque de réinfection en créant une barrière, empêchant les agents pathogènes de coloniser la vessie. Des études restent à déployer pour confirmer les bénéfices des pB dans la prévention des infections des voies urinaires (27).

→ Allergie

Elle se caractérise par un déséquilibre de la réponse immunitaire.

Les pB semblent agir par leur effet immunomodulateur dans les phénomènes allergiques, et permettraient ainsi d'en prévenir ou traiter certaines. D'autre part, on suppose que d'autres MA des pB, tels que la capacité de neutraliser l'augmentation de la perméabilité intestinale ou le renforcement de la barrière de l'intestin par le rétablissement de microbiotes normaux, pourraient influencer la survenue et le cours de certaines allergies (19).

→ Cancérologie

Des études récentes ont montré que le maintien d'un microbiote intestinal équilibré pouvait améliorer l'activité et l'efficacité des médicaments anticancéreux, et en prévenir la toxicité (28). En octobre 2019, une analyse de la littérature a mis en avant les effets très prometteurs des pB à la fois dans la prévention et le traitement du cancer colorectal (29). Chez les patientes atteintes du cancer du col de l'utérus, leur utilisation est une piste pouvant fournir de nouveaux protocoles efficaces dans la prévention et le traitement de cette affection (30). Les pB pourraient réduire l'incidence et atténuer la gravité de la mucite buccale induite par le traitement du cancer (en particulier de la tête et du cou) (31). Le stress oxydatif à médiation immunitaire provoque une génotoxicité systémique, qui est un facteur de risque de lymphome et d'autres maladies. Modifier favorablement la composition du microbiote et ses fonctions microbiennes induit une diminution de sa génotoxicité systémique, et par-là le risque de développer ces maladies (32)(33).

→ Autres

D'autres effets des pB ont été explorés, notamment dans la prévention des sur-infections en post-opératoire (34), dans les dysrégulations immunitaires dermatologiques comme le psoriasis (35). Sur le plan des maladies articulaires, les pB permettraient grâce à leurs effets anti-inflammatoires et antiarthritiques : l'amélioration du diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde et de son traitement symptomatique, l'identification, le diagnostic et le traitement précoce des patients à risques de spondylarthrite ankylosante (36).

→ Odontologie

Dans la sphère oro-buccale, les approches actuelles sont fondées sur l'utilisation de souches pB afin de retrouver et/ou maintenir l'homéostasie hôte-microbiote. Elles révèlent des résultats positifs mais discrets, avec quelques avantages cliniques mais une absence de MA définis. L'utilisation de pB semble davantage bénéfique pour les maladies parodontales et les CanB,

que pour les maladies carieuses (21). Très prometteuses, les recherches sur les pB dans le domaine buccal méritent une attention particulière. Si les MA observés sur les muqueuses intestinales s'appliquent aux muqueuses buccales, les pB ont un inévitable potentiel d'action sur les maladies buccales. Tout particulièrement sur celles causées et/ou accentuées par des facteurs tels que l'inflammation, la rupture de l'homéostasie, le déficit immunitaire, comme c'est le cas dans la CanB.

1.2.4 Contre-indications des probiotiques

La supplémentation en pB est généralement considérée comme sûre par les utilisateurs, professionnels de santé, industriels et autorités réglementaire (20). Cependant, peu d'études se sont intéressées à l'innocuité des pB et à leurs contre-indications. D'après les données dont nous disposons actuellement, et en considérant le risque infectieux rare mais existant, les pB sont à éviter chez trois catégories de patients : l'immunodéprimé, le patient souffrant d'une anomalie cardiaque structurelle et celui dont la paroi intestinale est fragilisée (tableau 3). (22).

Tableau 3: Populations potentiellement à risque d'après l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA) (22).

Population	Exemples
Immunodéprimée	Médicaments anti-rejet après une transplantation de cellules souches ou d'organes solides, médicaments immunosuppresseurs injectables pour les maladies auto-immunes, ou corticostéroïdes (plus de ½ mg par kg de poids corporel ou prednisone ou son équivalent) ; chimiothérapie ou radiothérapie
Maladie cardiaque structurelle	Anomalie ou remplacement de la valve, antécédents d'endocardite
Potentiel de translocation du probiotique à travers la paroi intestinale	Présence d'une fuite intestinale active, abdomen aigu, maladie intestinale active y compris colite, ou dysfonctionnement intestinal important ; présence de neutropénie ou anticipation de neutropénie après chimiothérapie ; radiothérapie

En l'absence d'études spécifiques, les compléments riches en pB ne devraient pas être pris chez les patients dont le système immunitaire est amoindri d'une manière globale : les patients hospitalisés, les femmes enceintes ou celles qui allaitent, les nouveau-nés prématurés, et les patient atteints du syndrome de l'intestin court. Ces mesures de précautions supplémentaires ne sont pas obligatoires mais conseillées (22). De plus, si les patients prennent des médicaments antifongiques, il est conseillé que la prise des pB soit faite à distance de ceux-là (37). Enfin, si un cas d'infection semble être causé par une souche pB, il est important de le signaler aux autorités compétentes et d'indiquer l'identité de la souche en utilisant des tests moléculaires, effectués dans un laboratoire de référence.

2 Les candidoses buccales

2.1 Etiologies des candidoses buccales

Les candidoses s'observent dans toutes les régions du globe, et sont dues à des levures ubiquitaires appartenant au genre *Candida*. Ce sont des levures opportunistes, qui font partie de la flore des individus. Les pics de prévalence sont observés chez l'enfant de moins de 18 mois -du fait de l'immaturation du système immunitaire- et le sujet âgé porteur de prothèses dentaires. Le *Candida* est une espèce commensale de la muqueuse buccale, du tube digestif, des voies urinaires et génitales, ainsi que du revêtement cutané. Parmi les 200 espèces connues de *Candida*, une vingtaine s'avèrent potentiellement pathogènes pour l'être humain (38). Elles peuvent être cause de candidoses superficielles et/ou profondes. Le pathogène le plus fréquemment rencontré est *Candida albicans*. *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* sont plus rarement impliqués.

Dans les candidoses superficielles, l'adhérence du *Candida* aux cellules épithéliales est potentialisée par la multiplication et la filamentation de celui-ci. Le phénomène d'adhérence est à l'origine de lésions cutanéomuqueuses inflammatoires observées cliniquement. Les candidoses superficielles sont caractérisées par un champignon qui reste localisé à la surface et dans la couche cornée de la muqueuse, ou de la peau.

2.2 Classification des formes cliniques

2.2.1 Candidoses buccales aigües

2.2.1.1 Formes aigües diffuses

Communément appelée muguet, elle débute par une sensation de cuisson, brûlure, picotements, de goût métallique ou de sécheresse buccale.

En bouche, on observe des macules érythémateuses, aux limites peu marquées, dont la localisation est variable et touche l'ensemble de la muqueuse buccale : face interne des joues et des lèvres, palais et voile du palais, langue. Les macules confluent et de leur centre apparaissent des petites taches blanchâtres. Hémisphériques, isolées ou confluentes, ces taches sont le signe macroscopique de colonies de *Candida*. Le raclage se fait sans saignement (39).

2.2.1.2 Formes aigües localisées

La CanB aigüe localisée comprend trois formes :

- La forme **érythémateuse** (figure 9) peut se manifester par une muqueuse rouge, inflammatoire et luisante, tout comme cet érythème peut être réduit à quelques macules. Sur la langue, l'érythème prend l'aspect de zones décapillées. Les taches blanchâtres, elles, n'apparaissent pas ou restent rares. Dans cette forme, on note souvent une corrélation avec la prise de corticoïdes en aérosol ou d'ATB à large spectre. Presque la moitié des patient infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) sont atteints de candidose buccale aigüe de forme érythémateuse (39-41).



Figure 9: Candidose aigüe de type érythémateux, avec érythème localisé au niveau des orifices des glandes salivaires. Illustration extraite de: (40)

- La forme **érythémato-pultacée** (figure 10) est plus ou moins diffuse. Un enduit épais, de couleur blanchâtre ou blanc jaunâtre s'observe au niveau de la langue. Cette forme peut être consécutive à une antibiothérapie (39).



Figure 10: Candidose érythémato-putacée diffuse. (J. HEILMAN, CC-BY-SA)

- L'**ouranite** s'observe au niveau de la voûte palatine. C'est une lésion érythémateuse en décalque de la langue. Un ressenti de brûlure et de démangeaison lors de l'alimentation est souvent rapporté (39).

2.2.2 Candidoses buccales chroniques

La candidose buccale peut devenir chronique, pratiquement asymptomatique en dehors de poussées parfois déclenchées par une cause iatrogène ou alimentaire. L'aspect et l'extension des lésions évoquent le muguet. Toutefois, l'enduit blanchâtre est beaucoup plus adhérent et l'érythème moins vif (40). Sémiologiquement, nous pouvons distinguer deux formes : l'une diffuse et l'autre en foyers.

2.2.2.1 Formes chroniques diffuses récidivantes

C'est le passage de la forme aigüe de la candidose buccale (muguet) à la forme chronique récidivante. Cette forme évolue par poussées où la symptomatologie est marquée : picotements, brûlures, xérostomie, dysgueusie. La muqueuse se modifie pour prendre un aspect lichénoïde plus ou moins atrophique. Cette forme reste rare, et souvent associée au syndrome APECED (Autoimmune Polyendocrinopathy Candidiasis Ectodermal Dystrophy) (39).

2.2.2.2 Formes chroniques localisées ou en foyers

Sa fréquence est importante. Elle est souvent associée à d'autres formes de candidose. Il n'est pas exceptionnel d'observer deux foyers bilatéraux (perlèches par exemple) et deux autres foyers médians sur le même patient.

La forme chronique compte quatre localisations courantes:

- La **perlèche candidosique** (figures 11 et 12) intéresse le pli et le versant cutané de la commissure labiale. La lésion est bilatérale, érythémateuse et peut être discrète ou très marquée. Elle prend la forme d'un triangle de peau rouge dont les bords sont recouverts de squames ou de petites croûtes. Lorsqu'elle est discrète, la perlèche peut être asymptomatique et se limiter à une lésion cutanée légèrement érythémato-squameuse. Lorsque la perlèche est très marquée, l'érythème est plus vif et tend à gagner en surface, elle est alors centrée par une fissure radiée, oblique en bas et en dehors, le long du « pli d'amertume ». La perlèche peut être accentuée et entretenue par certains facteurs : tic de léchage, macération, accentuation du pli commissural par la perte de dimension verticale de l'occlusion dentaire (39–41).



Figure 11: Perlèche candidosique par perte de dimension verticale. (CNECO, Pr JH TORRES université de Montpellier, CC-BY-SA)



Figure 12: Candidose chronique en foyers: perlèche candidosique fissurée. Illustration extraite de: (40)

- Le **foyer candidosique rétro-commissural** se situe sur le versant muqueux de la commissure labiale. Il effectue comme un prolongement de la perlèche, tout en étant parfois séparé par une zone de muqueuse saine. On observe un triangle érythémateux, pouvant être arrondi ou ovalaire. Cette plaque est érythémateuse en son centre et recouverte d'une kératose en périphérie. Concernant son aspect, il est très polymorphe : sorte de mosaïque parsemée de points, aux légers reliefs blanchâtres, arrondis. La kératose peut être discrète ou étendue au niveau de la lésion, ponctuée, hyperplasique ou verruqueuse (39–41).
- La **glossite losangique médiane** (figure 13) se traduit par une plage unique, en partie ou totalement décapillée, située en médian et postérieur de la langue. Cette zone est légèrement surélevée et mamelonnée, plus ou moins rouge et marbrée de blanc, de

forme ovoïde, infiltrée à la palpation. Parfois, on peut l'observer sous l'aspect d'une plaque plane, comme atrophique, rouge vif. (39–41).

- L'**ouranite candidosique** (figure 14) est, elle, une plaque érythémateuse ovale parfois parsemée de granulations blanches. Elle peut également être visible sous forme de plaque opaline mal limitée, parsemée de petites macules érythémateuse, centrées sur les orifices de glandes salivaires palatines. De site palato-médian postérieur, juste en avant des fossettes palatines, elle est le calque de la glossite médiane (*kissing lesion*) (39–41).



Figure 13: Glossite losangique médiane de type érythémateux et "atrophique".

Illustration extraite de: (40)



Figure 14: Candidose chronique en foyers. Ouranite médiane candidosique.

Illustration extraite de: (40)

2.3 Diagnostic des candidoses superficielles

2.3.1 Entretien et recherche des signes fonctionnels

Les candidoses sont dues à la multiplication de levures déjà présentes au niveau de la flore normale du sujet. On observe une rupture de l'homéostasie, et la prolifération des levures au sein du biotype naturel provoque une candidose superficielle, pouvant évoluer en candidose profonde si l'invasion touche les tissus voisins. C'est une maladie non contagieuse. La transmission interhumaine d'une candidose est quasiment impossible. Elle nécessite un contact direct entre une lésion candidosique et la muqueuse d'un hôte immunodéprimé (stade SIDA ou personne en fin de vie par exemple).

2.3.1.1 Facteurs de risque extrinsèques

Un facteur de risque est dit extrinsèque lorsqu'il n'est pas directement lié à l'individu, mais à son environnement. Parmi ceux prédisposant à l'infection au *Candida*, nous citerons (40):

- Un traitement par ATB, corticostéroïdes, antimétabolites ou immunosuppresseurs
- L'hyposialie médicamenteuse (ex : anxiolytiques), pathologique (ex : Syndrome de Sjögren), ou iatrogène (ex : radiothérapie dans le cadre d'un cancer de la sphère cervico-faciale)
- Une intoxication (éthylrique ou tabagique)

- L'absorption régulière de sucreries ou leur contact professionnel
- La macération des muqueuses buccales (diminution de la hauteur verticale d'occlusion)
- Le port de prothèses adjointes poreuses et/ou mal nettoyées
- L'invagination des commissures labiales chez le sujet édenté

2.3.1.2 Facteurs de risque intrinsèques

Certaines causes propres à l'individu majorent le risque d'infection à *Candida*. La présence des facteurs de risques suivants oriente le diagnostic de CanB (40):

- Une tranche d'âge aux extrémités de la vie : petite enfance (système immunitaire non mature) ou vieillesse (système immunitaire altéré)
- Une infection par le VIH
- Le diabète
- Un déficit immunitaire congénital (ex : syndrome d'hyper-IgE, syndrome de Di George, polyendocrinopathie auto-immune de type 1)
- Une hémopathie maligne
- Un cancer des voies aérodigestives supérieures (VADS) affectant l'activité des glandes salivaires
- La dénutrition

2.3.1.3 Examen clinique

Le tableau clinique alertant sur une CanB repose sur l'examen des muqueuses buccales, et la notification de symptômes par le patient. Les signes fonctionnels les plus fréquents sont l'algie, la dysphagie et le goût métallique en bouche. Quant à l'aspect des muqueuses, il varie selon la forme clinique.

Le diagnostic de CanB repose dans un premier temps sur l'observation de facteurs de risque et l'examen clinique des muqueuses buccales. Celui-ci permet de débiter immédiatement le traitement en cas de candidose aiguë. L'existence de lésions et leur aspect peut faire appel à des examens complémentaires éventuels. (40).

2.3.2 Examens complémentaires

Le diagnostic mycologique d'une candidose s'inscrit dans le cadre de la démarche classique d'identification d'un micro-organisme : examen clinique, prélèvement, culture, isolation des

germes, identification. Ces examens complémentaires, non systématiques, permettent de débiter une thérapie antifongique ciblée le plus tôt possible.

2.3.2.1 Prélèvements



Figure 15 : Prélèvement réalisé à l'aide d'écouvillon stérile

Le prélèvement par écouvillon est le test idéal pour la détection de la CanB (tableau 4). Il n'est pas obligatoire mais permet la confirmation du diagnostic, l'identification des espèces et l'étude des sensibilités (42). Deux écouvillons stériles humidifiés à l'eau distillée stérile sont frottés sur les lésions (figure 15). L'un servira pour l'examen direct, l'autre pour la culture. Si la muqueuse buccale présente des lésions membraneuses, on détachera les membranes au niveau de ces foyers suspects à l'aide d'une curette (43). La biopsie n'est pas obligatoire, elle oriente le diagnostic d'infection ou de colonisation par *Candida*.

Tableau 4: Résumé des recommandations de prélèvements et tests pour la candidose oropharyngée et œsophagienne. D'après l'ESCMID (42). PCR : amplification en chaîne par polymérase ; NR : non renseigné.

* : non recommandé pour la CanB

Maladie	Echantillon	Test	Recommandation
Candidose oropharyngée et œsophagienne	Prélèvement	Culture	Analyse essentielle
		PCR interne	NR
	Biopsie*	Microscopie directe et histopathologie	Analyse essentielle
		Culture	Analyse essentielle
		PCR interne	NR

2.3.2.2 Examen direct

Il permet une confirmation de l'infection fongique. Sa réalisation est possible à l'état frais dans du sérum physiologique. Bien qu'optionnel, l'ajout de colorant tel qu'une solution d'hydroxyde de potassium (10-30 %), d'une solution de noir *chlorazole E* ou d'un fluorochrome, améliorera l'observation (43).

On recherche la présence de levures sur frottis colorés au May-Gründwald-Giemsa (MMG) ou à la solution de Lugol (liqueur de Gram). Les levures sont à Gram positif. Elles apparaîtront colorées en violet après coloration de Gram.

Au microscope optique, les levures apparaissent sous forme arrondie ou ovale et peuvent se présenter sous forme bourgeonnante. Elles mesurent entre 4 et 8 μm . L'observation de filaments, identifiables sur la figure 16, indique qu'il s'agit d'une espèce capable de se reproduire de la sorte (ex : *C. albicans*) (43).

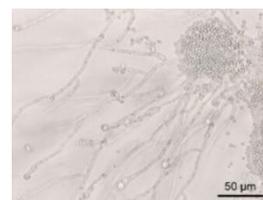


Figure 16: *Candida albicans* ATCC 10231 et filaments pseudomycéliens sur lame de milieu RAT. Observation au microscope, grossissement 200 fois. (Y tambe CCBY-SA)

2.3.2.3 Culture in vitro

Dans le cas où la CanB est chronique, complexe ou que le patient a déjà reçu des traitements azolés, la Société européenne de microbiologie clinique et de maladies infectieuses (ESCMID) recommande de procéder à une identification des espèces de *Candida* ainsi qu'à des tests de sensibilité (42).

Afin d'individualiser les levures, il est nécessaire d'inhiber la croissance des bactéries buccales. Leur culture s'effectue sur un milieu de Sabouraud qui peut être additionné :

- De chloramphénicol et/ou de gentamicine de concentration 0,5 g/L : inhibe les bactéries.
- D'actidione de concentration 0,5 g/L : inhibe les *Aspergillus*, levures du genre *Cryptococcus*, certaines espèces de *Candida* (40).

Le prélèvement direct sur foyer nécessitera une mise en culture (figure 17) car l'écouvillon recueille souvent peu de champignons. Les *Candida* ont un potentiel de croissance important. En milieu de culture, à 37°C, il suffira de 24 à 48 heures pour observer l'établissement des colonies de levures de ce genre. Ces colonies sont de couleur blanche-crème, de surface lisse, brillante et luisante, plus rarement croûteuse, terne, sèche, mate ou ridieuse. Bien que visibles à l'œil nu (colonies hémisphériques de quelques millimètres), les associations de différentes espèces sont difficilement décelables par un œil non expérimenté (41).



Figure 17: Mise en culture en milieu chromogène de *Candida* ID2. (CAN2®)

L'identification des levures se fait selon des critères phénotypiques tels que :

- Le développement d'un pseudomycélium sur milieu pauvre (test de Taschdjian)
- La formation de chlamydozoïdes
- L'assimilation ou la fermentation de sucres (auxanogramme et zymogramme)

L'identification des souches est aussi possible par tests sériques d'anticorps monoclonaux ou encore par spectrométrie de masse (type MALDI-TOF). Ces tests de recherche n'ont pas d'intérêt dans le diagnostic de la CanB (43).

On comptera également le nombre de colonies. Ceci permettra d'évaluer la richesse des lésions en *Candida* et diagnostiquer l'ampleur de la candidose. Arbitrairement, on considère comme négatif au *Candida* un prélèvement révélant moins de 30 colonies. Si l'examen mycologique révèle une autre espèce que *C. albicans*, le diagnostic de CanB doit être remis en cause de façon systématique, surtout si l'examen buccal ne révèle ni lésion ni inflammation. Il peut s'agir du portage simple d'un *Candida* saprophyte, non pathogène (40).

L'étude de sensibilité aux antifongiques se fait *in vitro*, à l'aide d'un antifongigramme (figure 18). Loin d'être systématique, sa mise en place est indiquée en cas de CanB récurrente, complexe ou d'une suspicion d'échec thérapeutique (résistance). De plus, elle ne peut pas prédire la réponse thérapeutique. Elle permet d'apporter la preuve d'une résistance acquise, d'orienter le choix du traitement antifongique, et surveiller l'efficacité du traitement mis en place (tableau 5).



Figure 18: Antifongigramme. (Sinamore CCBY-SA)

Tableau 5: Seuils établis par le CLSI et l'EUCAST pour l'interprétation des concentrations en antifongique minimales inhibitrices (mg/L).

C.: *Candida* ; CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute ; EUCAST : European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

Antifongique(s)	Espèce(s)	Concentrations Minimales Inhibitrices (mg/L)			
		CLSI M27-A3		EUCAST	
		S	R	S	R
Fluconazole	<i>C. albicans</i>	≤2	≥8	≤2	>4
	<i>C. glabrata</i>	-	≥64	≤0.002	>32
	<i>C. tropicalis</i>	≤2	≥8	≤2	>4
	<i>C. krusei</i>	-	-	-	-
	<i>C. parapsilosis</i>	≤2	≥8	≤2	>4
Voriconazole	<i>C. albicans</i>	≤0.125	≥1	≤0.12	>0.12
	<i>C. glabrata</i>	-	-	-	-
	<i>C. tropicalis</i>	≤0.125	≥1	≤0.12	>0.12
	<i>C. krusei</i>	≤0.5	≥2	-	-
	<i>C. parapsilosis</i>	≤0.125	≥1	≤0.12	>0.12
Anidulafungine	<i>C. albicans</i>	≤0.25	≥1	≤0.03	>0.03
	<i>C. glabrata</i>	≤0.12	≥0.5	≤0.06	>0.06
	<i>C. tropicalis</i>	≤0.25	≥1	≤0.06	>0.06
	<i>C. krusei</i>	≤0.25	≥1	≤0.06	>0.06
	<i>C. parapsilosis</i>	≤2	≥8	≤0.002	>4
Caspofungine	<i>C. albicans</i>	≤0.25	≥1	-	-
	<i>C. glabrata</i>	≤0.12	≥0.5	-	-
	<i>C. tropicalis</i>	≤0.25	≥1	-	-
	<i>C. krusei</i>	≤0.25	≥1	-	-
	<i>C. parapsilosis</i>	≤2	≥8	-	-
Micafungine	<i>C. albicans</i>	≤0.25	≥1	≤0.016	>0.016
	<i>C. glabrata</i>	≤0.06	≥0.25	≤0.03	>0.03
	<i>C. tropicalis</i>	≤0.25	≥1	-	-
	<i>C. krusei</i>	≤0.25	≥1	-	-
	<i>C. parapsilosis</i>	≤2	≥8	≤0.002	>2
Amphotéricine B	<i>C. albicans</i>	-	-	≤1	>1
	<i>C. glabrata</i>	-	-	≤1	>1
	<i>C. tropicalis</i>	-	-	≤1	>1
	<i>C. krusei</i>	-	-	≤1	>1
	<i>C. parapsilosis</i>	-	-	≤1	>1

2.4 Traitement des candidoses oropharyngées

Quel que soit le type de traitement, il est nécessaire d'agir contre le ou les facteurs favorisants, si possible en les éradiquant. Cela passe par l'équilibration du diabète et l'arrêt du tabac ou d'un traitement ATB par exemple. Lorsqu'il n'est pas possible de supprimer les causes locales ou générales (prenons le cas d'irradiation ou d'application local de corticoïdes obligatoire), un traitement à visée préventive est indiqué (40).

2.4.1 Thérapeutique médicamenteuse

Le protocole de traitement de la candidose oropharyngée (CanO) dépend de la gravité de la maladie et du profil du patient (antécédents, statut immunitaire, sensibilité aux antifongiques, capacité d'observance). Au préalable du traitement des lésions, il est nécessaire d'instaurer une hygiène bucco-dentaire stricte: brossage des dents et de la langue, ainsi que des prothèses amovibles si le patient en porte, après chaque repas (41).

2.4.1.1 Traitement de la Candidose oropharyngée chez le nourrisson à partir de six mois et le jeune enfant

Le traitement comprend quatre prises par jour de mycostatine® en suspension buvable, pendant quatorze jours (5 à 30 ml/jour soit 0,5 à 3 millions d'UI pour le nourrisson, et 10 à 40 ml/jour soit 1 à 4 millions d'UI pour l'enfant).

Le traitement des lésions candidosiques au niveau de la cavité buccales est complété par application topique d'antifongique. Il est possible d'utiliser la solution de mycostatine® en badigeon buccal quatre à six fois par jour, ou du daktarin® sous forme de gel apposé en petites quantités sur les sites infectés, quatre fois par jour.

2.4.1.2 Traitement de la Candidose oropharyngée chez l'enfant de plus de 30 kilos

L'enfant de plus de 30 kilogrammes prendra trois cuillères à café d'amphotéricine B (Fungizone®), réparties en trois prises par 24 heures, pendant deux à trois semaines. La solution peut être utilisée comme un bain de bouche.

2.4.1.3 Traitement de la Candidose oropharyngée chez l'adulte

Pour la prise en charge de la CanO chez le patient adulte, la Société américaine de maladie infectieuse (IDSA) donne des recommandations en fonction de la gravité de l'infection et la sensibilité des *Candida* aux antifongiques.

→ CanO légères

L'utilisation de comprimés buccaux mucoadhésifs de 50 mg de miconazole (Loramyc®), une fois par jour, pendant sept à quatorze jours est recommandée pour le traitement des CanO bénignes. Comme le montre la figure 19, le comprimé s'applique au-dessus de la fosse canine, au contact de la muqueuse (recommandation forte; preuves de haute qualité) (44).



Figure 19: Application du comprimé mucoadhésif de miconazole, dans le cadre d'un traitement de CanO légère.

Il est également possible de traiter les CanO légères par la prise de nystatine (mycostatine®), quatre fois par jours, pendant sept-quatorze jours (forte recommandation ; preuves de qualité moyenne). Sous forme de suspension, chaque prise doit être de 4-6ml (100 000 UI/mL), sous forme de comprimés chaque prise doit comprendre 1 ou 2 comprimés (200 000 UI chacun) (44).

→ CanO modérées à graves

Lorsque la gravité de la candidose est plus importante (étendue, chronique ou récidivante), il est recommandé de prendre fluconazole *per os* (Triflucan®), 100 à 200 mg par jour, pendant sept-quatorze jours (recommandation forte; preuves de haute qualité) (44).

Bien que la CanO puisse apparaître à n'importe quel stade de l'infection à VIH, les formes érythémateuse et pseudo-membraneuse sont d'une immunodéficience progressive (45). Pour ces patients, il est fortement recommandé d'observer une thérapie antirétrovirale, dans le but de réduire la récurrence des infections (recommandation forte ; preuves de haute qualité) (44).

→ CanO récurrente

En cas d'infection récurrente, il est recommandé d'administrer du fluconazole (Triflucan®), 100 mg, trois fois par semaine (forte recommandation ; preuves de haute qualité). La mise en place d'une thérapie médicamenteuse suppressive chronique n'est pas conseillée.

➔ Perlèches associées

Une perlèche associée à une CanO est traitée par désinfection du versant cutané et application de gel antifongique MycoSter® (Ciclopiroxolamine 1 %) sur les deux versants deux fois par jour pendant 15-21 jours (43).

➔ CanO réfractaires au fluconazole

Ce sont les candidoses dont les symptômes persistent après plus de quatorze jours de fluconazole à au moins 200 mg par jour. C'est le cas d'environ 5 % des patients infectés par le VIH (46).

Une solution d'itraconazole (Itraconazole®) en une prise de 200 mg (20 ml de solution à 10 mg/mL) par jour, ou une suspension de posaconazole (Noxafil®), en deux prises de 400 mg (10 ml de suspension à 40 mg/mL) par jour pendant trois jours puis en prise unique de 400 mg par jour, pendant 28 jours au maximum sont recommandées pour le traitement des CanO résistantes au fluconazole (recommandation forte ; preuves de qualité moyenne) (44).

Le tableau 6 reprend l'ensemble des thérapeutiques médicamenteuses, selon les recommandations de l'IDSA et l'ESCMID. Pour les traitements des CanO chez le nourrisson et l'enfant, les posologies se réfèrent au VIDAL.

Tableau 6: Posologies médicamenteuses selon l'âge et les symptômes de la candidose oropharyngée. Selon l'IDSA et l'ESCMID (44)(46). CanO : candidose oropharyngée ; DCI : dénomination commune internationale ; Niv : niveau ; Reco : recommandation ; Suspb : suspension buvable ; Comp : comprimé ; NR non renseigné ; j : jour ; sem : semaine.

Age	Type de CanO	DCI	Spécialité	Forme	Quantité par jour	Nombre de prises	Durée	Action	Niv. de reco IDSA	Niv. de preuve IDSA
6 mois 10 ans (30 kgs)	Tous types	Nystatine	Mycostatine®	Suspb: 100 000 UI/ml	Nourrisson: 5 - 30 ml Jeune enfant: 10 - 40 ml	4j	14 jours	Locale	NR	NR
		Nystatine	Mycostatine®	Suspb: 100 000 UI/ml	NR	4 à 6j	Jusqu'à la disparition des lésions	Locale: en badigeon	NR	NR
		Miconazole	Daktarin®	Gel: 2%	NR	4j	Jusqu'à la disparition des lésions	Locale: application topique	NR	NR
Enfant de plus de 10 ans (30 kgs)	Tous types	Amphotéricine B	Fungizone®	Suspb: 10%	15ml	3j	15-21 jours	Locale	NR	NR
Adulte	Légère	Miconazole	Loramyc®	Comp de 200 000 UI	50 mg	1-2j	7-14 jours	Locale	Fort	Haut
		Nystatine	Mycostatine®	Suspb: 100 000UI/ml	4-6 ml	4j	7-14 jours	Locale: en badigeon/BdB	Fort	Moyen
			Mycostatine®	Comp de 200 000 UI	2	4j	7-14 jours	Locale: comprimé à sucer	Fort	Moyen
	Moderée à grave	Fluconazole	Triflucan®	Gélule	100-200mg	NR	7-14 jours	Systémique	Fort	Haut
	Récurrente	Fluconazole	Triflucan®	Gélule	100mg par prise	3/sem	NR	Systémique	NR	NR
	Perlèche	Ciclopiroxolamine	Mycoster®	Crème: 1%	NR	2j	15-21 jours	Locale, après désinfection	NR	NR
	Réfractaire au fluconazole	Itraconazole	Itraconazole®	Suspb: 10mg/mL	200mg	1j	NR	Locale	Fort	Moyen
		Posaconazole	Noxafil®	Suspb: 40mg/mL	400mg	Dose charge plus 1j	15-30 jours	Locale	Fort	Moyen

Contrairement aux bactéries, les *Candida* développent peu de résistance aux antifongiques. Si une lésion étiquetée « candidose » ne guérit pas en deux à quatre semaines de traitement, le diagnostic est à revoir (40).

2.4.2 Mesures associées au traitement des candidoses

Les antifongiques sont à prendre à distance des repas. La CanO est traitée par l'action locale des antifongiques sur les lésions muqueuses. Un contact de une à trois minutes entre le traitement antifongique et les lésions est nécessaire. Les solutions et comprimés peuvent ensuite être avalés, mais leur effet ne sera pas systémique. Des troubles digestifs peuvent être observés après la prise d'antifongiques *per os* (1-2 % des cas).

Concernant les interactions médicamenteuses, la prise de miconazole est déconseillée en cas de traitement par anti-coagulant anti-vitamine K ou de sulfamides hypoglycémiantes (risque d'hémorragie et/ou d'hypoglycémie). Le kétoconazole présente une hépatotoxicité. Pour suivre ce traitement, il est indiqué de doser au préalable le taux de transaminases et de phosphatases alcalines du patient, et de surveiller l'évolution en cas de traitement prolongé (40). Si le patient est porteur de prothèse amovible, celle-ci sera brossée et désinfectée chaque jour dans une solution antiseptique telle que la Chlorhexidine et laissée au sec durant la nuit. Ceci vise à atteindre les souches de *Candida* logées au niveau des porosités de la résine, inatteignables par la seule action mécanique (40).

3 Problématique - Objectifs de recherche

Les pB ont montré des bénéfices au niveau entéral sur l'immunomodulation, le renforcement des barrières épithéliales et l'inhibition compétitive de l'adhésion des bactéries pathogènes aux muqueuses. Bien que cela n'ait pas encore été démontré dans le cadre de la CanB, les connaissances actuelles laissent à penser que les pB auraient leur place dans le rééquilibrage de la flore buccale, et donc dans le traitement des CanB. Mais qu'en est-il réellement ?

L'objectif principal de ce travail vise à déterminer, à travers cette revue systématique de la littérature basée uniquement sur des ECR, s'il existe un intérêt à l'utilisation des pB dans le traitement préventif ou curatif des CanB.

L'objectif secondaire est d'évaluer leur intérêt potentiel comme alternative thérapeutique, ou comme adjuvant au traitement antifongique conventionnel de la CanB.

4 Méthode de recherche

4.1 Stratégie bibliographique

Une revue systématique de la littérature a été réalisée pour répondre à la problématique de recherche.

4.1.1 Stratégie de recherche

La revue systématique de la bibliographie a été réalisée selon la méthodologie PRISMA (47).

En juillet 2019, nous avons interrogé deux bases de données.

La base de données PubMed a été utilisée pour une recherche. Les mots Mesh et l'équation de recherche étaient :

(“candidiases, oral” OR “moniliasés, oral” OR “moniliasis, oral” OR “oral candidiases” OR “oral candidiasis” OR “oral moniliasés” OR “oral moniliasis” OR “thrush” OR “Albicans, candida” OR “candida albican”) AND (“probiotic” OR “probiotics” OR “bifidobacterium” OR “Saccharomyces cerevisiae” OR “Saccharomyces boulardii”)

Les trois filtres appliqués étaient ; « essai clinique randomisé », « modèles humains » et « rédaction en anglais ou français ». Aucune restriction de temps n'a été imposée.

En parallèle la base de données ScienceDirect a été interrogée à l'aide des mots clés « probiotics » et « oral candidiasis ». Ceux-ci devaient être présents dans le titre, le résumé ou les mots clés de l'auteur. Le filtre « article de recherche » a été appliqué.

4.1.2 Sélection d'études et résultats

Les études étaient incluses dans la revue de littérature si elles :

- étaient réalisées chez l'être humain
- étaient randomisées contrôlées
- testaient l'effet des pB sur la candidose superficielle orale, en préventif et/ou curatif
- étaient rédigées en anglais ou français

Étaient exclues les études :

- *in vitro*
- *in vivo* sur un modèle animal. Les protocoles de type bains de bouche étant difficilement applicables, sans compter la problématique de la flore buccale murine différente de celle de l'être humain
- portant sur l'effet des pB sur la candidose vaginale et/ou intestinale

4.1.3 Extraction des données

La recherche et la sélection d'articles sont décrites dans le diagramme de flux PRISMA (figure 20).

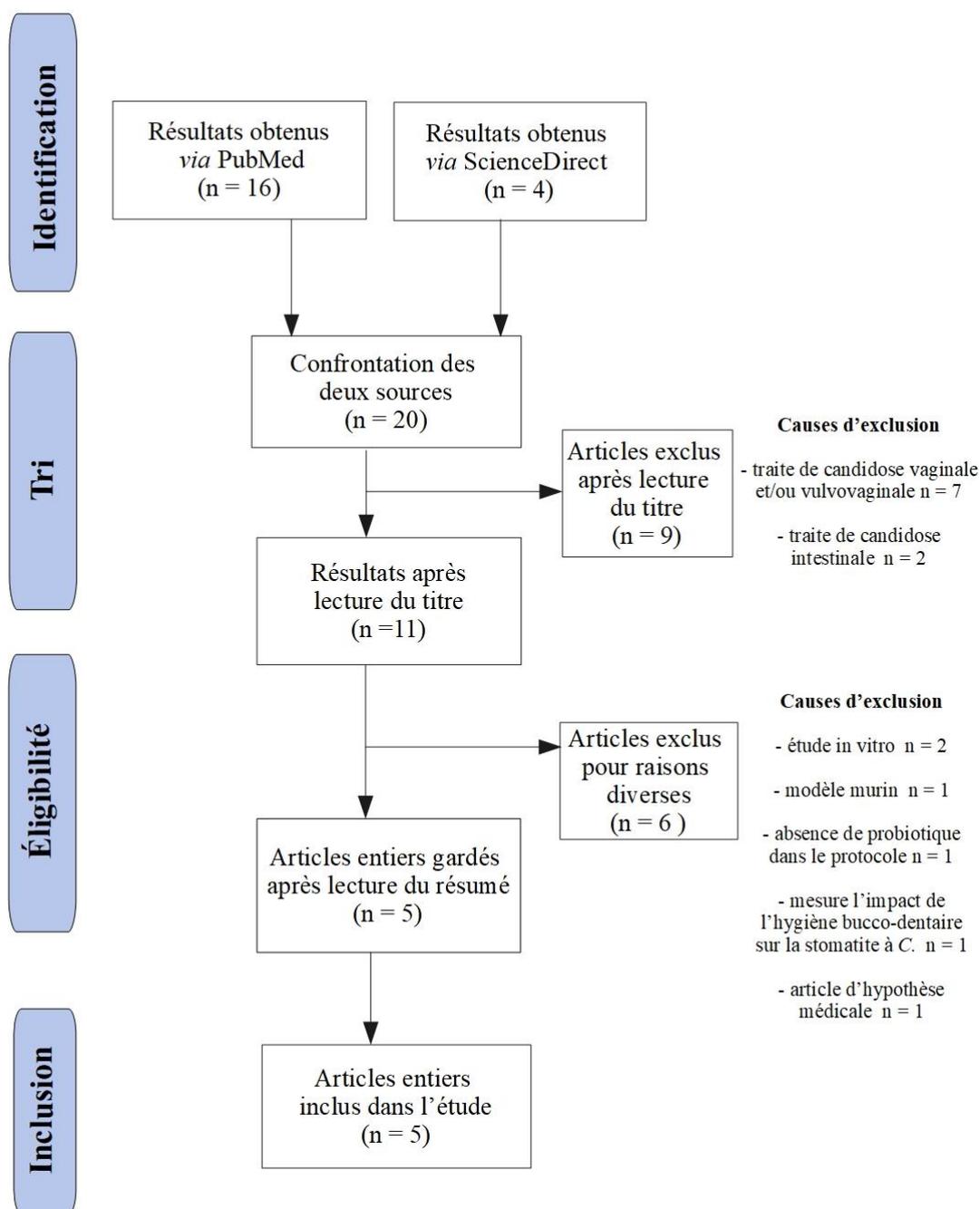


Figure 20: Logigramme de la recherche systématique de la littérature, d'après (47).

Les données des cinq articles inclus ont été extraites à l'aide d'une grille d'évaluation. Ces données concernaient :

- Les critères d'inclusion et d'exclusion, ainsi que les durées de protocole et d'étude
- Les caractéristiques des groupes expérimentaux : âge moyen, taille de l'échantillon, facteurs de risques à l'infection au Candida
- Le protocole expérimental : instructions reçues, interventions, fréquence de prises de pB, UFC - poids -forme des souche(s) testée(s),
- Les critères diagnostiques : type de prélèvements et leur fréquence

4.2 Analyse de la littérature

L'analyse du niveau de preuve des cinq articles retenus est présentée dans le tableau 7.

Cette analyse s'appuie sur la grille de lecture d'un article thérapeutique ainsi que sur le tableau des niveaux de preuve scientifique et grades de recommandation selon l' Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) (annexe 1) (48).

Les études incluses sont de niveau de preuve scientifique deux.

Tableau 7: Analyse des articles sélectionnés, selon la grille de lecture des articles thérapeutiques et le tableau des niveaux de preuve scientifique selon l'ANAES (48).

Légende : □ : Oui ; □ : Non ; ? : Données manquantes.

	Auteurs et date	Objectif clairement défini	Méthode							Cohérence avec l'objectif	Prise en compte des effets secondaires	Applicabilité clinique	Niveau de preuve
			Etude comparative		Calcul du nombre de patients fait à priori	La population de l'étude correspond à la population habituellement traitée	Toute variable clinique pertinente est prise en compte	Analyse statistique adaptée	Analyse faite en intention de traiter				
			Prospective	Randomisée									
1	MK. KELLER et C. KRAGE-LUND. (2018)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✗	Niveau 2
2	TY. MIYAZIMA et al. (2017)	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✓	✗	✗	Niveau 2
3	KH. ISHIKAWA et al. (2014)	✓	✓	✓	✗	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✗	Niveau 2
4	D. LI et al. (2013)	✓	✓	✓	✗	✓	✗	✓	?	✓	✓	✗	Niveau 2
5	K. HATAKKA et al. (2006)	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✗	✓	✓	✓	Niveau 2

4.3 Evaluation de la validité interne des études contrôlées randomisées

L'évaluation de la validité interne des études contrôlées randomisées (ECR) est faite d'après l'outil de la Cochrane Collaboration (Cochrane toll for assessing risk of bias in randomized clinical trials), et donné dans le tableau 8 (49). La validité concerne la capacité de l'étude à livrer une conclusion correcte, c'est-à-dire traduire la réalité des faits. Dans chacun des sept domaines, le risque est jugé faible, élevé, ou indéterminé.

1- La **génération d'une séquence de randomisation** : les ECR utilisent l'effet du hasard pour assigner les participants à des groupes de comparaison dans le but de prévenir le biais de sélection (50).

2- Le **secret d'attribution**: l'inadéquation ou l'absence de dissimulation des affectations peut induire un biais de sélection (affectation biaisée aux interventions)(51).

3- Le **biais de performance (biais de réalisation)** : c'est le risque que des traitements soient ajoutés de manière préférentielle à un bras d'étude. Ce risque est augmenté en cas de non-respect de l'insu (des patients et des chercheurs, ou par une différenciation du groupe expérimental (Gex) et du groupe témoin (Gte)) (52).

4- Le **biais de détection ou d'observation** : Si les personnes qui évaluent les résultats sont au courant du traitement réellement reçu, leurs *a priori*, leurs attentes, peuvent fausser leur interprétation, notamment si le critère de jugement est subjectif. Le triple aveugle évite ce biais: patients, chercheurs et évaluateurs ne sont pas au courant du traitement réellement reçu (53).

5- Le **biais de migration** : survient lorsque les données des critères de jugement sont incomplètes. Par exemple si l'on exclut de la population d'analyse des sujets initialement inclus dans l'étude, et que ces exclusions sont liées aux résultats (attrition), ou si les motifs de perte de vue sont liés au résultat (migration).

6- Le **biais de notification** : dans une ECR, c'est le rapport sélectif des critères de jugement (54).

7- Les **autres biais** : ceux non répertoriés dans les six domaines précédemment explicités, dont la présence influe la validité interne.

Tableau 8: Evaluation de la validité interne d'après la Cochrane toll for assessing risk of biais in randomized clinical trials (49).

	Type de biais Auteurs et date	Génération d'une séquence de ran- domisation	Secret d'attribu- tion	Biais de performance	Biais de détection	Biais de migration	Biais de notification	Autres biais
1	MK. KELLER et C. KRAGELUND. (2018)	Faible risque	Incertain	Faible risque	Incertain	Faible risque	Faible risque	Haut risque
2	TY. MIYAZIMA et al. (2017)	Incertain	Incertain	Faible risque	Incertain	Faible risque	Haut risque	Haut risque
3	KH. ISHIKAWA et al. (2014)	Incertain	Incertain	Faible risque	Faible risque	Faible risque	Haut risque	Incertain
4	D. LI et al. (2013)	Faible risque	Incertain	Incertain	Haut risque	Faible risque	Haut risque	Incertain
5	K. HATAKKA et al. (2006)	Faible risque	Incertain	Faible risque	Incertain	Haut risque	Haut risque	Haut risque

5 Résultats

La revue de la littérature a permis d'aboutir à cinq ECR, publiées entre 2006 et 2018. Ces cinq études sont présentées de la plus récente à la plus ancienne. Elles concernent des populations atteintes de CanB ou à risque d'infection au *Candida*. Les investigateurs testent l'action de différentes souches de pB sur ces patients. Les caractéristiques de ces populations ainsi que les caractéristiques thérapeutiques des protocoles réalisés sont résumés dans le tableau 9.

Tableau 9: Caractéristiques des populations d'étude pour les articles sélectionnés. Abréviations utilisés : FDR : facteurs de risque, LPO : Lichen Plan Oral , ttt : traitement , AM : antimycosique , ATB : antibiotique , ATF : antifongique , CanB : Candidose Buccale , pB : probiotique, UFC : Unité Formant Colonie , ATCD : antécédents , sem : semaine , min : minute , s. : seconde , TGI : Trouble Gastro-Intestinal , HTA : Hypertension Artérielle , ECG : électrocardiogramme , US : ultrasonique , PAP/C : Prothèse Amovible Partielle/ Complète, NFS : Numération de Formule Sanguine , K : cancer , N : taille de l'échantillon , Nex : taille de la population expérimentale , NR : Non Renseigné , quot : quotidiennement , IP : Indice de Plaque , IG : Indice Gingival , HBD : Hygiène Bucco-Dentaire , BdB : Bain de Bouche , Gex : Groupe expérimental , Gte : Groupe témoin , d. : douleur , nb : nombre , ↑ : augmentation , ↓ : diminution , ≠ : différence , NaHCO3 : bicarbonate de sodium.

	Auteurs (date)	Inclusion	Exclusion	Caractéristiques de la population			pB étudiés	Protocole	Relevés	Résultats significatifs concernant la prise de pB
				FDR renseignés	Gex	Gte				
1	KELLER et KRAGE-LUND (2018)	LPO symptomatique	Ttt : stéroïdes locaux ou ttt AM, ATB, ATF, immunosuppresseur, dans les 3 mois précédant l'inclusion. Lésion de contact aux lichénoïdes, suspicion de réaction aux lichénoïdes, ou lésions lichénoïdes greffées contre l'hôte.	Age moyen Maladie chronique Médication Tabac	N= 9	N= 13	Souches : <i>L. reuteri</i> DSM 17938 <i>L. reuteri</i> ATCC PTA 5289. UFC g-1 : NR Poids : NR Prise : 3/jour	Durée : 16 sem. Protocole : dissolution intra-buccales d'une pastille placebo VS pastille contenant une souche de pB.	Enregistrements : EVA, questionnaire sur la douleur McGill, degré de xérostomie, manifestation d'OLP, IP, IG, HBD. Prélèvements : BdB, salive stimulée et non stimulée, frottis buccal et lésionnel Dosages : quantité et espèces de <i>Candida</i>	Entre Gex et Gte : ↓ de l'IG Gex et ↑ de l'IG Gte Quantité de salive entière non stimulée plus importante dans Gte Relation négative entre score PLO et d. ressentie dans Gex, mais relation positive dans Gte Pas de ≠ de récurrence de CanB ou de besoin de ttt symptomatique supplémentaire
2	MIYAZIMA et al. (2017)	Colonisation orale par <i>Candida</i> et absence de signe clinique de stomatite ou CanB Port de PA	Ttt : ATF ou ATB local ou systémique dans les 60 jours précédant l'inclusion. ATCD : rénaux, K de la tête et cou ou radiothérapie suite à cette maladie Intolérance : lactose ou aliments à base de lait, Protocole : Impossibilité de suivre les instructions, refus de consommer du fromage quot.	Age moyen Maladie chronique PA	Nex1= 19 Nex2= 20	N= 20	Souches : <i>L. acidophilus</i> NCFM <i>L. rhamnosus</i> Lr-32 UFC g-1 : 8-9 log Poids : 20g Prise : 1/jour et interrogation sur consommation intercurrente	Durée : 8 sem. Protocole : consommation de fromage blanc frais contenant une souche de pB VS l'autre souche de pB VS placebo.	Enregistrements : NR Prélèvements : BdB Dosages : quantité et espèces de <i>Candida</i>	8 sem.: ↓ du taux de <i>Candida</i> dans Gex1 et Gex2, et non dans le Gte ↓ du nb fortement infecté par <i>Candida</i> dans Gex1 seulement

	Auteurs (date)	Inclusion	Exclusion	Caractéristiques de la population			pB étudiés	Protocole	Relevés	Résultats significatifs concernant la prise de pB
				FDR renseignés	Gex	Gte				
3	ISHI-KAWA et al. (2014)	PA et <i>Candida</i> détectable dans la muqueuse palatine sans symptôme clinique CanB	Ttt : ATF et/ou BdB antiseptiques au cours des 6 derniers mois, pB ATCD : TGI grave, cardiopathie, greffés récents, sida, manifestation clinique de CanB Intolérance : lactose ou dérivés laitiers Protocole : incapacité à exécuter ou comprendre les instructions	Age moyen PA	N= 30	N= 25	Souches : <i>L. rhamnosus</i> HS111 <i>L. acidophilus</i> HS101 <i>Bifidobacterium bifidum</i> UFC g-1 : Total de 7 log, en proportions équitables Poids : NR Prise : 1/jour	Durée : 5 sem. Protocole : déversement d'une capsule contenant 3 souches de pB VS capsule placebo, dans l'intrados de prothèse maxillaire.	Enregistrements : NR Dosages : quantité et espèces de <i>Candida</i> Prélèvements : frottis	Absence de taux décelable de <i>Candida</i> dans les échantillons palatins + fréquente dans Gex que Gte
4	LI et al. (2013)	Age : 18-75 ans Cavité buccale : présence de lésion atrophique sur une partie ou totalité de la muqueuse linguale et détection de <i>C. albicans</i> > 100 UFC ml-1. ATCD : examen physique normal : NFS, examen clinique rénal et hépatique, ECG pour HTA, test urinaire et des selles, examen US pour abdomen, radio pulmonaire	Ttt : ATB pour autre indication que CanB, pendant l'essai ou les visites de suivi. ATCD : glossite atrophique, <i>C. albicans</i> < 100 UFC ml-1, pathologie grave de la muqueuse buccale, PAC ou PAP, maladie systémique grave ou anémie, résultat anormal d'un examen physique de routine.	Age moyen Maladie chronique Médication	N= 34	N= 31	Souches : <i>B. longum</i> <i>L. bulgaricus</i> <i>S. thermophilus</i> UFC g-1 : <i>B. longum</i> : 3,5 log <i>L. bulgaricus</i> : 4 log <i>S. thermophilus</i> : 4 log (dans chaque pastille) Poids : incertain Prise : 3/jour	Durée : 4 sem. Protocole : NaHCO3 2 % en BdB 30s, après 10min; nystatine 2 % en crème pour application locale, puis 1 h après dissolution orale de 4 pastilles contenant chacune 3 souches de pB VS NaHCO3 2 % en BdB 30s, après 10 min; nystatine 2 % en crème pour application locale.	Enregistrements : d., hyperémie de la muqueuse linguale dorsale. Prélèvements : salive et frottis Dosages : quantité et espèces de <i>Candida</i>	Douleur et hyperémie : 2 sem : ↓ de la d. ressentie dans Gex/Gte Pas de ≠ significative pour l'hyperémie entre Gex et Gte 4 sem : pas de ≠ significative de la d. ressentie et l'hyperémie Détection <i>Candida</i> : 4 sem : ↓ du taux de détection de <i>Candida</i> du Gex/Gte
5	HA-TAKKA et al. (2006)	Age : 70-100ans, autonomes	Ttt : prise orale de médicament à base de levure ATCD : démence	Age moyen Maladie chronique Médication Xérostomie Tabac PA	n= 136	n= 140	Souches : <i>L. rhamnosus</i> GG <i>L. rhamnosus</i> LC705 <i>Propionibacterium freudenreichii ssp shermanii</i> JS UFC g-1 : 8 log Poids : 50 g/jour Prise : NR	Durée : 16 sem + rodage de 3 sem Protocole : consommation de fromage type emmental, l'un contenant trois souches pB, VS fromage placebo. Même emballage pour les deux fromages.	Enregistrements : Nb de dents cariées-obturées-manquantes, PA, lésions muqueuses (leucoplasie, érythroplisie/érythème, hyperplasie, ulcération, lésion pigmentée) : à t = 0 et 16 s. Santé, médication, d. orale, xérostomie : mensuelle. Prélèvements : salive et frottis Dosages : quantité et espèces de <i>Candida</i>	16sem : ↓ taux d'UFC élevé plus important dans Gex/Gte

L'ECR la plus récente concernant l'action des pB dans le traitement des CanB a été menée en 2018 par Keller et Kragelund (55). L'objectif de l'étude était d'étudier si *L. reuteri* peut réduire la récurrence de la CanB chez les patients atteints de lichen plan oral (LPO) et d'évaluer la nécessité d'un traitement des symptômes liés au LPO. Pour cela, 23 personnes ont été randomisées puis réparties en deux groupes. Il y eut une exclusion (du groupe expérimental) à cause d'une prise de traitement par stéroïdes : 22 personnes ont fini le protocole. Elles devaient, trois fois par jour, dissoudre en bouche une pastille placebo pour le groupe placebo, et une pastille contenant *L. reuteri* DSM 17938 et *L. reuteri* ATCC PTA 5289 pour le groupe témoin (Gte). Le critère d'inclusion au protocole était la présence de LPO symptomatique. Les personnes ayant reçu des stéroïdes locaux pour la muqueuse buccale, un traitement ATB, antifongique ou immunosuppresseur, dans les trois mois précédant l'inclusion étaient écartées du protocole, ainsi que celles présentant des lésions lichénoïdes de contact avérées ou suspectées, ou des lésions lichénoïdes dans le cadre de la maladie du greffon contre l'hôte (GVH).

Dans le Gex (n= 9), la moyenne d'âge était de 63 ans (41 ; 79), cinq participants étaient affectés d'une maladie chronique, cinq observaient une médication quotidienne (traitements tels que : agents cardiovasculaires, anti thrombotiques, hypocholestérolémiants, inhibiteurs de la pompe à protons, antithyroïdiens, antidiabétique, insuline, analgésique, antiépileptique), aucun n'était fumeur. Dans le Gte, (n= 13), la moyenne d'âge était de 71 ans (27 ; 77), neuf étaient porteurs de maladies chroniques, dix observaient une médication quotidienne, aucun n'était fumeur. Dans cette étude, les caractéristiques suivantes n'étaient pas renseignées : l'hyposialie et le port de prothèse.

Pour évaluer l'impact des pB, la population d'étude a été suivie 52 semaines, avec enregistrement de l'échelle visuelle analogique, questionnaire sur la douleur McGill, degré de xérostomie (non renseigné par l'étude), manifestation de LPO, indice de plaque, indice gingival et l'hygiène bucco-dentaire. Différents prélèvements ont été réalisés sur : 10 ml de solution saline en bain de bouche de dix minutes (à t= 0, 3-4, 16, 24 et 52 semaines), salive entière stimulée cinq minutes et non stimulée (à t= 0 et 16 semaines), ainsi que sur frottis lésionnel et frottis buccal (à t= 0, 3-4, 16, 24 et 52 semaines). Dans l'heure précédant ces derniers, les participants avaient pour instruction de ne pas manger, boire, fumer, prendre de bonbon à la menthe ou de chewing-gum.

Les résultats étaient considérés comme significatifs lorsque $p \leq 0.05$

Après culture, dosage des quantités et espèces de *Candida*, calculs et comparaison des deux groupes, l'étude ne conclut une différence significative pour la douleur perçue au niveau buccal (évaluée à l'aide de l'échelle visuelle analogique) qui est moins importante dans le groupe pB pendant toute l'étude ($p= 0.046$), ainsi que l'inflammation gingivale dans le groupe pB.

En 2017, Miyazima et al. ont réalisé une étude dans le but d'évaluer l'effet de la consommation de deux fromages blancs expérimentaux contenant des pB, sur la colonisation orale de *Candida* chez les porteurs de prothèses amovibles (56). Soixante personnes ont commencé la période expérimentale. Une personne du groupe pB de souche *L. acidophilus* a été exclue pour cause de refus de consommer du fromage quotidiennement lors de l'étude. Le protocole s'étendait sur huit semaines. Il prévoyait trois groupes : l'un consommait une fois par jour un fromage blanc frais supplémenté en *L. acidophilus* NCFM (Gex1), un autre groupe en *L. rhamnosus* Lr-32 (Ge2) et le troisième groupe un fromage blanc frais sans pB (placebo) (Gte). Les personnes incluses dans le protocole présentaient une colonisation orale par *Candida* et une absence de signe clinique de stomatite ou CanB. Etaient exclues les personnes n'étant pas en mesure de suivre le protocole ou refusant de manger du fromage quotidiennement, ainsi que celles présentant une intolérance au lactose ou aliments à base de lait, certains antécédents (rénaux, cancer de la tête et cou ou radiothérapie cervico-faciale) ou traitements (antifongique ou ATB locaux ou systémiques dans les 60 jours précédant l'étude).

La population d'étude (tableau 2 de l'ECR) était composée de 60 personnes à t= 0 semaine (n= 59 à t= 8 semaines), répartis par randomisation en trois groupes de 20. La moyenne d'âge du Gex1 est de 66,1 ans (+/- 11,6), elle est de 61,7 ans (+/- 14,1) pour le Gex2 et de 65,5 ans (+/- 10,5) pour le Gte. Parmi les 19 participants du Gex1 : treize étaient porteurs de prothèse amovible maxillaires (PAmx) et six porteurs de prothèse amovible mandibulaire (PAmD). Dans le Gex2 : treize portaient des PAmx et sept des PAmD. Dans le Gte : 19 portaient des PAmx et une personne une PAmD. Dans cette étude : quatorze personnes étaient diabétiques (Gex1= 6, Gex2= 5, Gte= 1), 34 avaient de l'HTA (Gex1= 11, Gex2= 11, Gte= 12), quatre avaient une maladie cardiaque (Gex1= 1, Gex2= 2, Gte= 1).

N'ont pas été renseignées les caractéristiques suivantes : médication, hyposialie, tabac. Les trois groupes ont reçu des conseils d'hygiène bucco-dentaire et d'hygiène des prothèses en début de protocole. Aussi, ils ne devaient pas utiliser de produit de rinçage oral et autre produit contenant des pB pendant la période expérimentale. Toute consommation intercurrente de fromage devait être renseignée. L'heure précédant les prélèvements, les participants avaient pour instructions de ne pas manger, boire (autre que de l'eau) ni fumer. Les analyses se sont appuyées sur des prélèvements de bain de bouche (10 ml de solution saline pendant 60 secondes) à t= 0, 4 et 8 semaines, menant au dosage de la quantité et des espèces de *Candida*.

Les résultats étaient considérés comme significatifs lorsque $p \leq 0.05$.

L'étude conclut la réduction significative des niveaux de *Candida* pour Gex1 (*L. acidophilus* NCFM) à quatre semaines (avec $p= 0.259$). Tandis qu'à huit semaines, la réduction de la concentration de *Candida* est significative dans les deux Gex par rapport à la concentration en début d'étude.

En 2014, Ishikawa et al. ont monté une étude qui cherchait à évaluer à court terme l'effet des pB sur la réduction du taux d'infection par *Candida* oral chez les porteurs de prothèses (57). Le protocole a été complété entièrement par 54 personnes (à t= 0 : n= 59). Les critères d'inclusion étaient le port de prothèse dentaire et la présence de *Candida* détectable dans la muqueuse palatine sans symptôme clinique de CanB. Toutes personnes recevant certains traitements (antifongiques et/ou bains de bouche antiseptiques au cours des six derniers mois, pB), présentant certains antécédents (TGI grave, cardiopathie, greffés récents, SIDA, manifestation clinique de CanB), dans l'incapacité d'exécuter ou comprendre les instructions du protocole, ou intolérant au lactose et/ou ses dérivés laitiers se voyaient exclus en phase de recrutement.

Pendant cinq semaines, les participants, randomisés en deux groupes (Gex= 30 personnes et Gte= 29 à t= 0), devaient déverser une fois par jour une capsule dans l'intrados de leur PAmx. Celle-ci était préalablement nettoyée et placée en contact étroit avec le palais. Soit la capsule était placebo, soit elle contenait les souches *L. rhamnosus* HS111, *L. acidophilus* HS101 et *Bifidobacterium bifidum*. Dans cette étude quatre patients du Gte ont été exclus: un pour refus de continuer, trois pour non utilisation du traitement placebo.

La moyenne d'âge des 30 personnes constituant le Gex était de 61,6 ans (+/-7,8) et de 62,1 ans (+/- 9,4) pour les 25 personnes du Gte. L'étude renseignait le type et la quantité de prothèse : les prothèses bi-maxillaires étaient portées par 24 personnes dans chacun des groupes, tandis que six personnes du Gex et une personne du Gte portaient une prothèse uni-maxillaire.

Aucune donnée n'apparaît sur l'état de santé ou les maladies chroniques, les médicaments, l'hypertension, la consommation de tabac. L'analyse s'est basée sur des prélèvements de frottis buccaux (à t= 0 et 5 semaines). Ils permirent la détermination des espèces de *Candida* et leurs quantités. Dans cette étude, la réussite a été évaluée d'après l'absence de taux décelable de *Candida* dans les échantillons palatins.

Les résultats étaient considérés comme significatifs lorsque $p \leq 0.05$.

L'absence de taux décelable de *Candida* était significativement plus fréquente dans le Gex par rapport au Gte ($p < 0.0001$). Ishikawa et son équipe ont conclu que les pB testés sont capables de réduire la présence de levures dans la muqueuse buccale indépendamment de l'espèce de *Candida* et du niveau d'infection à *Candida*.

Auparavant, en 2013, Li et al. ont monté une étude afin d'évaluer l'efficacité clinique à court terme et l'innocuité des pB comme aide au traitement de la stomatite associée à *Candida* (58). L'étude a inclus 65 personnes selon les critères suivant : 18-75ans, présence de lésion atrophique sur une partie ou totalité de la muqueuse linguale et détection de *Candida albicans* supérieure à 100 UFC ml⁻¹, examens physiques et complémentaires normaux (NFS, examen clinique rénal et hépatique, électrocardiogramme pour HTA, test urinaire et des selles, examen ultrasonique de l'abdomen, radiographie pulmonaire). Étaient exclues les personnes porteuses

de : glossite atrophique, portage de *C. albicans* inférieur à 100 UFC ml⁻¹, pathologie muqueuse buccale grave, prothèse amovible complète (PAC) ou partielle (PAP), maladie systémique grave ou anémie, résultat anormal d'un examen physique et complémentaire.

Le protocole a été suivi durant quatre semaines. Il comprenait 65 personnes (à t= 0) randomisées en deux groupes. Parmi les 34 personnes du Gex, 24 avaient des antécédents médicaux, douze prenaient des ATB, huit des herbes médicinales chinoises, sept des médicaments classés autres. La moyenne d'âge du groupe est 62,72 ans (+/- 9,57). Le Gte comprenait 31 personnes âgées en moyenne de 64,84 ans (+/- 11,92). Vingt-deux personnes présentaient des antécédents médicaux, douze sont traitées par ATB, huit par herbes médicinales chinoises, et dix prenaient des médicaments classés « autres ».

L'étude ne renseignait pas sur les caractéristiques suivantes : hyposialie et tabac. Le port de prothèse était un élément d'exclusion en phase de recrutement. Le Gex réalisait d'abord un bain de bouche de bicarbonate de sodium à 2 % pendant 30 secondes, puis dix minutes après appliquait de la nystatine 2 % en crème (application locale). Dans ce groupe, une heure après cette première partie de protocole, les pB sous forme de pastilles devaient être dissouts en intrabuccal. Le protocole gagnerait à être plus précis, mais il semblerait que les pastilles de pB étaient prises par quatre, trois fois par jour, et que chacune d'entre elle contenait un mélange des souches *B. longum*, *L. bulgaricus*, et *S. thermophilus*. Le Gte (n= 31) observait la première partie du traitement thérapeutique seulement: bicarbonate de sodium en bain de bouche puis application locale de nystatine. Il n'y avait pas de placebo dans le protocole du Gte. La douleur et l'hyperémie linguale dorsale étaient enregistrées à t= 2 et 4 semaines. L'étude base ses analyses sur des prélèvements de salive entière non stimulée 5 minutes, à t= 2 et 4 semaines (donnée de fréquence incertaine), ainsi que des prélèvements au niveau du dos lingual, en antérieur des papilles circonvallées, à t= 0, 2 et 4 semaines. Ceux-ci permettaient le dosage des quantités et espèces de *Candida*.

Les résultats étaient considérés comme significatifs lorsque $p \leq 0.05$.

Au bout de deux semaines de protocole, la diminution de la valeur de l'échelle visuelle analogique dans le Gex était significative par rapport à celle du Gte. De même pour la détection de *Candida*. A deux semaines, il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes ($p= 0.63$), tandis qu'à quatre semaines il y eu une diminution significative du taux de détection de *Candida* dans le Gex par rapport à celui du Gte ($p= 0.038$).

En 2006, Hatakka et al. débutaient une étude pour étudier si un traitement par un fromage contenant un mélange de pB pouvait diminuer la croissance de *Candida* oral chez les personnes âgées (59) . Pour cela, le recrutement concernait uniquement des personnes âgées de 70 à 100 ans, autonomes. Etaient exclues les personnes démentes et celles prenant par voie orale des médicaments à base de levure. A t= 0, l'étude comptabilisait 176 personnes : 136 personnes

dans le Gex et 140 personnes dans le Gte. La répartition en deux groupes fut réalisée par permutation aléatoire par bloc. L'étude a été complétée par 92 du Gex et 100 personnes du Gte. Dans le Gex, à t= 0 (moment où sont rapportées les caractéristiques de population dans cette étude), la moyenne d'âge était de 78,9 ans (58,7-95,2), l'étude rapporte quatorze personnes exemptes de maladie, 49 entre une et trois maladies, et 73 plus de quatre maladies. Onze personnes suivaient une médication ATB, 50 prenaient des produits à base de bactéries lactiques. Toujours dans le Gex caractérisé à t= 0 : 57 personnes souffraient d' hyposialie en stimulation salivaire, 88 étaient fumeurs, 57 portaient une PAP et 46 une PAC. La moyenne d'âge du Gte (également à t= 0) est de 79,2 ans (65,4-94,7), Onze personnes étaient exemptes de maladie, 51 avaient entre une et trois maladies, et 75 plus de quatre maladies. Toujours à t= 0 : six personnes Gte suivaient une médication type ATB, 53 prenaient des produits à base de bactéries lactiques. Soixante personnes souffraient d' hyposialie en stimulation salivaire, 89 étaient fumeurs, 54 portaient une PAP et 46 une PAC.

L'étude a été suivie durant seize semaines, pendant lesquelles les deux groupes devaient consommer quotidiennement 50 grammes de fromage type emmental (nombre de prises non renseigné). Le fromage du Gex contenait les souches *L. rhamnosus* GG, *L. rhamnosus* LC705 et *Propionibacterium freudenreichii ssp shermani*. Le fromage du Gte était neutre (placebo). Le nombre de dents cariées, obturées, ou manquantes, de prothèse amovible, l'indice parodontal, les lésions muqueuses (leucoplasie, érythroplasie/érythème, hyperplasie, ulcération, lésion pigmentée) ont été enregistrés dans les deux groupes à t= 0 et 16 semaines. Des informations sur la santé, les médications prises, la douleur orale et la sensation de sécheresse ont été enregistrées de façon mensuelle. La population d'étude a reçu l'instruction de ne pas manger, boire (sauf de l'eau) dans l'heure précédant les prélèvements. Les analyses se sont basées sur des prélèvements de salive entière stimulée cinq minutes (à t= 0 et 6 semaines) et non stimulée cinq minutes (t=0 et 16 semaines), ainsi que des frottis buccaux (à t= rodage, 0, 6 et 16 semaines).

Les résultats étaient considérés comme significatifs lorsque $p \leq 0.05$.

Au bout de seize semaines de protocole, le taux d'UFC élevé avait davantage diminué dans le Gex par rapport au Gte (Rapport de Côte ajusté = 0,25 ; $p= 0.004$). Le RC a été ajusté afin de prendre en compte la numération de levures de base, le pouvoir tampon salivaire et le port de prothèses.

6 Discussion

Si elles n'émettent pas la conclusion d'une efficacité et d'une fiabilité sans faille des pB face au *Candida*, les ECR étudiées ont montré des effets bénéfiques. Plusieurs axes de discussion sont à aborder. Tout d'abord la validité interne des études. Elle sera un premier appui pour déterminer la fiabilité des conclusions émises. Nous discuterons ensuite des caractéristiques des populations étudiées, des protocoles expérimentaux et de leur faisabilité. Nous poursuivrons par l'évaluation de la sécurité d'étude des pB dans ces ECR (les posologies, les souches exploitées, leur concentration-poids). Puis nous comparerons les critères d'évaluation de l'effet des pB ainsi que les types d'examen permettant de juger la réussite des protocoles. Ce qui nous amènera enfin à la synthèse et à la comparaison des résultats d'études.

Explorons la validité interne des études, précédemment résumée dans le tableau 8. Ces éléments orientent sur la fiabilité des résultats.

L'étude de Keller et Kragelund (2018) (55) présente un secret d'attribution incertain. Les enveloppes de randomisation contiennent un autocollant de couleur rouge ou bleu et sont fermées mais leur opacité n'est pas précisée. Le biais de détection lui aussi est incertain : l'étude est menée en double aveugle (patients et observateurs) sans précision sur l'aveuglement des chercheurs évaluateurs. De plus, les pastilles du protocole sont distribuées dans un contenant correspondant à la couleur de l'autocollant, ce qui peut orienter les patients quant à le groupe d'appartenance. La fiabilité des résultats est à remettre en cause au regard du nombre de personnes qui constituent l'objet de l'étude : $n=23$, ce qui est nettement inférieur à l'effectif nécessaire calculé: $n=60$.

L'étude de Miyazima et al. (2017) (56) présente une séquence de randomisation et un secret d'attribution incertains : les patients sont dits « répartis par hasard dans trois groupes » sans autre précision. Le double insu sans renseignement sur l'aveuglement des évaluateurs entraîne un risque de détection. Un haut risque de notification est dû à l'instruction sur l'hygiène des prothèses, et l'absence de renseignement sur la consommation en tabac, médication, et état de santé ou maladies chroniques des participants à l'étude. Aussi, l'effectif nécessaire calculé est 66, mais l'étude n'inclut que 60 personnes.

L'étude d'Ishikawa et al. (2014) (57) présente une séquence de randomisation et un secret d'attribution incertains : les sujets sont dits « répartis par hasard dans l'un des deux groupes » sans autre précision. Il existe un haut risque de biais de notification, puisque l'étude ne renseigne pas la consommation de tabac des participants, leurs médications et leurs maladies, et donne des instructions d'hygiène des prothèses (ceux-ci étant parmi les principaux facteurs de risques des CanB). L'effectif nécessaire n'est pas calculé.

L'étude de Li et al. (2013) (58) présente un biais d'attribution incertain, car elle ne renseigne pas sur la distribution des numéros de série. Le risque de performance est incertain: il n'y a pas de notification d'insu du groupe de chercheurs distribuant les solutions aux patients. L'absence de placebo dans le Gte affecte la similitude des protocoles des deux groupes. Ceci peut amener les participants à découvrir leur appartenance au Gex ou au Gte, et engendre un haut risque de détection. La consommation de tabac (facteur de risque de la CanB) par les participants n'est pas renseignée et le port de prothèse enregistré comme critère d'exclusion rendent le biais de notification à haut risque. Le protocole non explicite et la taille d'échantillon non calculée ajoutent des biais à l'étude.

L'étude d'Hatakka et al. (2006) (59) présente un secret d'attribution incertain : aucun renseignement n'est donné sur l'affectation des personnes par groupe autre que la permutation aléatoire par bloc. Cette étude observe également un risque incertain quant au biais de détection. L'insu est notifié pour les chercheurs et les patients, mais non précisé pour l'assistant de recherche, chargé des relevés diagnostiques mensuelles (état de santé, douleurs orales, sensations de sécheresse). L'étude ne précise pas non plus qui a réparti les participants en groupes, ni qui est chargé de la distribution des fromages (soit fromage supplémenté en pB soit fromage neutre, témoin). Il existe un haut risque de migration : 18 personnes randomisées ne commencent pas l'étude sans raisons données par l'étude, et parmi les personnes qui commencent l'étude, 36 abandonnent pour « autres raisons ». De la même façon, nous pouvons observer une différence non justifiée entre le nombre de personnes qui finissent l'étude et le nombre de personnes incluses dans l'analyse des résultats (41 patients de moins). L'étude ne mentionne pas le nombre de porteurs de prothèses amovibles dans les deux groupes, mais indique « qu'aucun lien n'a été établi entre le port d'une prothèse et les effets de la thérapie pB (données non montrées) ». Le port de prothèse est un haut facteur de risque d'infection à *Candida*, par conséquent l'absence de cette donnée amène à un haut risque de biais de notification. Le calcul de l'effectif note que 308 personnes sont nécessaires à un test représentatif, or l'étude inclut 276 sujets.

La figure 21 permet de visualiser la proportion d'études à risque « haut, faible ou incertain » selon le type de biais.

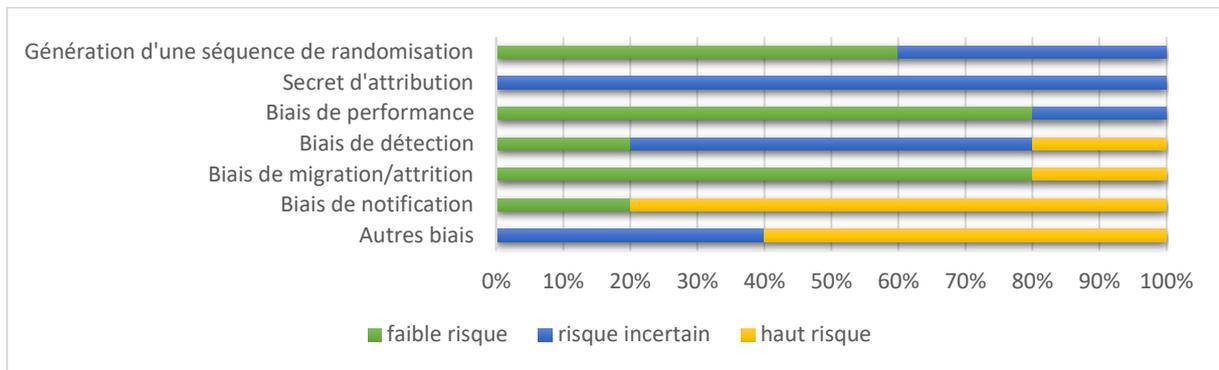


Figure 21: Graphique des risques de biais des cinq études randomisées contrôlées étudiées.

Outre les critères d'inclusion et d'exclusion des études, les caractéristiques de population sont essentielles pour comparer les études. Plus les populations participantes aux études sont similaires (ex : tous porteurs de prothèses amovible), plus la comparaison (inter et intra étude) de données telles que l'effet thérapeutique ou les effets indésirables sera effective. Les caractéristiques de population jugés importants à relever sont les facteurs intrinsèques et extrinsèques de la candidose. A savoir : prise d'ATB, de corticostéroïdes, d'antimitotiques, d'immunosuppresseurs, tabagisme, macération des muqueuses buccales, mauvaise hygiène bucco-dentaire et hygiène des prothèses dentaires, ainsi qu' hyposialie, diabète, VIH, hémopathie maligne, déficit immunitaire congénital, et irradiation (40). L'analyse de ces facteurs de risque dans les études permettra de répondre partiellement aux questions suivantes : les effets observés se basent-ils sur des Gex et Gte comparables ? Si oui, ces cinq études sont-elles comparables entre elles ?

L'analyse des effets des pB est étudiée sur les populations qui ont fini les protocoles. Pour être cohérent, la comparabilité des groupes, et donc des caractéristiques, doivent être étudiés sur ces même populations.

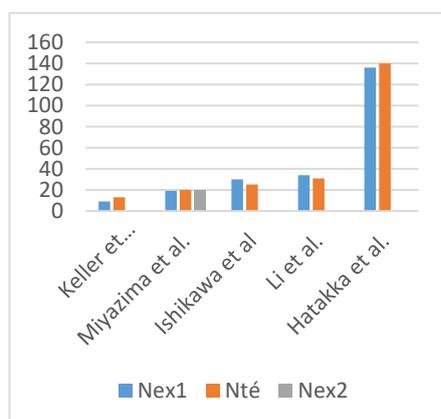


Figure 22: Effectifs des populations d'étude composant les cinq ECR retenues.

Prenons la taille d'échantillon. Elle sera considérée dans cette discussion comme le nombre de participants ayant fini l'étude (N), nombre sur lequel chaque étude base ses calculs et livre ses conclusions.

Quatre ECR englobent chacune moins de 34 personnes par groupe : Nex= 9 et Nte= 13 (55) ; Nex1= 20, Nex2= 19 et Nte= 20 (56) ; Nex= 30 et Nte= 25 (57) ; Nex= 34 et Nte= 31 (58). Comme l'illustre la figure 22 ces effectifs sont petits, ce qui suggère une fiabilité faible

des résultats. De plus, ces effectifs sont en deçà de l'effectif nécessaire calculé lorsqu'il a été

fait (pour l'étude de Keller et Kragelund : n= 60 VS 22 personnes, et pour l'étude de Miyazima et al. n=66 VS 60 personnes) (55,56).

Contre toutes attentes, l'étude d'Hatakka et al. (59) n'effectue pas son évaluation d'échantillonnage sur les personnes qui ont terminé l'étude, mais sur les patients du début de protocole (soit : nex=136 et nte=140). Les analyses sont, elles, réalisées 151 personnes au total. Ce chiffre n'est ni justifié ni cohérent. Il ne correspond pas aux personnes ayant terminées le protocole. La forme des résultats (pourcentage) ne permet pas de déterminer la proportion de personnes appartenant aux Gte et Gex dans le groupe d'analyse. Ce manque de transparence fait obstacle à la fiabilité des résultats. De plus, l'effectif calculé (n= 308 au total) révèle que le nombre de personnes commençant l'étude (n= 276 au total) ne permet pas que l'échantillon soit considéré comme représentatif. Dans cette discussion, les chiffres relevés de l'étude d'Hatakka et al. faussent donc l'interprétation de sa comparaison. Les départs non comptabilisés lors de la description des groupes conduisent à des erreurs lors des comparaisons entre le Gex et le Gte ainsi qu'entre les populations de cette étude et celles des quatre autres études.

L'âge n'est pas un facteur de risque direct des CanB mais reste un élément prédisposant. Plus une personne est âgée, plus elle a de risques d'avoir des maladies et médications chroniques (baisse du système immunitaire), une hyposialie et/ou un déclin de l'autonomie (et donc une mauvaise hygiène bucco-dentaire) et de porter des prothèses dentaires.

L'étude de Keller et Kragelund (55) présente une moyenne d'âge de 63 ans pour son Gex et de 71 ans pour son Gte. Dans l'étude qui vise à étudier l'effet des pB sur la croissance des *Candida* chez les personnes âgées, la moyenne d'âge est de 78,9 ans pour le Gex et de 79,2 ans pour le Gte (59). Dans les trois autres études, les groupes sont constitués de patients dont la moyenne d'âge est comprise dans la fourchette 61-67ans (56-58).

Pour la comparabilité intra-étude l'écart de huit ans entre l'âge moyen du Gex et du Gte de l'étude de Keller et Kragelund (55) peut être facteur de biais lors des résultats finaux. Pour les quatre autres études (56-59), la différence d'âge moyen entre les groupes d'étude est acceptable, elle ne biaisera pas la comparabilité inter-études.

Concernant la comparabilité inter-études, seules trois études sont comparables (56-58).

L'état de santé des participants n'est pas enquêté de la même façon dans chaque étude. Trois d'entre elles renseignent la présence de maladies chroniques (55,58,59), une autre la présence de diabète, d'HTA ou de maladie cardiaque (56), une autre ne donne aucun renseignement sur la santé des personnes participants au protocole (57). Dans l'étude incluant des personnes âgées de 70 à 100 ans, nous remarquons une recrudescence de maladies chroniques : 90 % personnes du Gex et du Gte présentent au moins une maladie chronique. La proportion de maladies chroniques est plus importante que dans les groupes des quatre autres études (entre 55 % et 70 %

des patients). Lors de toute étude observant les effets d'un produit sur la CanB, les maladies connues comme facteur de risque de CanB (diabète, SIDA, hémopathie maligne, déficit immunitaire congénital, cancer des VADS) devraient être systématiquement renseignées dans les caractéristiques de population. Certaines de ces maladies font partis des critères d'exclusion : radiothérapie suite à un cancer de la tête ou du cou (Miyazima et al. (56)), greffés récents et infectés au VIH (Ishikawa et al. (57)), maladie systémique grave (Li et al. (58)). Malgré tout, les ECR sélectionnées manquent de précision à ce niveau. La comparabilité inter et intra étude des groupes en est altérée.

Concernant la médication, il est fondamental de déclarer certains traitements récents : les antibiothérapies, la prise de corticostéroïdes, d'antimitotiques et/ou d'immunosuppresseurs. Ceux-ci car ils sont des facteurs de risques de CanB. Par ailleurs, la prise d'antifongiques et d'antiseptiques locaux doivent aussi être renseignés car ils participent au traitement de la CanB (40). Ces informations sont à recouper avec les critères d'exclusion, qui ciblent certaines médications ou maladies. Trois études renseignent explicitement les médications autres que celle mise en place par le protocole. Dans l'étude de Keller (55) les médications renseignées ne sont pas des facteurs de risques ou des moyens de traitement des CanB. Cependant, nous pouvons noter que les personnes prenant des stéroïdes, des ATB, des antifongiques ou des immunosuppresseurs sont directement exclues en phase de recrutement. Toute autre indication d'ATB pendant le protocole ou la période de suivi est matière à exclusion. Dans cette étude, les personnes ayant une maladie systémique grave ou un résultat anormal aux examens physique et complémentaires de routine (ex : NFS) sont exclues. On peut donc supposer que les groupes de l'étude sont exempts de traitements par corticoïdes, antimitotiques et immunosuppresseurs. L'étude d'Hatakka (59) note la prise d'ATB ainsi que des produits à base de bactéries lactiques (pB). Les études de Miyazima et al. (56) et Ishikawa et al. (57) ne parlent pas de médication dans les caractéristiques de leurs populations. L'étude des critères d'exclusion et d'inclusion de ces deux études donne certains éléments intéressants : la première étude exclut entre autre la présence d'ATB et d'antifongiques dans les 60 jours précédant l'inclusion, et la deuxième étude exclut l'utilisation d'agents antifongiques et/ou bains de bouche antiseptiques au cours des six derniers mois. La médication des participants n'est pas assez documentée dans ces études. Elle ne permet pas évaluer la comparabilité intra et inter-études vis-à-vis de cet aspect.

Bien que facteurs de risques prépondérant de la CanB, l'hyposialie n'est renseignée que dans l'étude d'Hatakka et al. (59). Elle y est évaluée avec et sans stimulation salivaire. Rappelons que l'exploitation des données de cette étude est peu fiable. Par conséquent nous ne pouvons pas conclure de comparabilité intra-étude : les caractéristiques se réfèrent aux patients en début

de protocole. D'un point de vue général, il aurait été intéressant que l'hyposialie soit relevée dans chacune des études.

Aucune personne ayant fini l'étude de Keller (55) n'est tabagique, et parmi les sujets débutant l'étude d'Hatakka et al. (59) plus de la moitié des Gex et Gte (à $t=0$) le sont.

A tort, ce facteur de risque de CanB n'est pas renseigné pour les études suivantes : Miyazima et al., Ishikawa et al. , Li et al. (56–58).

Concernant les PA, leur présence dans les études sélectionnées n'est pas systématique, ce qui fait obstacle à une comparaison inter-études limpide. De plus, lorsqu'il est indiqué, il l'est d'une façon différente pour chaque étude. L'une indique le nombre de prothèse (uni ou bi maxillaire), une autre l'arcade concernée (maxillaire ou mandibulaire) et le dernier son étendue (PAC ou PAP). Il serait judicieux de définir des critères de description prothétique précis.

Dans l'étude de Li et al. (58), le port de PA est un critère d'exclusion. Dans l'étude de Keller la présence de PA n'est pas renseignée (55).

Ayant connaissance des multiples disparités entre les groupes, il est légitime d'admettre une comparabilité inter-études limitée. Que ce soit en termes de tailles de populations, de facteurs de risques portés par les participants, ou seulement de notification des facteurs de risques, ces études diffèrent. A l'inverse, la comparaison intra-étude est cohérente, sauf pour l'étude d'Hatakka et al. qui dresse un tableau des caractéristiques des groupes en début de protocole. En effet, pour cette dernière étude, l'analyse de l'efficacité du protocole se fait sur quasiment la moitié des patients présentés. La comparaison intra-étude du travail de Keller et Kragelund (55) peut être légèrement déséquilibrée par la moyenne d'âge des deux groupes qui diffère de huit ans, cependant les autres facteurs de risques sont présents en proportions plus ou moins équivalente. En termes de représentativité des d'échantillons, ces cinq études gagneraient à augmenter leurs effectifs. Les études visant à observer l'efficacité d'un traitement sur la CanB devraient systématiquement renseigner lors de la description de leurs population les facteurs de risques suivants : une antibiothérapie, une corticothérapie, la prise récente d'antifongiques, d'antiseptiques locaux, d'antimitotiques ou d'immunosuppresseurs, le tabagisme, l'hygiène des prothèses dentaires, l'hygiène bucco-dentaire, l'hyposialie, un diabète, une infection à VIH, une hémopathie maligne, un déficit immunitaire, ou une irradiation cervico-faciale (40).

Etudions maintenant les différents protocoles et leur applicabilité. Comme résumé dans le tableau 10, deux études privilégient la supplémentation en pB sous forme de fromage, trois sous forme de capsule ou comprimé(s). Il est légitime de s'interroger sur la proportion de personnes intolérantes au lactose dans la population générale, et se rappeler que les produits

laitiers ne sont gustativement pas au goût de tous. Au niveau mondial, 80 % de la population est intolérante au lactose. En Europe du Nord, dont fait partie la France, la proportion est inférieure mais non négligeable : 20 % d'intolérants au lactose (60). Cette différence de proportion d'intolérants est due à une mutation génétique des Européens (61). Il sera également intéressant de se pencher sur la fréquence de prises, qui peut être un frein à l'observance si elle est trop élevée. De la même façon, nous analyserons le schéma du protocole, dont la complexité diminue l'observance. Le nombre de personnes exclues et quittant l'étude en cours sera aussi apprécié. Ils peuvent être des indicateurs de difficulté d'applicabilité du protocole.

Tableau 10: Particularités des protocoles d'administration des pB et caractéristiques des départs de l'étude. NR : non renseigné ; CanB : candidose buccale ; ttt : traitement

Etudes	Données	Durée de protocole (en semaines)	Forme	Fréquence de prises (par jour)	Pourcentage d'exclusions (sur le total des participants)	Causes des exclusions
Keller et Kragelund		16	Pastille	3	4,3 %	Diagnostic de CanB et nécessité de ttt par stéroïdes
Miyazima et al.		8	Fromage blanc	1 ou +	0,6 %	Refus de manger du fromage blanc
Ishikawa et al.		5	Capsule	1	6,8 %	Refus de continuer, refus d'utilisation du placebo
Li et al.		4	Pastille	3	0 %	/
Hatakka et al.		16	Fromage	NR	30,4 %	NR

Lorsque les causes d'exclusion concernent un « refus de manger du fromage » ou « refus de continuer », les départs s'apparentent à des abandons.

L'étude de Keller et Kragelund (55) s'étale sur 52 semaines, débutant par seize semaines de protocole. Les deux groupes devaient dissoudre une pastille en intrabuccale : placebo *versus* pB, et ceci trois fois par jour. L'étude signale un départ du Gex en cours de protocole, car on diagnostique la présence d'une CanB ainsi que la nécessité d'un traitement par stéroïdes. Si le nombre d'exclusion est faible (n= 1), il faut se rappeler que cela représente 4,3 % de l'effectif de départ. Dissoudre une pastille n'est pas contraignant, mais la fréquence est soutenue. Elle nécessite une certaine observance pour être tenue parfaitement pendant quatre mois, quotidiennement.

Miyazima et al. (56) évaluent l'effet de la consommation de deux fromages expérimentaux contenant deux souches pB différentes, sur la colonisation orale de *Candida* chez les porteurs de prothèses amovibles pendant huit semaines. C'est une durée pendant laquelle chaque personne doit consommer au moins un fromage blanc frais par jour (toute consommation intercurrente doit être signalée). Pour le groupe contrôle, le fromage blanc est placebo. Une seule personne abandonne le protocole pour refus de manger du fromage blanc. Elle appartient à l'un

des deux Gex. La forme et fréquence à laquelle les pB doivent être pris sont simples, et raisonnables en termes de contraintes. Ce qui va dans le sens du faible taux d'abandon : 0,6 %. Cependant, il faut rappeler que le fromage blanc est une forme qui n'est pas toujours appréciée ni supportée par la population générale. Cet aspect ne transparait pas au travers du taux d'abandon car la consommation et la tolérance du fromage sont des critères de participation. De ce fait, l'étude paraît plus réalisable qu'en réalité.

L'étude d'Ishikawa et al. (57) cherche à déterminer l'effet des pB vis-à-vis du *Candida* chez les porteurs de prothèses lors d'un protocole de cinq semaines. Les patients déversent quotidiennement une capsule contenant un mélange de souches pB (capsule placebo pour le Gte) dans l'intrados de leur prothèse maxillaire. Quatre personnes du Gte abandonnent le protocole en cours : un pour refus de continuer, les trois autres pour non utilisation du placebo. Bien que le protocole soit court, facilement réalisable, et donc facilement applicable cliniquement, cette étude subit au taux d'abandon de 6,8 %. Etant donné que les abandons sont tous observés dans le groupe placebo (taux d'abandon de 13,8 %), la question de l'aveuglement du groupe par rapport au traitement administré se pose. Ces abandons sont-ils dus à une connaissance du traitement placebo reçu ?

Dans l'étude de Li et al. (58), le protocole dure quatre semaines. Il comprend une partie de traitement habituel de la CanB (Gte et Gex) et une partie expérimentale (Gex seulement) (figure 23). Le Gte n'utilise pas de pastilles placebo. Bien que la fréquence de prise soit importante (trois fois par jour) aucun des 65 participants n'est amené à

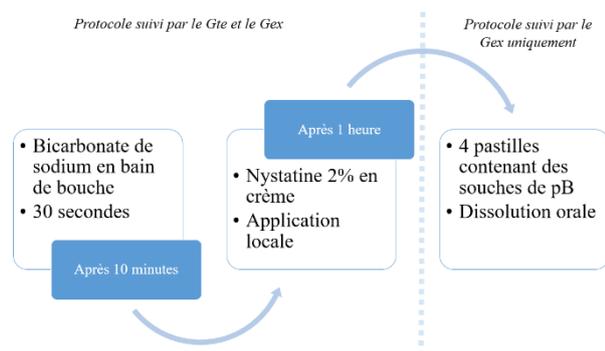


Figure 23: Protocole expérimental de l'étude de de Li et al. (58)

abandonner. Cela encourage à penser à une forte applicabilité du traitement. Cependant, cette situation a pu être résultat du temps de protocole court. De plus, la supplémentation en pB est effectuée à la suite du traitement classique de CanB, préalablement mis en place. Si les patients sont déjà rodés dans leur traitement par bicarbonate de sodium et nystatine, ajouter la dissolution des pastilles ne demande pas autant d'observance que pourrait demander la mise en place d'un traitement jusqu'à là absent. Notons que le protocole n'est pas clair à la lecture, et qu'il aurait pu être facilité dans le nombre de pastilles à dissoudre : de quatre, passer à une.

Enfin, l'étude d'Hatakka et al. (59) propose à une population de plus de 70 ans de consommer 50 grammes de fromage type emmental par jour, pendant seize semaines. Les fromages du Gex

sont supplémentés de pB, ceux du Gte ne le sont pas (placebo d'apparence identique). L'étude nous apprend que 84 personnes quittent le protocole, sans pour autant donner la cause de chacun des départs, ni les proportions de départ dans chacun des groupes. Les scientifiques ont exclus les personnes ne « répondant pas aux critères ». Mais parle-t-on des participants randomisés (n= 294), ou des participants qui commencent l'étude (n= 276) ? Ce manque de transparence empêche de tirer des conclusions favorables sur la faisabilité clinique. Au final, les analyses sont réalisées sur 151 personnes. On ne sait pas exactement combien de personnes ont quittées l'étude de leur plein gré, ni combien ont été exclues entre le début de protocole et les analyses de variables primaires et secondaires. Certes cette étude possède une taille de population élevée, mais elle ne permet pas de conclure une juste représentation de population, ni une faisabilité clinique. Si on relève les abandons : n= 84. Ces abandons représentent 30,4 % des personnes commençant l'étude, ce qui est beaucoup. Ils pourraient être expliqués par le temps plutôt long du temps d'étude : trois semaines de rodage, puis seize semaines de protocole, mais également par la population choisies. Les personnes âgées (moyenne d'âge d'environ 79 ans) fatiguent plus vite et leur compliance peut rapidement diminuer. L'étude n'indique pas le nombre de prises imposées, mais seulement la quantité quotidienne. Cette information aurait pu encore augmenter le doute sur la faisabilité. Si l'emmental est à consommer deux à trois fois par jour, il est compréhensible que les sujets se découragent. De plus, bien qu'il paraisse facile de manger du fromage, l'applicabilité clinique est diminuée par cette forme qui n'est, rappelons-le, ni appréciée, ni tolérée par tout le monde.

Les comprimés ou les fromages sont des formes faciles d'utilisation, davantage qu'une intraveineuse par exemple, qui est invasive et nécessiterait la présence de personnel soignant. Une pastille ou un comprimé a l'avantage d'être pratique à utiliser, présente moins de risque d'intolérance ou de contraintes de goût et/ou d'odeur. De plus, ces formes communément acceptées comme « soignantes » permettent d'avantage d'observance. Dans ces études, la durée de protocole semble avoir un impact sur l'adhésion. Les plus faible taux d'abandon sont observés dans des études de quatre semaines (Li et al. (58)) et huit semaines (Miyazima et al. (56)). Bien qu'on pourrait penser l'inverse, la fréquence des prises ne semble pas impacter la faisabilité clinique. Les deux études où la fréquence de prise est de trois fois par jour présentent un taux d'abandon faible (4,3 % et 0 %) (55)(58). Cette conclusion reste hypothétique, d'autant plus qu'une étude sur les cinq ne renseigne pas la fréquence de prise (59). L'étude la plus impactée par les abandons, et donc considérée comme la moins applicable cliniquement, est celle d'Hatakka et al. (59). Pour une population âgée, la durée et le protocole doivent être simplifiés au maximum. A l'avenir, les ECR devraient être vigilantes à adopter une forme de supplémentation en pB facile d'utilisation, à limiter les contraintes de goût, à assurer une fréquence de prise minimum tout en restant adaptée à la nécessité de délivrance du micro-

organisme sur le site, et à proposer une durée de protocole raisonnable. Tout cela en s'adaptant à la population et à sa capacité à rester observante.

L'attention sera portée ici à la sécurité d'étude des pB dans ces ECR, en évaluant les posologies mises en place selon la population, les souches exploitées et leur concentration-poids (tableau 11). Pour rappel les critères de sécurité des pB nécessitent que la souche utilisée soit déposée dans une collection de culture internationale. Un rapport publié en 2011 par l'Agence pour la recherche et la qualité des soins de santé (AHRQ) rappelle que même si l'usage des pB ne semble pas comporter de risque majeur, la certitude de leur totale sécurité reste à confirmer (62). Les effets indésirables (infections systémiques, activité métabolite délétère, stimulation immunitaire excessive et transfert de gènes) des pB sont à craindre chez l'immunodéprimé, le patient avec cathéter veineux central (CVC) et le patient souffrant d'une maladie affectant les valves cardiaques. En l'absence de données scientifiquement acquises, des précautions sont également à observer de manière générale au regard des patients hospitalisés, femmes enceintes, allaitantes, et les nouveaux nés prématurés (22). De plus, si le patient prend des antifongiques, il est conseillé de donner les pB à distance (4h au moins) (37).

Tableau 11: Evaluation de la sécurité de manipulation des probiotiques dans les ECR sélectionnées. NR : non renseigné ; comp : comprimé ; Ilr : secondaire ; pB : probiotique ; h : heure.

Légende : Éléments assurant la sécurité de l'étude : ■ : oui ■ : incertain ■ : non

Renseignements Études	Nom des souches et inscription à une collection de culture internationale	Concentration (par souche)	Poids du support de souche	Fréquence de prise/ jour	Quantité de chaque souche/ jour	Effet Ilr de la prise de pB	Profil de patient		Prise de pB à distance des antifongiques: 4h	Durée de l'étude
							Nature des ATCD	Médications		
Keller et Kragelund	<i>L. reuteri</i> DSM 17938 <i>L. reuteri</i> ATCC PTA 5289	NR	NR	NR	NR	NR	NR	?	Pas d'antifongique	16
Miyazima et al.	Ge1: <i>L. acidophilus</i> NCFM Ge2: <i>L. rhamnosus</i> Lt-32	8-9 log d'UFC g-1	20g	Au moins 1	?	NR	?	?	Pas d'antifongique	8
Ishikawa et al.	<i>L. rhamnosus</i> HS111 <i>L. acidophilus</i> HS101 <i>Bifidobacterium bifidum</i>	7 log d'UFC g-1	NR	1	?	NR	?	?	Pas d'antifongique	5
Li et al.	<i>B. longum</i> <i>L. bulgaricus</i> <i>S. thermophilus</i>	<i>B. longum</i> : 3,5 log <i>L. bulgaricus</i> : 4 log <i>S. thermophilus</i> : 4 log	0,5g (x 4 comp.)	3	?	Oui	?	?	Non: 1h	4
Hatakka et al.	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> LC705 <i>L. rhamnosus</i> GG ATCC 53103 <i>Propionibacterium freudenreichii</i> ssp <i>shermanii</i> JS	8 log d'UFC g-1	50g	1	9-10 log d'UFC	NR	?	?	?	16

Les souches étudiées sont toutes nommées : *L. reuteri* (55), *L. acidophilus* (56,57), *L. rhamnosus* (56–58), *Bifidobacterium bifidum* (57), *B. longum* (58), *L. bulgaricus* (58), *S. thermophilus* (58) et *Propionibacterium freudenreichii* ssp *shermanii* (59). Les souches utilisées dans l'étude Keller et Kragelund sont enregistrées à l'ATCC (culture américaine) (63) et au DSM (culture allemande) (63). Une seule souche (sur trois) distribuée dans l'étude d'Hatakka et al. est référencée au sein d'une collection (l'ATCC). Dans les études de Miyazima et al., d'Ishikawa et al., et celle Li et al., aucune référence n'indique que les souches utilisées sont inscrites à une

collection de culture internationale. Sur ce point, seule l'étude de Keller et Kragelund permet de certifier la sécurité des souches utilisées.

Les cinq ECR testent principalement des Lactobacilles : chaque étude comprend au moins une souche de Lactobacilles dans son protocole expérimental. Quatre études testent des espèces pB en synergie : de même espèce (55) ou d'espèces différentes (57–59). Seule l'étude de Miyazima et al. teste ses deux souches (*L. acidophilus* et *L. rhamnosus*) sur deux Gex différents (56). Bien que ces études semblent démontrer des effets sur les *Candida* des pB, ceux-là sont différents d'une étude à l'autre, et sont étudiés en combinaison avec d'autres pB ou seul.

Concernant la quantité délivrée quotidiennement aux patients, seule l'étude d'Hatakka l'indique (59). La supplémentation est de 9-10 log UFC par jour. Les autres études restent incomplètes quant aux renseignements sur la concentration des souches, sur le poids du support de pB, ou la fréquence des prises, ce qui est un frein à l'attestation de leur sécurité. Ces informations ont-elles été notifiées de manière partielles par les ECR car considérées comme non essentielles ? Bien qu'aucune recommandation sur la quantité de pB à délivrer en fonction de la souche utilisée n'existe pour le traitement de la CanB, nous savons qu'un apport excessif de pB est susceptible d'être néfaste. A la place de l'homéostasie, les pB peuvent être responsables d'un déséquilibre du microbiote buccal et/ou intestinal. Avec ceci viennent les effets indésirables des pB, pouvant aller de la stimulation excessive du système immunitaire à l'infection systémique. Pour les études futures, il serait intéressant d'établir un seuil de colonies par gramme à ne pas dépasser par jour. Cette référence permettrait à la fois la sécurité et la possibilité de comparaison des protocoles entre eux.

Concernant les effets secondaires, ils sont le signe potentiel de surdosage, de nocivité et/ou de toxicité de la ou les souches administrées. Ils sont d'autant plus importants à signaler que la supplémentation en pB au niveau buccal est encore au stade expérimental. Pourtant, seulement une ECR communique sur ceux-ci (58). L'absence de notification dans les autres ECR va à l'encontre d'une preuve de sécurité (55)(56)(57)(59).

Notons également que les antécédents et les médications des sujets des cinq études ne sont pas suffisamment explicites pour conclure la sécurité d'utilisation des pB sur leurs populations d'études. Bien que l'étude de Keller et Kragelund n'inclut pas de personnes ayant eu un traitement par stéroïdes locaux, antimycosique, ATB, antifongique, immunosuppresseur, la population d'étude reste fragile car plutôt âgées et atteinte de LPO. Aussi, on note que cinq personnes du Gex (n= 9) ont des antécédents médicaux dont la nature n'est pas renseignée, et que cinq prennent une médication quotidienne (dont : agent cardiovasculaire, anti-thrombotiques, hypocholestérolémiants, antithyroïdiens, antiépileptiques, inhibiteur de la pompe à protons, antidiabétiques, insuline ou analgésiques). L'insuline et les antidiabétiques assurent-ils l'équilibration

du diabète ici ? Les agents cardiovasculaires, anti-thrombotiques sont-ils indiqués dans le cadre d'antécédents sur des valves cardiaques ? Certains patients sont-ils immunodéprimés ? Parmi le groupe d'étude expérimental de l'étude de Miyazima et al., onze personnes ont un diabète dont l'équilibration n'est pas renseignée, et trois présentent une maladie cardiaque dont la nature n'est pas explicitée. Ces sujets sont possiblement immunodéprimés ou souffrants d'une maladie affectant les valves cardiaques. Ishikawa et al. excluent les patients avec antécédents de TGI grave, de cardiopathie, de greffe récente et de VIH. Néanmoins, les critères d'exclusion n'assurent pas que les groupes ne soient pas composés de personnes immunodéprimées. Les personnes du Gex de l'étude de Li et al., comme celles du Gté ont été incluses si leur examen physique et complémentaires étaient normaux (NFS, examen clinique rénal, hépatique, tension artérielle, test urinaire et des selles, examen ultrasonique de l'abdomen, radiographie pulmonaire) (58). Sont mis de côté par les critères d'exclusion les porteurs de maladies systémiques graves ou les anémiés. Ces renseignements nous font penser que la population d'étude n'est pas fragile vis à vis de la manipulation de pB. Cependant, il aurait été judicieux que l'étude désignât explicitement les maladies chroniques portées par les 24 personnes du Gex. Enfin, notons que des précautions devraient être prises dans l'étude d'Hatakka et al. puisque celle-ci cible une population âgée de 70 à 100 ans (59). Le risque que les personnes du Gex soient porteuses de maladies ou immunodéprimées est augmenté. Les caractéristiques de population nous apprennent que 90% du Gex a plus d'une maladie chronique, sans que la nature de celles-ci ne soit révélée. Au niveau des médicaments, seuls sont précisés les antibiothérapies et produits à base de bactéries lactiques. Ces questions en suspens empêchent de valider la sécurité d'utilisation des pB dans les cinq ECR. Il aurait été nécessaire d'investir davantage de recherches sur les antécédents médicaux et les médicaments, et de les mentionner de manière à établir le statut immunitaire des patients avec certitude.

La prise de pB conseillée à distance des antifongiques ne pose pas de problème dans les études de Keller et Kragelung, de Miyazima et al. et d'Ishikawa et al. puisque ce type de médication est un critère d'exclusion (55)(56)(57). Dans l'étude de K. Hatakka et al., il n'est pas précisé comme exclusion mais n'est pas relevé dans les médicaments, quoiqu'il puisse être comptabilisé dans « médication autre » (59). Nous ne pouvons tirer de conclusion quant à la sécurité du protocole sur ce point si ce n'est que cette médication mérite d'être indiquée lors d'études qui manipulent des pB. Enfin, dans l'étude de Li et al. (58), la prise d'antifongique fait partie du protocole expérimental qui espace l'application locale de nystatine (ATB antifongique de contact, de la famille des polyènes) et la dissolution orale de pB de seulement une heure, au lieu des quatre heures conseillées. Ce protocole gagnerait en sécurité en espaçant les prises de ces deux éléments.

Nos cinq ECR manquent toutes d'informations pour assurer que les pB sont manipulés et distribués sans risque pour les populations d'étude. Bien que peu d'effets indésirables soient causés par ces micro-organismes, des cas rares mais grave ont déjà été observés. Il est donc primordial de rechercher et relever toute cause de contre-indication des pB, et exprimer clairement leur absence si les examens médicaux sont favorables. Quelle que soit la santé des participants en début de protocole, ils devront être suivis au moins jusqu'à la fin de l'étude afin d'alerter sur d'éventuels effets secondaires. Certaines études manquent également de précisions dans leur protocole, ainsi que sur la quantité d'UFC délivrée par patient et par jour.

Interrogeons et comparons à présent les critères d'évaluation de l'effet des pB. Si les ECR visent à noter les effets des pB sur les CanB, les méthodes d'évaluation doivent être cohérentes avec celles en vigueur pour le diagnostic des CanB. L'ESCMID recommande la culture microbienne après prélèvement par écouvillon pour une confirmation du diagnostic, l'identification des espèces et l'étude des sensibilités. La culture après écouvillonnage est donc le test attendu dans les études considérées.

Nous reprendrons pour finir les résultats significatifs de chacune des études, en critiquant les contextes dans lesquels ils sont énoncés.

Le critère d'efficacité du traitement par pB est explicitement défini dans deux études. L'étude de Keller et Kragelund valide l'efficacité avec « l'absence de récurrence de CanB et la minimisation des symptômes de LPO » (55). L'étude d'Ishikawa considère comme réussi un traitement qui « permet de ne détecter aucune levure à la fin de la période expérimentale », sachant que toutes les personnes sont porteuses de *Candida* en commençant l'étude (57). Les autres études ne cherchent pas à constater une efficacité de traitement par pB. Elles observent leurs effets en comparant l'évolution de certains éléments comme le taux de *Candida* ou la douleur ressentie, entre le Gte et le Gex.

Toutes les études dosent la quantité de *Candida* et énumèrent les espèces présentes. Ces analyses s'appuient sur la réalisation de :

- rinçages buccaux pour deux études (55,56)
- frottis lésionnels dans une étude (55)
- frottis buccaux dans quatre études (55,57–59)

Avant ces prélèvements, deux études sur les cinq demandent aux patients de ne pas manger, boire ou fumer (55,59). Cette précaution vise à éviter un changement de qualité et quantité de salive au moment du prélèvement. L'analyse de la flore des patients n'en sera que plus représentative et comparable, sans en être impactée au niveau de sa composition.

Trois études sur les cinq apportent des informations supplémentaires sur le ressenti des patients au cours des études. L'étude de Keller et Kragelund relève la douleur, la capacité de salivation, les manifestations de LPO et la nécessité d'un traitement antimycosique ou stéroïdien pendant la période d'intervention ainsi que le besoin d'un traitement conventionnel pendant la période d'étude, l'indice de plaque, l'indice gingival et l'hygiène bucco-dentaire. La douleur ressentie et l'hyperémie des muqueuses sont notées dans l'étude de Li et al. (58). L'étude d'Hatakka et al. (59) relève tout au long du protocole (à t= 0, 4, 8, 12 et 16 semaines) des informations sur la santé, les médications, la douleur orale, la sensation de sécheresse des participants au protocole, et note le nombre de dents cariées-obturées-manquantes, de prothèse amovible, l'indice parodontal, les lésions muqueuses (leucoplasie, érythroplasie/érythème, hyperplasie, ulcération, lésion pigmentée) en début et en fin de protocole (à t= 0 et 16 semaines). Ces éléments permettent d'orienter le diagnostic et la prise en charge des CanB, ainsi que leur symptomatologie. Cependant, ce ne sont pas des paramètres essentiels au diagnostic. Leur notification n'a donc pas grand intérêt dans le jugement de l'efficacité des pB sur le traitement des CanB.

Les objectifs des études ne sont pas identiques. Soit l'étude cherche à tester l'efficacité d'une ou plusieurs souche(s) pB, soit elle cherche à en observer les effets. Dans le premier cas l'étude analyse ses prélèvements dans le but d'infirmer ou confirmer son hypothèse d'efficacité. Pour cela des critères de réussite de traitement sont donnés en début d'étude. Dans le second cas, l'étude note les variations -de taux de *Candida*, de proportion de *Candida albicans*, de capacité de salivation, etc.- entre son Gex et son Gte. Bien que leurs buts soient différents, toutes les études livrent des conclusions après observation des effets des pB sur la présence de *Candida*.

Nous ne parlerons ici que des résultats significatifs.

Dans quatre études, la baisse du taux de *Candida* est plus importante dans les Gex que dans le Gte (56–59). Ces études concluent donc que les pB diminuent la présence de *Candida*, et donc le risque de CanB. Si l'étude de Keller ne fait pas ce constat, elle n'annonce pas pour autant l'effet contraire.

Concernant la douleur ressentie, les deux études qui évaluent cet aspect concluent qu'elle est significativement moins élevée dans le Gex que le Gte (à t= 2 semaines, seulement, pour étude de Li et al., et au terme du protocole pour l'étude de Keller). Pour l'étude de Keller on note plus exactement que la gravité du LPO n'est pas synonyme de haute douleur ressentie dans le Gex, tandis qu'elle l'est dans le Gte.

Dans l'étude de Li et al., il n'y a pas de différence significative entre le Gex et le Gte en ce qui concerne l'hyperémie.

L'indice gingival (signe d'inflammation) diminue davantage dans le groupe supplémenté en pB que dans le Gte de l'étude de Keller (55). Cette observation peut être expliquée par l'effet immunomodulateur des pB.

D'une manière globale, les cinq études constatent une véritable action des pB sur la diminution de la présence de *Candida* ou des symptômes de la CanB (la douleur par exemple). Aucune ne relate un effet aggravant de la prise de pB chez les patients sujets ou atteints de CanB. L'étude de Keller et Kragelund, et celle de Miyazima et al. méritent cependant d'être modérées quant à la cause de guérison de CanB (56,57). En effet, des instructions sur l'hygiène bucco-dentaire et le nettoyage des prothèses y sont données. Puisque l'absence d'hygiène est un facteur de risque de CanB, ces deux études potentialisent la guérison de CanB en rétablissant l'hygiène bucco-dentaire de leurs participants.

Conclusion

Les cinq ECR disponibles ont montré qu'en plus de réduire le portage de *Candida*, les pB apportent un bénéfice thérapeutique curatif, en action locale, sur certains symptômes de la CanB. Néanmoins, compte-tenu de la qualité perfectible, les preuves sont insuffisantes pour considérer les pB comme une alternative thérapeutique au traitement des CanB.

Afin d'améliorer les connaissances sur le sujet, de nouvelles études de meilleure qualité sont nécessaires. A cet égard, il faudrait établir un protocole standardisé, transparent et assurant la sécurité des patients. Pour cela, des études préliminaires visant à déterminer quelles souches de pB (seules ou combinées à d'autres) sont les plus efficaces sur la diminution du taux de *Candida* buccal seraient pertinentes. D'autres interrogations méritent d'être élucidées : l'efficacité des pB dans le traitement de la CanB est-elle fonction du contact ? Quelle forme galénique est la plus appropriée ? Quelle est la fréquence et la durée d'administration optimale ? Enfin, si les pB sont considérés comme bénéfiques et sans risque majeur pour l'être humain, rappelons que les CanB surviennent le plus souvent chez des personnes immunodéprimées. Sur ce terrain fragile, des recherches sur la tolérance biologique en fonction de la dose sont à envisager.

Les pB ont encore beaucoup à nous apprendre dans leur capacité à agir sur la CanB. Ceci, la recherche scientifique l'a bien compris. Alors que seulement cinq ECR ont été menées entre 2007 et juillet 2019, deux nouvelles ECR ont été réalisées et publiées en un an, de juillet 2019 à juillet 2020.

7 Bibliographie

1. Cavaillon J-M, Legout S. Centenary of the death of Elie Metchnikoff: a visionary and an outstanding team leader. *Microbes Infect* [Internet]. oct 2016 [cité 29 nov 2020];18(10):577-94. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1286457916300697>
2. Organisation des Nations Unies, Organisation mondiale de la santé. RAPPORT. Consultation mixte d'experts FAO/OMS sur l'évaluation des propriétés sanitaires et nutritionnelles des probiotiques dans les aliments, y compris le lait en poudre contenant des bactéries lactiques vivantes. Cordoba, Argentine 1er - 4 octobre 2001 [Internet]. 2001 [cité 2 avr 2020]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/4620285-Rapport-cordoba-argentine-1er-4-octobre-2001-pour-l-alimentation-et-l-agriculture.html>
3. Zion Market Research. Global Probiotic Market Worth USD 65.87 Billion by 2024 [Internet]. janv 2020 [cité 21 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.zionmarketresearch.com/news/probiotics-market>
4. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. août 2014;11(8):506-14.
5. Microbiologie BIOL 3253. L'évolution, la taxinomie et la diversité microbienne.pdf [Internet]. [cité 22 janv 2020]. Disponible sur: http://www8.umoncton.ca/umcm-filion_martin/cours/microbiologie/chapitre%2019.pdf
6. Gouvernement du Canada, Agence canadienne d'inspection des aliments. Allégations relatives aux probiotiques - Allégations santé sur les étiquettes des aliments [Internet]. 2014 [cité 29 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.inspection.gc.ca/exigences-en-matiere-d-etiquetage-des-aliments/etiquetage/industrie/allegations-sante/fra/1392834838383/1392834887794?chap=10>
7. Rigobelo E. Probiotics. Croatia : BoD – Books on Demand. IntechOpen, 2012.
8. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Commission de la Transparence . Avis de la Commission sur l'ULTRA-LEVURE 100mg sachet B/14 [Internet]. avr 2001 [cité 12 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct010336.pdf>
9. Goldstein EJC, Tyrrell KL, Citron DM. Lactobacillus Species: Taxonomic Complexity and Controversial Susceptibilities. *Clin Infect Dis* [Internet]. 15 mai 2015 [cité 23 janv 2020];60(suppl_2):S98-107. Disponible sur: http://academic.oup.com/cid/article/60/suppl_2/S98/379146/Lactobacillus-Species-Taxonomic-Complexity-and
10. Gavini F, Pourcher AM, Bahaka D, Freney J, Romond C, Izard D. Le genre Bifidobacterium. Classification, identification, aspects critiques. *Méd Mal Infect* [Internet]. 1 déc 1990 [cité 29 nov 2020];20:53-62. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399077X05800587>
11. Luquet FM, Corrieu G. Bactéries lactiques. De la génétique aux ferments. Paris : Lavoisier; 2008.
12. Suez J, Zmora N, Segal E, Elinav E. The pros, cons, and many unknowns of probiotics. *Nat Med*. 2019;25(5):716-29.

13. Holzapfel WH, Haberer P, Snel J, Schillinger U, Huis in't Veld JHJ. Overview of gut flora and probiotics. *Int J Food Microbiol* [Internet]. 26 mai 1998 [cité 29 nov 2020];41(2):85-101. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168160598000440>
14. Saives A-L, Cloutier LM. Conversation sur l'analyse stratégique d'une industrie « provisoire » : le cas des nutraceutiques et aliments fonctionnels au Québec et au Canada. XIIème Conférence de l'Association Internationale de Management Stratégique. juin 2003;28.
15. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Répertoire des médicaments [Internet]. 2017 [cité 3 avr 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/Services/Repertoire-des-medicaments>
16. Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture, Organisation mondiale de la santé. Commission du Codex Alimentarius. Directives harmonisées sur les probiotiques destinés à une utilisation dans les aliments et les compléments alimentaires [Internet]. Programme mixte FAO/OMS sur les normes alimentaires-Comité du codex sur la nutrition et les aliments diététiques ou de régime. Novembre 2018 [cité 13 mars 2020]. Disponible sur: http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FMeetings%252FCX-720-40%252FWD%252Fnf40_12f.pdf
17. Legicom. Règlement (CE) n ° 1924/2006 du parlement européen et du conseil du 20 décembre 2006 concernant les allégations nutritionnelles et de santé portant sur les denrées alimentaires. Legicom [Internet]. 2007 [cité 26 mars 2020];38(2):93. Disponible sur: <http://www.cairn.info/revue-legicom-2007-2-page-93.htm>
18. Saarela M, Mogensen G, Fondén R, Mättö J, Mattila-Sandholm T. Probiotic bacteria: safety, functional and technological properties. *J Biotechnol* [Internet]. 28 déc 2000 [cité 26 mars 2020];84(3):197-215. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168165600003758>
19. Guarner F, Khan AG, Garisch J, Eliakim R, Gangl A, Thomson A et al. Probiotiques et Prébiotiques.pdf [Internet]. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Octobre 2011 [cité 2 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-french-2011.pdf>
20. Suez J, Zmora N, Segal E, Elinav E. The pros, cons, and many unknowns of probiotics. *Nat Med* 2019;25:716-725.
21. Hoare A, Marsh PD, Diaz PI. Ecological therapeutic opportunities for oral diseases. *Microbiol Spectr*. 2017;5(4): 1-23.
22. Doron S, Snyderman DR. Risk and safety of probiotics. *Clin Infect Dis*. Mai 2015;60 (Suppl 2):S129-134.
23. Furuya EY, Lowy FD. Antimicrobial-resistant bacteria in the community setting. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. janv 2006 [cité 3 oct 2020];4(1):36-45. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/nrmicro1325>
24. Marteau P, Shanahan F. Basic aspects and pharmacology of probiotics: an overview of pharmacokinetics, mechanisms of action and side-effects. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* [Internet]. 1 oct 2003 [cité 20 avr 2020];17(5):725-40. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521691803000556>

25. Shimizu M, Hashiguchi M, Shiga T, Tamura H, Mochizuki M. Meta-analysis: effects of probiotic supplementation on lipid profiles in normal to mildly hypercholesterolemic individuals. *PLoS ONE* [Internet]. 16 oct 2015 [cité 27 mars 2020];10(10). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4608827/>
26. Recine N, Palma E, Domenici L, Giorgini M, Imperiale L, Sassu C, et al. Restoring vaginal microbiota: biological control of bacterial vaginosis. A prospective case-control study using *Lactobacillus rhamnosus* BMX 54 as adjuvant treatment against bacterial vaginosis. *Arch Gynecol Obstet* 2016;293(1):101-7.
27. Vicariotto F. Effectiveness of an association of a cranberry dry extract, D-mannose, and the two microorganisms *Lactobacillus plantarum* LP01 and *Lactobacillus paracasei* LPC09 in women affected by cystitis: a pilot study. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. déc 2014 [cité 27 mars 2020];48:S96. Disponible sur: https://journals.lww.com/jcge/FullText/2014/11001/Effectiveness_of_an_Association_of_a_Cranberry_Dry.26.aspx
28. Allegra A, Innao V, Allegra AG, Ettari R, Pugliese M, Pulvirenti N, et al. Role of the microbiota in hematologic malignancies. *Neth J Med*. 2019;77(2):14.
29. Molska M, Reguła J. Potential mechanisms of probiotics action in the prevention and treatment of colorectal cancer. *Nutrients* [Internet]. oct 2019 [cité 28 mars 2020];11(10):2453. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/10/2453>
30. Pourmollaie S, Barzegari A, Farshbaf-Khalili A, Nouri M, Fattahi A, Shahnazi M, et al. Anticancer effect of bacteria on cervical cancer: molecular aspects and therapeutic implications. *Life Sci* [Internet]. 1 avr 2020 [cité 30 mars 2020];246:117413. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0024320520301600>
31. Shu Z, Li P, Yu B, Huang S, Chen Y. The effectiveness of probiotics in prevention and treatment of cancer therapy-induced oral mucositis: a systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol* [Internet]. 1 mars 2020 [cité 30 mars 2020];102:104559. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1368837519304695>
32. Yamamoto ML, Maier I, Dang AT, Berry D, Liu J, Ruegger PM, et al. Intestinal bacteria modify lymphoma incidence and latency by affecting systemic inflammatory state, oxidative stress, and leukocyte genotoxicity. *Cancer Res* [Internet]. 15 juill 2013 [cité 30 mars 2020];73(14):4222-32. Disponible sur: <https://cancerres.aacrjournals.org/content/73/14/4222>
33. Compare D, Nardone G. Contribution of gut microbiota to colonic and extracolonic cancer development. *Dig Dis* 2011;29(6):554-61.
34. Chen C, Wen T, Zhao Q. Probiotics used for postoperative infections in patients undergoing colorectal cancer surgery [Internet]. *BioMed Research International*. Hindawi; 2020 [cité 28 mars 2020]. p. e5734718. Disponible sur: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2020/5734718/>
35. Thio HB. The microbiome in psoriasis and psoriatic arthritis: the skin perspective. *J Rheumatol Suppl* [Internet]. 1 juin 2018 [cité 30 mars 2020];94:30-1. Disponible sur: <http://www.jrheum.org/content/94/30>
36. Yang L, Wang L, Wang X, Xian CJ, Lu H. A Possible role of intestinal microbiota in the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Int J Mol Sci* [Internet]. 17 déc 2016 [cité 30 mars 2020];17(12). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5187926/>

37. McFarland LV. Systematic review and meta-analysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients. *World J Gastroenterol* [Internet]. 14 mai 2010 [cité 2 avr 2020];16(18):2202-22. Disponible sur: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v16/i18/2202.htm>
38. Institut Pasteur. Candidoses [Internet]. 2015 [cité 29 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/candidoses>
39. Chaud-Bodard AG, Lesclous P. Référentiel internat Chirurgie Orale [Internet]. cneco [cité 29 nov 2020]. Disponible sur: <https://cneco.education/>
40. Kuffer R. La muqueuse buccale : de la clinique au traitement. Paris : Éditions Med'com; 2009.
41. Born F. Les candidoses buccales: revue de littérature [Internet]. University of Geneva; 2013 [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:27981>
42. Cuenca-Estrella M, Verweij PE, Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, Bille J, Donnelly JP, et al. ESCMID* European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: diagnostic procedures. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 1 déc 2012 [cité 4 oct 2020];18(Suppl. 7):9-18. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X14607643>
43. Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie. Candidoses.pdf [Internet]. UMVF; 2014[cité 22 avr 2020]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/candidoses/site/html/cours.pdf>
44. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* [Internet]. 16 déc 2015 [cité 21 oct 2020];civ933. Disponible sur: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/cid/civ933>
45. Lortholary O, Petrikos G, Akova M, Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, Bassetti M, et al. ESCMID* *This guideline was presented in part at ECCMID 2011. European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: patients with HIV infection or AIDS. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. déc 2012 [cité 4 oct 2020];18:68-77. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X14607680>
46. Sangeorzan JA, Bradley SF, He X, Zarins LT, Ridenour GL, Tiballi RN, et al. Epidemiology of oral candidiasis in HIV-infected patients: colonization, infection, treatment, and emergence of fluconazole resistance. *Am J Med*. oct 1994;97(4):339-46.
47. Gedda M. Traduction française des lignes directrices PRISMA pour l'écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses. *Kinésithér Rev* [Internet]. janv 2015 [cité 23 oct 2020];15(157):39-44. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S177901231400432X>
48. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES). *Acta Endosc*. avr 1998;28(2):151-5.
49. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*

- [Internet]. 18 oct 2011 [cité 9 janv 2020];343. Disponible sur: <https://www.bmj.com/content/343/bmj.d5928>
50. Odgaard-Jensen J, Vist GE, Timmer A, Kunz R, Akl EA, Schünemann H, et al. Randomisation to protect against selection bias in healthcare trials. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(4): MR000012.
 51. Chevalier P. Le risque de biais lié au secret d'attribution [Internet]. Minerva Website. [cité 15 janv 2020]. Disponible sur: <http://www.minerva-ebm.be/FR/Article/154>
 52. Chevalier P. Biais de non respect de l'insu [Internet]. Minerva Website. [cité 15 janv 2020]. Disponible sur: <http://www.minerva-ebm.be/FR/Article/106>
 53. Chevalier P. Le biais d'observation : importance du triple aveugle [Internet]. Minerva Website. [cité 15 janv 2020]. Disponible sur: <http://www.minerva-ebm.be/FR/Article/36>
 54. Chevalier P. Biais de sélectivité lors du choix et du rapport des résultats [Internet]. Minerva Website. [cité 15 janv 2020]. Disponible sur: <http://www.minerva-ebm.be/FR/Article/22>
 55. Keller MK, Kragelund C. Randomized pilot study on probiotic effects on recurrent candidiasis in oral lichen planus patients. *Oral Dis.* sept 2018;24(6):1107-14.
 56. Miyazima TY, Ishikawa KH, Mayer M, Saad S, Nakamae A. Cheese supplemented with probiotics reduced the *Candida* levels in denture wearers-RCT. *Oral Dis.* oct 2017;23(7):919-25.
 57. Ishikawa KH, Mayer MPA, Miyazima TY, Matsubara VH, Silva EG, Paula CR, et al. A multispecies probiotic reduces oral *Candida* colonization in denture wearers. *J Prosthodont.* avr 2015;24(3):194-9.
 58. Li D, Li Q, Liu C, Lin M, Li X, Xiao X, et al. Efficacy and safety of probiotics in the treatment of *Candida*-associated stomatitis. *Mycoses.* mars 2014;57(3):141-6.
 59. Hatakka K, Ahola AJ, Yli-Knuutila H, Richardson M, Poussa T, Meurman JH, et al. Probiotics reduce the prevalence of oral *Candida* in the elderly--a randomized controlled trial. *J Dent Res.* févr 2007;86(2):125-30.
 60. Centre d'Information et de Recherche sur les intolérances et l'Hygiène Alimentaires Pourcentage de l'intolérance au lactose selon les régions géographiques [Internet]. IRIHA website [cité 24 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.ciriha.org/index.php/alimentation-equilibree/54-ciriha-fr/allergies-et-intolerances/dossier-scientifique/tableaux/77-pourcentage-de-l-intolerance-au-lactose-selon-les-regions-geographiques>
 61. France Assos Santé. Intolérance au lactose [Internet]. 2015 [cité 24 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.france-assos-sante.org/2015/01/15/intolerance-au-lactose/>
 62. Hempel S, Newberry S, Ruelaz A, Wang Z, Miles J, Suttorp M. Safety of probiotics to reduce risk and prevent or treat disease. *Evid Rep Technol Assess* apr 2011;200:1-645.
 63. Acronymes d'autres collections culturelles | Division microbienne (JCM) (RIKEN BRC) [Internet]. [cité 29 nov 2020]. Disponible sur: https://jcm.brc.riken.jp/en/abbr_e

8 Table des illustrations

8.1 Table des figures

Figure 1: Taxinomie des bactéries. Exemple de classification : <i>E. coli</i> entérohémorragiques	16
Figure 2: <i>Saccharomyces cerevisiae</i> SEM (Murtey and Patchamuthu CC-BY-SA)	87
Figure 3 : <i>Lactobacillus paracasei</i> . (Dr. Horst Neve, Max Rubner-Institut. CC-BY-SA)	18
Figure 4: <i>Bifidobacterium</i> . (Ckang0925 CC-BY-SA)	18
Figure 5: Classification des "aliments santé" et place des probiotiques (14)	20
Figure 6: Lignes directives pour l'évaluation des probiotiques destinés à l'alimentation humaine. Traduction d'après (16)	22
Figure 7: Schéma des différents mécanismes d'action des probiotiques. In vitro, in vivo modèle murin et in vivo modèle humain. (21)	26
Figure 8: Schéma des trois principaux mécanismes de transfert horizontaux de gènes entre les bactéries. Traduction d'après (23)	28
Figure 9: Candidose aigüe de type érythémateux, avec érythème localisé au niveau des orifices des glandes salivaires. Illustration extraite de: (42)	35
Figure 10: Candidose érythémato-putacée diffuse. (J. HEILMAN, CC-BY-SA)	35
Figure 11: Perlèche candidosique par perte de dimension verticale. (CNECO, Pr JH TORRES université de Montpellier, CC-BY-SA)	36
Figure 12: Candidose chronique en foyers: perlèche candidosique fissurée	36
Figure 13: Glossite losangique médiane de type érythémateux et "atrophique"	37
Figure 14: Candidose chronique en foyers. Ouranite médiane candidosique	37
Figure 15 : Prélèvement réalisé à l'aide d'écouvillon stérile	39
Figure 16: <i>Candida albicans</i> ATCC 10231 et filaments pseudomycéliens sur lame de milieu RAT. Observation au microscope, grossissement 200 fois. (Y tambe CCBY-SA)	40
Figure 17: Mise en culture en milieu chromogène de <i>Candida</i> ID2.(CAN2®)	40
Figure 18: Antifongigramme. (Sinamore CCBY-SA)	41
Figure 19: Application du comprimé mucoadhésif de miconazole, dans le cadre d'un traitement de CanO légère	43
Figure 20: Logigramme de la recherche systématique de la littérature, d'après (47)	48
Figure 21: Graphique des risques de biais des cinq études randomisées contrôlées étudiées	63
Figure 22: Effectifs des populations d'étude composants les cinq ECR retenues	63
Figure 23: Protocole expérimental de l'étude de de Li et al. (58)	68

8.2 Table des tableaux

Tableau 1: Micro-organismes utilisés dans les produits probiotiques. D'après Holzopfel et al. (13)	19
Tableau 2 : Domaines investigués lors de la sélection des souches probiotiques. (16)(20)....	23
Tableau 3: Populations potentiellement à risque d'après la FDA (24)	33
Tableau 4: Résumé des recommandations de prélèvements et tests pour la candidose oropharyngée et œsophagienne. D'après l'ESCMID (44)	39
Tableau 5: Seuils établis par le CLSI et l'EUCAST pour l'interprétation des concentrations en antifongique minimales inhibitrices (mg/L).	41
Tableau 6: Posologies médicamenteuses selon l'âge et les symptômes de la candidose oropharyngée. Selon l'IDSA et l'ESCMID (46)(48)	44
Tableau 7: Analyse des articles sélectionnés, selon la grille de lecture des articles thérapeutiques et le tableau des niveaux de preuve scientifique selon l'ANAES (50)	50
Tableau 8: Evaluation de la validité interne d'après la Cochrane toll for assessing risk of biais in randomized clinical trials (51)	52
Tableau 9: Caractéristiques des populations d'étude pour les articles sélectionnés.	54
Tableau 10: Particularités des protocoles d'administration des pB et caractéristiques des départs de l'étude	67
Tableau 11: Evaluation de la sécurité de manipulation des probiotiques dans les ECR sélectionnées.....	70

9 Annexe

Annexe 1 : Tableau récapitulatif des niveaux de preuve scientifique et force des recommandations selon l'ANAES (48).

Niveau de preuve scientifique de la littérature et force des recommandations (adapté du score de Sackett)

Niveau de preuve scientifique de la littérature	Force des recommandations
Niveau 1 - Essais comparatifs randomisés de grande puissance (risques alpha et bêta faibles) - Méta-analyses	Grade A
Niveau 2 - Essais comparatifs randomisés peu puissants (risques alpha et bêta élevés)	Grade B
Niveau 3 - Essais comparatifs contemporains non randomisés - Etudes de cohorte	Grade C
Niveau 4 - Essais comparatifs avec série historique	
Niveau 5 - Séries de cas	

ARCADE (Anne-Catherine). - Les probiotiques dans le traitement des candidoses buccales.- 84 f. ; ill. ; tabl. ; 63 ref. (Thèses : Chir. Dent. ; Nantes ; 2021)

RESUME

Les probiotiques permettent de lutter contre les infections opportunistes en rééquilibrant le microbiote de l'organisme humain. Les connaissances actuelles laissent à penser qu'ils auraient leur place dans le rééquilibrage de la flore orale, et donc dans le traitement des candidoses buccales.

L'objectif de cette revue systématique de littérature est de déterminer s'il existe un intérêt à l'utilisation des probiotiques dans le traitement préventif ou curatif des candidoses buccales, seuls ou en association.

Les cinq études randomisées contrôlées incluses ont conclu que la supplémentation en probiotiques au niveau oral a permis de réduire le portage de *Candida*, et a apporté un bénéfice thérapeutique curatif, en action locale, sur certains symptômes de la candidose buccale. Cependant, la qualité perfectible des études ne permet pas actuellement de considérer les probiotiques comme alternative au traitement de la candidose buccale.

RUBRIQUE DE CLASSEMENT : Pathologie buccale et péri-buccale

MOTS CLES MESH

Candidose buccale / Candidiasis, oral

Candida albicans / Candida albicans

Probiotiques / Probiotics

Bifidobacterium / Bifidobacterium

Saccharomyces cerevisiae / Saccharomyces cerevisiae

Saccharomyces boulardii / Saccharomyces boulardii

JURY

Président : Professeur LESCLOUS P.

Assesseur : Docteur JORDANA F.

Assesseur : Docteur GUILLEMIN M.

Directrice : Docteur CLOITRE A.

ADRESSE DE L'AUTEUR

12 hameau les Brosses

79350 FAYE L'ABBESSE

annecatherine.arcade@gmail.com