

NANTES UNIVERSITE  
UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE

Année 2022

N° 3864

# **LES EFFETS BIOLOGIQUES DE LA PROPOLIS SUR LES MUQUEUSES BUCCALES**

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

Présentée  
et soutenue publiquement par

**BREMOND Théa**

*Le 09/12/2022 devant le jury ci-dessous*

Président : Monsieur le Professeur Assem SOUEIDAN  
Assesseur : Monsieur le Docteur Samuel SERISIER  
Assesseur : Madame le Docteur Oriane BLEU

Directeur de thèse : Madame le Docteur Emmanuelle RENARD

 Nantes Université	<b><u>Présidente – Pr BERNAULT Carine</u></b>
 Pôle Santé UFR Odontologie	<b><u>Doyen – Pr SOUEIDAN Assem</u></b>
<b><u>Assesseurs</u></b>	
Dr GAUDIN Alexis Pr LE GUEHENNEC Laurent Pr LESCLOUS Philippe	

<b><u>Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers des C.S.E.R.D</u></b>	
Mme ALLIOT-LICHT Brigitte M. AMOURIQ Yves Mme CHAUD Anne-Gaëlle M. GAUDIN Alexis M. LABOUX Olivier M. LE GUEHENNEC Laurent	M. LESCLOUS Philippe Mme LOPEZ Serena Mme PEREZ Fabienne M. SOUEIDAN Assem M. WEISS Pierre

<b><u>Professeur des Universités</u></b>
M. BOULER Jean-Michel

<b><u>Maitre de conférence des Universités</u></b>
Mme VINATIER Claire

<b><u>Professeur Emérite</u></b>
M. GIUMELLI Bernard

<b><u>Enseignants Associés</u></b>	
M. GUIHARD Pierre (Professeur Associé) Mme LOLAH Aoula (MCU Associé) M. MAITRE Yohann (MCU Associé)	Mme AMICHIA Yomin Cécile (Assistant Associé) M. BANDIAKY Octave (Assistant Associé) Mme IDIRI Katia (Assistant Associé)

<b><u>Maitres de conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers des C.S.E.R.D</u></b>	<b><u>Assistants Hospitaliers Universitaires des C.S.E.R.D</u></b>
M.AMADOR DEL VALLE Gilles Mme ARMENGOL Valérie Mme BLERY Pauline M. BODIC François Mme CLOITRE Alexandra Mme DAJEAN-TRUTAUT Sylvie Mme ENKEL Bénédicte 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 M. RETHORE Gildas M. SERISIER Samuel M. STRUILLOU Xavier M.VERNER Christian	Mme BLEU Oriane Mme CLOUET Roselyne M. EVRARD Lucas M. GUILLEMIN Maxime Mme HASCOET Emilie Mme HEMMING Cécile M. HIBON Charles Mme OYALLON Mathilde Mme PREVOT Diane Mme QUINSAT Victoire Eugenie M. REMAUD Matthieu M. REMAUD Thomas

<b><u>Praticiens Hospitaliers</u></b>	
Mme DUPAS Cécile	Mme HYON Isabelle

**Par délibération, en date du 6 décembre 1972, le Conseil de la Faculté de Chirurgie Dentaire a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui 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 Assem SOUEIDAN,**

Doyen de l'UFR Odontologie

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier des Centres de Soins D'Enseignement et de Recherche Dentaires

Chef de Département de Parodontologie

**- NANTES -**

*Pour m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse,*

*Pour vos enseignements,*

*Veillez trouver ici l'expression de mon plus grand respect ainsi que tous mes remerciements.*

**A Madame Le Docteur Emmanuelle RENARD,**

Maître de Conférences des Universités

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

Docteur de l'Université de Nantes

Ancien Interne des Hôpitaux de Nantes

Département de Sciences Biologiques

**- NANTES –**

*Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger cette thèse,*

*Pour vos conseils, votre disponibilité, vos enseignements et votre gentillesse,*

*Veillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mes respectueux remerciements.*

**A Monsieur Le Docteur Samuel SERISIER**

Maître de Conférences des Universités

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

Département de Sciences Biologiques

**- NANTES –**

*Pour m'avoir fait l'honneur de faire partie de mon jury de thèse,*

*Pour l'intérêt que vous portez à mon travail,*

*Veillez accepter l'expression de toute ma reconnaissance et de mon profond respect.*

**A Madame le Docteur Oriane BLEU**

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

Département de Parodontologie

**- NANTES –**

*Pour m'avoir fait l'honneur de participer à mon jury de thèse,*

*Veillez trouver ici, l'expression de ma profonde considération et tous mes remerciements.*

# **TABLE DES MATIERES :**

<b>1</b>	<b>PARTIE 1 : GENERALITES SUR LA PROPOLIS .....</b>	<b>15</b>
1.1	DEFINITIONS .....	15
1.1.1	MIEL .....	15
1.1.2	LA GELEE ROYALE.....	15
1.1.3	LE PAIN D'ABEILLE .....	15
1.1.4	LA CIRE D'ABEILLE.....	15
1.1.5	LA PROPOLIS.....	16
1.1.6	L'apiculture .....	16
1.1.7	L'apithérapie .....	16
1.2	HISTOIRE.....	16
1.2.1	L'histoire de l'apithérapie .....	16
1.2.2	L'histoire de la propolis.....	17
1.3	LA PROPOLIS : DES ABEILLES AUX HOMMES .....	17
1.3.1	L'origine végétale de la propolis .....	17
1.3.2	La récolte par les abeilles .....	18
1.3.3	Les rôles de la propolis dans la ruche.....	18
1.3.4	La Récolte et l'extraction de la propolis par l'Homme .....	19
1.4	PROPRIETES PHYSIQUES DE LA PROPOLIS .....	19
1.4.1	La couleur .....	19
1.4.2	La consistance de la propolis.....	19
1.4.3	La solubilité.....	19
1.5	COMPOSITION DE LA PROPOLIS .....	20
1.5.1	Composition de la propolis brute .....	20
1.5.2	Composition de la propolis brute .....	21
1.5.3	Composants avec une activité biologique .....	22
1.5.4	Une composition variable.....	25
1.6	LES TYPES DE PROPOLIS LES PLUS REPANDUS.....	26
1.7	LES EFFETS BIOLOGIQUES DE LA PROPOLIS.....	27
1.7.1	Action antimicrobienne .....	27
1.7.2	Action anti-inflammatoire et immunomodulatrice .....	30
1.7.3	Action anti-oxydante .....	31
1.7.4	Action anti-angiogénique .....	32
1.7.5	Action anti-proliférative .....	32
1.7.6	Action cicatrisante.....	33
1.7.7	Action anesthésique locale .....	34
1.8	UTILISATION CLINIQUE DE LA PROPOLIS.....	35
1.8.1	Indications de la propolis.....	35
1.8.2	Effets indésirables de la propolis.....	35
1.8.3	Contre-indications de la propolis.....	36

1.8.4	Interactions possibles.....	36
<b>2</b>	<b>PARTIE II : EFFETS DE LA PROPOLIS SUR LES MALADIES PARODONTALES .</b>	<b>37</b>
2.1	GENERALITES SUR LES MALADIES PARODONTALES .....	37
2.1.1	Définitions : gingivite, parodontite.....	37
2.1.2	Diagnostic, signes cliniques et radiologiques des maladies parodontales .....	37
2.1.3	Etiologie .....	38
2.1.4	Facteurs de risque .....	39
2.1.5	Traitements actuels.....	39
2.2	Etudes expérimentales <i>in vitro</i> de l'effet de la propolis sur les microorganismes parodontopathogènes.....	40
2.3	Etudes <i>in vivo</i> de l'effet de la propolis dans la prévention des maladies parodontales et le traitement des gingivites.....	41
2.4	Etudes <i>in vivo</i> de l'effet de la propolis dans le traitement des parodontites.....	43
<b>3</b>	<b>PARTIE III : EFFETS DE LA PROPOLIS SUR LES PATHOLOGIES DES AUTRES MUQUEUSES BUCCALES .....</b>	<b>46</b>
3.1	LES MUCITES BUCCALES RADIO ET CHIMIO-INDUITES.....	46
3.1.1	Définitions(74) .....	46
3.1.2	Signes cliniques des mucites chimio et radio-induites(74).....	46
3.1.3	Critères d'évaluation(74).....	46
3.1.4	Prise en charge actuelle(74).....	47
3.1.5	Effets de la propolis sur les mucites chimio et radio-induites .....	47
3.2	LES APHTES BUCCAUX ET LES APHTOSES .....	49
3.2.1	Définitions (75) (76).....	49
3.2.2	Signes cliniques (75) (76).....	49
3.2.3	Etiologie et facteurs favorisants (75).....	49
3.2.4	Prise en charge actuelle (75) (77).....	49
3.2.5	La propolis et l'aphtose buccale récidivante .....	50
3.3	L'HERPES ORO-LABIAL .....	52
3.3.1	Définition (75).....	52
3.3.2	Physiopathologie (75).....	52
3.3.3	Signes cliniques de l'infection à l'HSV1 (75) (76).....	52
3.3.4	Prise en charge (85) (86) .....	53
3.3.5	La propolis et l'herpès oro-labial .....	53
3.4	STOMATITE CANDIDOSIQUE : CAS DE LA STOMATITE SOUS PROTHETIQUE	55
3.4.1	Définitions (75) .....	55
3.4.2	Les facteurs favorisants (75) .....	55
3.4.3	Signes cliniques (75) (76).....	55
3.4.4	Prise en charge (75) (91) .....	56
3.4.5	Propolis et stomatite candidosique sous-prothétique.....	56
3.5	LE LICHEN PLAN BUCCAL.....	58
3.5.1	Définitions (75) .....	58
3.5.2	Facteurs favorisants (75) .....	58

3.5.3	Signes cliniques du lichen plan (75).....	58
3.5.4	Traitement du lichen plan buccal (75) (95) .....	58
3.5.5	Propolis et lichen plan buccal.....	58
3.6	Discussion générale sur l'ensemble des études .....	<b>60</b>

## **INTRODUCTION**

Nombreuses sont les personnes qui craignent les abeilles. Pourtant, elles fabriquent des produits aux vertus innombrables, que l'Homme, au fil des millénaires, a appris à utiliser au profit de sa santé, faisant de la ruche un véritable laboratoire pharmaceutique.

L'apithérapie, qui est l'usage thérapeutique des produits de la ruche (le miel, la propolis, la gelée royale et la cire), suscite depuis quelques années un intérêt croissant. En effet, les médecines « naturelles » sont de plus en plus plébiscitées par le grand public, qui souhaite se libérer de ce qu'il considère comme désagréments de certains traitements médicamenteux, aussi bien dans le domaine médical que dentaire.

Ce travail est axé sur la propolis, une matière résineuse naturelle produite par les abeilles, qui a acquis une grande popularité grâce à ses diverses propriétés biologiques. L'objectif est de présenter les propriétés de la propolis, et de déterminer ses effets biologiques contre les pathologies des muqueuses buccales, grâce à une étude de la littérature.

Dans une première partie, nous nous focaliserons sur la propolis : son origine, sa composition et ses propriétés biologiques. Puis dans un second temps, nous étudierons les effets de la propolis sur les pathologies des muqueuses gingivales : gingivite et parodontite. Enfin, dans une troisième partie, nous nous concentrerons sur les effets de la propolis sur les pathologies d'autres muqueuses buccales.

# **1 PARTIE 1 : GENERALITES SUR LA PROPOLIS**

## **1.1 DEFINITIONS**

Les produits de la ruche sont tous issus du travail d'une abeille nommée *Apis mellifera*. Il s'agit du miel, de la gelée royale, du pain d'abeilles, de la cire d'abeille et de la propolis. Ils sont indispensables au développement de la colonie.

### **1.1.1 MIEL**

Le miel est une substance élaborée par les abeilles à partir du nectar des fleurs ou du miellat, et stockée dans les rayons de la ruche. Il va servir au sein de la ruche de réserve de nourriture [1]. C'est le plus abondant des produits de la ruche.

Depuis des millénaires, il constitue chez l'homme un aliment et un édulcorant prisé, mais également un produit de beauté et un remède contre les blessures corporelles.

### **1.1.2 LA GELEE ROYALE**

La gelée royale est une substance, peu abondante, sécrétée par les abeilles ouvrières pour nourrir les larves aux premiers jours de vie et la reine.

Depuis des siècles, elle est très populaire au Moyen-Orient et, plus récemment, dans l'Est de l'Europe pour ses vertus thérapeutiques (action immunitaire, antimicrobienne, antiasthénique...). Elle est surtout utilisée comme complément alimentaire, voire comme médicament [2].

### **1.1.3 LE PAIN D'ABEILLE**

Le pain d'abeille est un mélange de pollen, de miel et de sécrétions. Il fait office de nourriture pour les larves ouvrières.

Ce produit de la ruche est assez rare et peu connu.

### **1.1.4 LA CIRE D'ABEILLE**

La cire d'abeille est une substance sécrétée par les abeilles ouvrières et utilisée pour construire les rayons des alvéoles de la ruche.

Chez l'homme, son utilisation est multiple. Par exemple, elle est utilisée en tant que cosmétiques, comme produits de cirage, comme produits d'entretien de maison...

### 1.1.5 LA PROPOLIS

La propolis est une matière, résineuse ou gommeuse, que les abeilles récoltent sur les plantes et utilisent ensuite au sein de la ruche [3]. Elle fait partie des « produits de la ruche ».



*Figure 1: Granulés de propolis isolés sur fond blanc*

### 1.1.6 L'apiculture

L'homme a développé l'apiculture afin d'avoir accès aux produits de la ruche. Cette pratique correspond à l'art d'élever et de soigner les abeilles en vue d'obtenir les produits de la ruche. Elle date de plus de 9 000 ans, le miel ayant été le premier produit récolté.

Au fur et à mesure des années, les connaissances sur ces produits se sont développées et des effets thérapeutiques ont été identifiés. C'est le début de l'apithérapie.

### 1.1.7 L'apithérapie

L'apithérapie (du latin *apis*, abeille, et du grec *therapeia*, soin) a été définie en 2007 par le docteur Albert BECKER, Président de l'association francophone d'Apithérapie (AFA), comme « le traitement préventif ou curatif des maladies humaines ou vétérinaires par les produits biologiques issus ou extraits du corps de l'abeille, sécrétés par elle ou récoltés et transformés par elle ».

Elle fait partie des médecines alternatives et complémentaires (MAC).

## 1.2 HISTOIRE

### 1.2.1 L'histoire de l'apithérapie

Les premières traces de l'apithérapie remontent à l'Antiquité, en Egypte Antique.

#### 1.2.1.1 **EN EGYPTE**

Le Papyrus Egyptien d'Ebers, daté de 3 600 avant J-C, est un des plus anciens textes médicaux connus. On y trouve une compilation de remèdes, dont certains à base de miel.

Le Papyrus de Smith, considéré comme un traité de chirurgie de guerre, datant également de l'Egypte Antique, comprend 48 usages traditionnels des produits de la ruche, dont l'utilisation du miel comme pansement.

#### 1.2.1.2 **EN GRECE**

En Grèce, Hippocrate (460-377 avant J-C) utilisait le miel pour traiter les plaies et les brûlures, ainsi que le venin d'abeille pour soigner les pathologies articulaires [4].

### 1.2.1.3 PERIODE CONTEMPORAINE

L'apithérapie a été oubliée pendant de nombreuses années, mais depuis quelques décennies elle bénéficie d'un regain d'attention en lien avec un intérêt croissant pour l'utilisation des produits naturels pour les pathologies du quotidien. Les publications scientifiques sur ce sujet se sont parallèlement multipliées [2].

### 1.2.2 L'histoire de la propolis

A l'instar du miel, la propolis est utilisée dès l'Antiquité. A l'ère de l'Egypte Antique, elle servait à l'embaumement des corps et comme remède aux plaies corporelles. Chez les Grecs et les Romains, elle était aussi utilisée pour guérir les plaies et pour diminuer la douleur [2].

Dans l'ancien Testament, le terme hébreu « *tzori* » correspond à la propolis. Elle était utilisée comme baume thérapeutique et comme composant de l'encens. De même, les Arabes et les Perses utilisaient aussi la propolis pour soigner leurs maladies et comme produits nettoyants [4].

Au Moyen-âge, la propolis n'est pas très populaire et son utilisation disparaît de la médecine traditionnelle.

Puis à la Renaissance, grâce à l'intérêt des humanistes pour les livres et la médecine ancienne, la propolis retrouve de l'intérêt. Ambroise Paré, chirurgien de guerre et médecin du roi de France, a mentionné la propolis dans un de ses ouvrages médicaux.

Les premières études scientifiques de la propolis datent du début du 19<sup>ème</sup> siècle. Nicolas Louis Vauquelin, un pharmacien et chimiste français, décrit la propolis dans un rapport fait à la Société d'Agriculture. Ce n'est qu'en 1927 qu'un scientifique allemand nommé Rosch montre l'origine végétale de la propolis [5].

Au XX<sup>ème</sup> siècle, son utilisation connaît un déclin dans les sociétés occidentales avec l'émergence des médicaments de synthèse [2]. Néanmoins, elle suscite un grand intérêt en Europe de l'Est et en Asie, particulièrement au Japon. Aujourd'hui elle est étudiée par beaucoup de chercheurs et son utilisation devient de plus en plus populaire [4].

## 1.3 LA PROPOLIS : DES ABEILLES AUX HOMMES

### 1.3.1 L'origine végétale de la propolis

Les abeilles élaborent la propolis à partir de résines ou de gommes végétales (sécrétées par les conifères ou par les bourgeons de feuilles de peupliers, chênes, pruniers...). Leur origine botanique diffère selon la localisation géographique de la ruche.

Cette origine botanique a un impact sur les propriétés de la propolis. En effet, plus l'origine est variée et plus le spectre d'activité biologique est vaste (par exemple, la propolis tropicale) [6].

Actuellement, la classification des différents types de propolis repose essentiellement sur leur origine géographique, et donc botanique.

### 1.3.2 La récolte par les abeilles

Tout d'abord, les abeilles ouvrières butineuses viennent découper avec leur mandibule les sécrétions végétales. Puis elles les transportent jusqu'à la ruche grâce à leurs pattes arrières [2]. Une fois arrivée à la ruche, l'exsudat n'est pas stocké. Il est utilisé directement par les abeilles ouvrières manutentionnaires et maçonnes. Le mélange exsudat, salive (contenant des enzymes particulières) et cire d'abeille, forme la propolis. Les abeilles vont venir appliquer la propolis au sein de la ruche [7].

### 1.3.3 Les rôles de la propolis dans la ruche

La propolis possède trois rôles cruciaux au sein de la ruche : elle assainit la ruche, elle joue un rôle de « ciment naturel » et permet de lutter contre les intrus.

#### 1.3.3.1 **Assainir la ruche**

La propolis a la particularité d'être un véritable désinfectant naturel. Les abeilles tapissent les parois internes de la ruche d'une fine pellicule de propolis, afin que les lieux soient constamment purifiés. Le but est de protéger la colonie et les réserves de nourriture, des micro-organismes pathogènes, susceptibles de transmettre des maladies.

Si des cadavres sont impossibles à évacuer à l'extérieur, les abeilles les embaument et les fixent, pour éviter leur dégradation et garantir l'asepsie [8].

Ensuite, l'entrée de la ruche peut être comparée à un « sas de décontamination » où chaque abeille doit se désinfecter avant de pénétrer davantage dans la ruche [7].

#### 1.3.3.2 **Rôle de « ciment naturel »**

Les abeilles comblent les fissures de la ruche avec de la propolis. La propolis assure ainsi l'étanchéité et une meilleure résistance de la ruche. Elle permet de maintenir la température interne de la ruche (35°Celsius). De même, l'entrée de la ruche est régulièrement remodelée (sa dimension et son orientation) pour l'adapter aux conditions climatiques [7] [8].

#### 1.3.3.3 **Lutte contre les intrus**

La propolis est utilisée pour réduire la taille de l'entrée de la ruche, empêchant ainsi les insectes étrangers de grande taille de pénétrer [9].

Le terme propolis, issu du grec ancien πρόπολις, *entrée d'une ville*, fait référence à ce rôle.

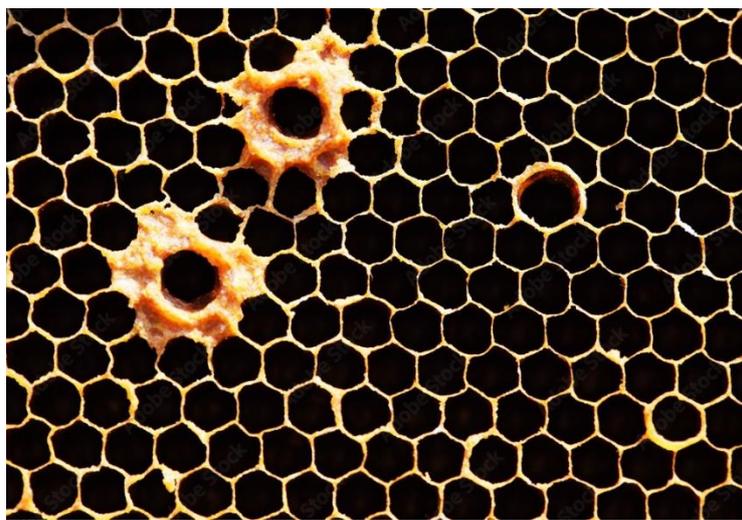


Figure 2 : Remodelage avec de la propolis de la structure en nid d'abeille

## 1.3.4 La Récolte et l'extraction de la propolis par l'Homme

### 1.3.4.1 **Récolte de la propolis brute**

On distingue la propolis brute (récoltée directement dans la ruche) de la propolis pure.

La propolis brute est composée de propolis, cire, copeaux de bois, pollen et cadavres d'abeilles. Elle est récoltée, par l'Homme, préférentiellement lorsque la température est basse, car la propolis est plus solide, friable et par conséquent se détache mieux.

Elle se réalise par raclage et grattage des cadres ou des parois de la ruche.

Il existe des grilles à propolis qui optimisent la production. Elles se positionnent au-dessus des cadres. Les interstices de la grille sont comblés par les abeilles avec de la propolis **[10]**.

### 1.3.4.2 **Extraction de la propolis pure**

La propolis n'est pas utilisée sous forme brute. Après la récolte, afin d'obtenir de la propolis pure, la propolis subit une extraction aqueuse ou alcoolique. Selon le solvant employé, le produit final possède des propriétés différentes.

L'extraction alcoolique permet de récupérer à la fois la partie soluble et la partie insoluble. Tandis que l'extraction aqueuse permet de récupérer uniquement la partie hydrosoluble **[10]**. Il a été prouvé que l'extraction alcoolique, à l'éthanol, est plus efficace en raison de libération et de la meilleure purification des flavonoïdes, qui sont les composants actifs principaux **[11]**.

## 1.4 PROPRIETES PHYSIQUES DE LA PROPOLIS

### 1.4.1 La couleur

La propolis n'a pas de couleur standard. Elle varie en fonction de la région et du type de plante. Elle est généralement jaune à brune, verdâtre, violacée et parfois noire, mais certaines se différencient par leur couleur rouge et verte **[12]**. C'est le cas des propolis tropicales qui possèdent des couleurs plus vives.

### 1.4.2 La consistance de la propolis

La consistance de la propolis dépend de la température environnante. Il existe des nuances en fonction des types de propolis.

- Température <15° Celsius : la propolis est dure et cassante.
- Température proche de 30° Celsius : la propolis devient molle.
- Température entre 30 et 60° Celsius : la propolis est collante et gluante.
- Température comprise entre 60 et 70° Celsius : point de fusion de la majorité des propolis (parfois, il peut dépasser 100° Celsius)**[12]**.

### 1.4.3 La solubilité

La propolis est davantage soluble dans l'alcool ou dans les solvants organiques que dans l'eau. Cela explique la technique d'extraction préférentielle de la propolis pure à l'éthanol.

## 1.5 COMPOSITION DE LA PROPOLIS

La propolis possède une structure et une composition très complexes, variables entre les différents types de propolis. Les recherches sur sa composition ont débuté au XX<sup>ème</sup> siècle et sont toujours en cours [5]. Plus de 300 constituants différents ont pu être répertoriés pour certaines propolis, notamment les équatoriales [12].

Sa composition dépend surtout de : [13]

- L'origine botanique
- L'origine géographique
- La race d'abeille
- La saison de collecte
- La technique d'extraction

Les nouvelles méthodes scientifiques ont mis en valeur les composants chimiques de la propolis. Parmi ces celles-ci, il y a les méthodes de purification et de séparation (avec la chromatographie liquide haute performance et la chromatographie sur couche mince) et les techniques d'identification (avec la spectroscopie de masse et la résonance magnétique nucléaire)[8]. Malgré ces méthodes, la composition de la propolis reste encore inconnue et nécessite des recherches encore plus approfondies [5].

Il convient de distinguer la propolis brute de la propolis pure, dont la composition diffère.

### 1.5.1 Composition de la propolis brute

Elle est composée en général : [8]

- 55% de résines végétales
- 30% de cires et d'acides gras
- 7% d'huiles essentielles
- 3% de pollen
- 5% autre

Le pourcentage de ces éléments varie en fonction des éléments cités précédemment [12].

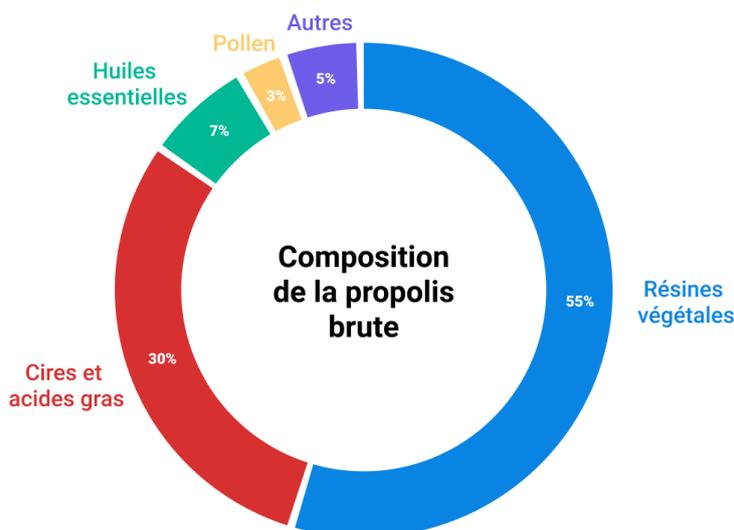


Figure 3 : Composition de la propolis brute, selon l'étude d'Ahangari et al., 2018 [8]

### 1.5.1.1 Résines végétales

La résine correspond à la sève des arbres, modifiée par les abeilles, lors de son transport et de son utilisation dans la ruche [8]. Elle est constituée de :

- flavonoïdes : il s'agit de la portion principale de la résine pour la majorité des propolis [11].
- acides phénoliques et ester [14].

Ces deux composants appartiennent à la catégorie des polyphénols.

### 1.5.1.2 Cires et acides gras

La cire est produite par les abeilles. Il s'agit d'un matériau jaunâtre qui contient des esters, des acides et des alcools riches en matière grasse, et parfois des hydrocarbures libres [8].

### 1.5.1.3 Huiles essentielles

Il s'agit de composés volatils. On peut les classer en deux catégories :

- les hydrocarbures (monoterpène, sesquiterpène, les aromatiques)
- les oxygénés (phénol, alcool, sesquiterpènes alcooliques, cétones, lactones, les aromatiques oxygénés...)

Les terpènes sont responsables de l'odeur résineuse caractéristique de la propolis [8].

### 1.5.1.4 Pollen

Le pollen contient plus de 96 nutriments différents. Il est constitué en grande partie d'acides aminés essentiels, ainsi que de vitamines, sels minéraux et hormones. 45 % de ses acides aminés sont l'arginine et la proline [14] [8].

### 1.5.1.5 Autres

Les autres composés chimiques rapportés sont : [8] [14] [12]

- les acides aminés,
- les minéraux : on trouve 14 traces de minéraux différents, dont la silice et le zinc les plus importants,
- les sucres,
- des vitamines : B1, B2, B6, C et E,
- les cétones, lactones, quinones,
- les stéroïdes.

## 1.5.2 Composition de la propolis pure

On considère, dans cette partie, que la propolis brute a subi une extraction alcoolique, à l'éthanol, afin d'obtenir de la propolis pure. Cette étape permet de supprimer tous les polluants tels que le pollen, les minéraux...

Une étude expérimentale de **Velikova et al.** (2000) a utilisé la technique de chromatographie en phase gazeuse pour étudier la composition de la propolis de différents pays de la région méditerranéenne. Les résultats montrent que la plupart des composants, situés dans le tableau ci-dessous, ont été retrouvés dans les différentes propolis, mais en quantité variable [15].

Ci-dessous un tableau récapitulant les composants principaux que l'on peut trouver dans les différents types de propolis selon la littérature [15] [7] [12] [16].

COMPOSITION CHIMIQUE	
<b>Flavonoïdes</b>	Chryisine Galangine Kaempférol Pinostrobin Pinocembrine Pinobanksin
<b>Acides aromatiques</b>	Acide benzoïque Acide ferrulique Acide isoferrulique Acide caféique
<b>Acide gras</b>	Acide hexadécanoïque Acide oléique
<b>Ester</b>	Isopent-3-enyl caffeate 3,3-diméthylallyl caffeate Phenethyl caffeate
<b>Composés terpénoïdes</b>	Diterpène Triterpène
<b>Sucre</b>	Fructose, glucose,
<b>Autres</b>	Vaniline Glycérol Acide malique

*Figure 4 : Composition chimique de la propolis pure, selon l'étude de Velikova et al. [15]*

### 1.5.3 Composants avec une activité biologique

La propolis, ainsi que les autres produits de la ruche, sont réputés pour leurs vertus thérapeutiques (effet anti-oxydant, effet anti-microbien...). Ces vertus seront expliquées par la suite.

Il est estimé qu'environ 5% des substances de la propolis ont une activité biologique. Parmi les composants bioactifs figurent : **[13]** **[17]**

- les flavonoïdes,
- les acides phénoliques et leurs esters,
- les terpénoïdes,
- les vitamines,
- les acides aminés.

Tous ces éléments vont agir en synergie pour procurer les effets biologiques de la propolis, selon les travaux de **Kujungiev et al.**, qui ont travaillé sur des extraits de propolis avec des compositions différentes **[18]**.

### 1.5.3.1 FLAVONOÏDES [8] [13]

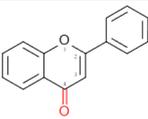
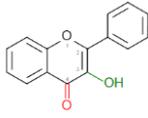
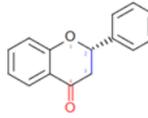
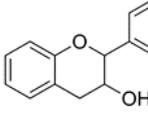
Les flavonoïdes forment une famille qui regroupe une très large gamme de composés naturels polyphénoliques. Ils ont une origine végétale. Ils sont produits lors de la photosynthèse, comme métabolites secondaires, et servent à protéger la plante contre les rayons nocifs du soleil.

Au niveau biologique, ils sont impliqués dans la plupart des effets biologiques de la propolis (antimicrobien anti-inflammatoire, anti-cancéreux, ...).

Au niveau quantitatif, ils constituent généralement la portion majoritaire de la propolis. Cet aspect favorise leur action biologique, et fait qu'ils sont considérés comme un critère clef pour évaluer la propolis.

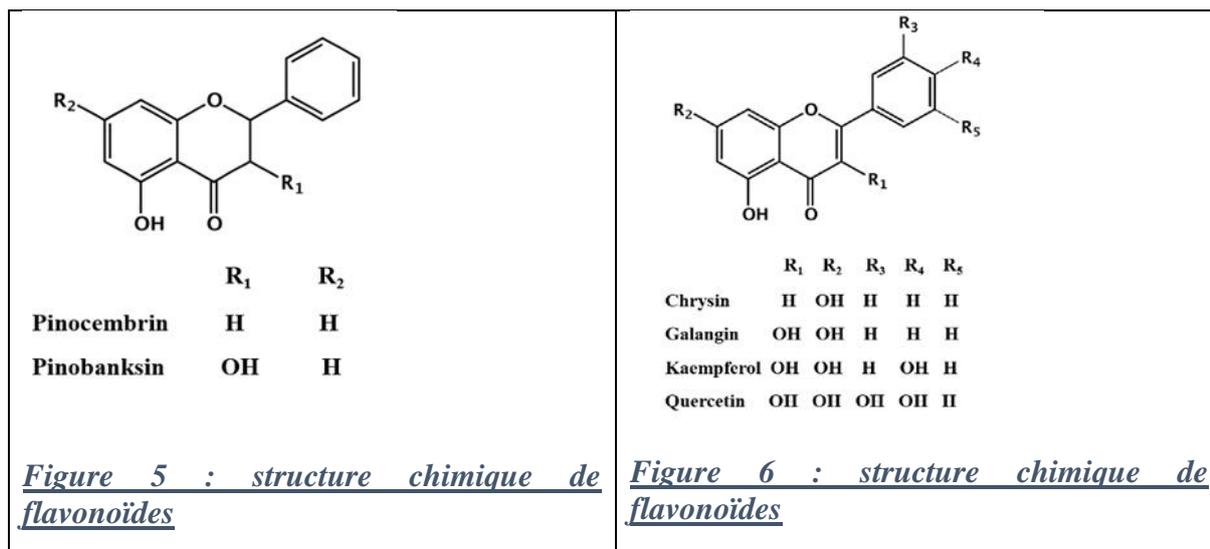
Au niveau structural, ils sont caractérisés par une structure polyphénolique, c'est-à-dire qu'ils comprennent plusieurs cycles benzéniques portant une ou plusieurs fonctions hydroxydes. La famille des flavonoïdes contient plusieurs sous-familles (pas toutes présentes chez la propolis), qui ont toutes une structure semblable à celle de la molécule de flavone (tableau 1). Ils se trouvent le plus souvent sous forme de glycosides (molécules issues de la condensation d'une substance glucidique à une substance non glucidique, appelée aglycone), où ils jouent le rôle d'aglycone [13].

**Volpi et al.** ont montré que 12 flavonoïdes différents peuvent être retrouvés dans les extraits de propolis : la pinocembrine, la pinobanskine, la chrysin, la rutine, la catéchine, la naringinine, la galangine, le kaempférol, la quercétine, la myricétine, la lutéoline et l'acacétine [19]. Le tableau ci-dessous montre le classement des flavonoïdes présents dans la propolis et leurs variations structurales.

Famille : Flavonoïdes		
Sous-groupe	Squelette	Composés chimiques
FLAVONE		Lutéoline Chrysin Acacétine
FLAVONOL		Kaempférol Quercétine Myricétine Rutine Galangine
FLAVANONE		Naringinine Pinocembrine Pinobanskine
FLAVANOL		Catéchine

**Tableau 1 : Classification des flavonoïdes présents dans les différents types de propolis**

Puis, ci-dessous, un exemple des structures chimiques des flavonoïdes principaux trouvés dans la propolis.



### 1.5.3.2 ACIDES PHENOLIQUES ET LEURS ESTERS

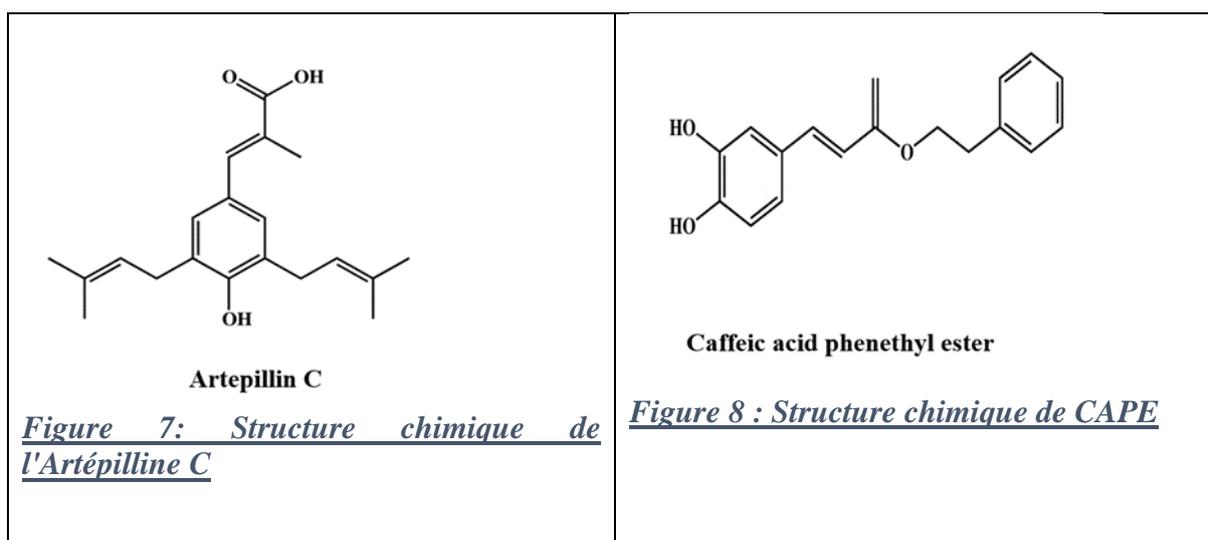
Selon les auteurs, les acides phénoliques auraient également des activités biologiques (activité antimicrobienne, anti-inflammatoire, antioxydante...), dues principalement à deux composés : l'artépilline C et l'ester phénéthylique de l'acide caféique (CAPE) [13].

Au niveau structural, ils comprennent des groupements phénoliques et carboxyliques.

L'artépilline C (acide 3,5-diprényl-4-hydroxycinnamique) est un dérivé prénylé de l'acide p-coumarique. C'est l'un des principaux composés phénoliques trouvés dans la propolis verte du Brésil [20].

Tandis que Le CAPE est un ester de l'acide caféique et de l'alcool phénéthylique.

D'autres acides phénoliques se trouvent également dans la propolis comme l'acide férulique, l'acide cinnamique... [6]



### 1.5.3.3 TERPENOÏDES [13] [8] [2]

Les terpénoïdes constituent la fraction volatile de la propolis (avec des aldéhydes, cétones, alcools...) [21].

Au niveau biologique, ils semblent avoir une activité antioxydante, antimicrobienne... [13]

Au niveau quantitatif, les terpènes ne sont en général pas la portion principale des propolis. Cependant, pour la propolis méditerranéenne, les diterpènes sont les composés majoritaires [21].

Au niveau structural, ce sont des dérivés d'isoprène à cinq atomes assemblés et modifiés de plusieurs façons.

Dans la propolis se trouvent les triterpènes nommés amyrynes alpha et beta, un couple d'isomères de formule brute C<sub>30</sub> H<sub>50</sub> O.

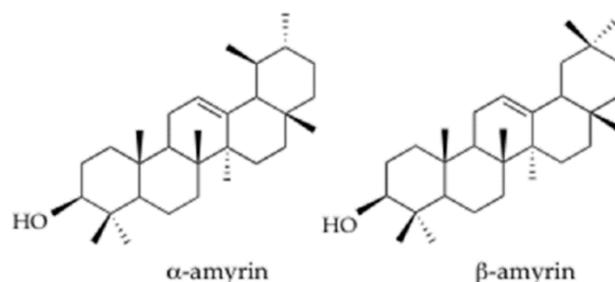


Figure 9: Structure chimiques des amyrynes alpha et beta

### 1.5.3.4 VITAMINE ET ACIDES AMINES

Des chercheurs montrent que les vitamines et les acides aminés, présents dans la propolis, ont une activité biologique. Mais elle est moindre que celle des autres composants, car ils sont présents en faible quantité [22].

### 1.5.4 Une composition variable

Comme évoqué précédemment, les propolis ont des compositions très variables, en fonction notamment de leur origine botanique et donc géographique. Sous les climats tropicaux, l'origine botanique est plus diversifiée, engendrant une variabilité de la composition chimique et ainsi un spectre d'action pharmacologique plus vaste [2]. Par exemple, au Brésil, les chimistes ont classé la propolis brésilienne en 13 groupes avec des compositions différentes [2].

Les articles scientifiques essaient de décrire avec précision le type de propolis étudié, dans le but utopique d'une standardisation des propolis [16]. Une standardisation est *a priori* envisageable en regroupant les propolis en type selon leur origine végétale et leur profil chimique. Actuellement, leur classification est plutôt basée sur leur provenance et leur coloration [16].

## 1.6 LES TYPES DE PROPOLIS LES PLUS REPANDUS

La classification est basée sur l'origine géographique des propolis, sur leur origine botanique, et sur leurs constituants actifs principaux. Elle comprend les sept types de propolis les plus courants et les plus étudiés (d'autres types de propolis existent) [21].

Il y a : [7] [21] [15]

- La propolis de peuplier, ou européenne : c'est la propolis la plus commercialisée en Europe. Elle se caractérise par une quantité importante de flavonoïdes, à l'instar de la propolis de bouleau.
- La propolis méditerranéenne : elle est riche en terpènes et en composants volatiles aromatiques.
- La propolis verte du Brésil : sa coloration est due à la chlorophylle des bourgeons utilisée par les abeilles. Elle possède la particularité d'être pauvre en flavonoïdes, mais riche en terpènes et artépilline C. Elle possède, malgré cette composition différente, des effets biologiques.
- La propolis rouge du Brésil : elle est riche en flavonoïdes. Elle est considérée par certains auteurs comme la propolis ayant le plus de propriétés thérapeutiques.
- La propolis du pacifique
- La propolis « Clusia »

Type de propolis	Origine géographique	Origines botanique	Principales substances actives
<b>Propolis de peuplier ou propolis européenne</b>	Europe, Amérique du Nord, Régions non tropicales d'Asie, Nouvelle-Zélande	<i>Populus spp.</i> (de section <i>Aigeiros</i> )	Flavones Flavonones Acides cinnamiques et ses esters
<b>Propolis de bouleau</b>	Russie	<i>Betula verrucosa</i>	Flavones Flavonols
<b>Propolis verte</b>	Brésil	<i>Baccharis spp.</i> (Principalement <i>B. dracunculifolia</i> )	Acide coumarique Acide diterpénoïde Artépilline C
<b>Propolis rouge</b>	Brésil Mexique Cuba	<i>Dalbergia spp.</i>	Isoflavonoïdes Néoflavonoïdes
<b>« Clusia » propolis</b>	Cuba Venezuela	<i>Clusia spp.</i>	Benzophénones prénylés
<b>« Pacific » propolis</b>	Okinawa Taiwan Indonésie	<i>Macaranga tanarius</i>	C-prenyl-flavonones
<b>Propolis méditerranéenne</b>	Sicile Grèce Malte	<i>Cupressaceae</i>	Diterpènes

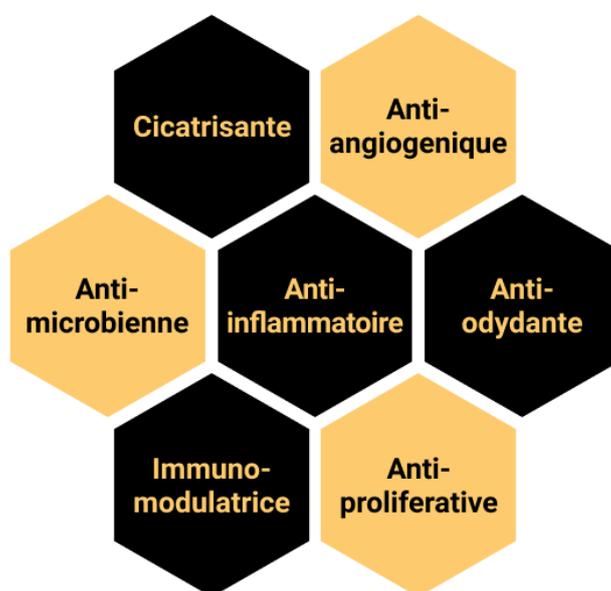
Tableau 2 : Les principaux types de propolis et leurs caractéristiques

## 1.7 LES EFFETS BIOLOGIQUES DE LA PROPOLIS

Les propriétés biologiques de la propolis sont avant tout liées à sa concentration en composants bioactifs. Selon **Françoise Sauvager**, docteur en Pharmacie, tous les types de propolis présentent les mêmes propriétés thérapeutiques, mais les expriment à des degrés différents, dus à leur composition variable. Nous retrouvons cette conclusion dans plusieurs travaux scientifiques [18].

Il s'agit des propriétés : antimicrobiennes (antibactérienne + antivirale + antifongique + antiparasitaire), anti-inflammatoires, immunomodulatrices, antioxydantes, anti-angiogéniques, antiprolifératives ou antitumorales, cicatrisantes et anesthésiques locales [12].

Nous nous sommes basés sur les revues scientifiques de **Cardinault et al.** [7] et **Anjum et al.** [12] pour décrire les effets biologiques de la propolis dans cette partie.



*Figure 10: Activités biologiques de la propolis*

### 1.7.1 Action antimicrobienne

En 1960, **Derevici et al.** ont montré que la propolis était responsable de la faible incidence des bactéries dans la ruche. Par la suite, les travaux à ce sujet se sont multipliés, faisant de cet effet, l'effet biologique le plus étudié [7] [5].

Comme vu précédemment, l'activité antimicrobienne varie entre chaque propolis, à cause de leur composition variable : par exemple, au Brésil, la propolis verte et la propolis rouge ont un spectre d'action antimicrobien plus large que celui de la propolis jaune [2].

D'après la revue de **Almuhayawi et al.** [23], sur l'activité antibactérienne de la propolis, la propolis du Moyen-Orient semble être la plus efficace contre les bactéries.

### 1.7.1.1 L'effet antibactérien

#### 1.7.1.1.1 Composants antibactériens

Les composants bioactifs sont différents selon le type de propolis. Pour la propolis européenne, l'activité antibactérienne est surtout due aux flavonoïdes et aux composés aromatiques (acide caféique et ses dérivés) [23]. Tandis que pour les propolis tropicales, elle dépend principalement des acides phénoliques et des composés prénylés [24].

Actuellement, l'évaluation de l'activité antibactérienne de la propolis est basée sur la détermination de la teneur totale en composés phénoliques et flavonoïdes. Cependant, elle ne reflète pas toujours l'activité antibactérienne, comme le montre **Bridi et al.** dans une étude *in vitro*.

#### 1.7.1.1.2 Mode de fonctionnement

Nous nous sommes basés sur les revues de **Cardinault et al.**, **Anjum et al.** et de **Almuhayawi et al.**, pour décrire le mode d'action antibactérien de la propolis.

L'activité antibactérienne agit à deux niveaux. D'une part, elle agit directement sur les bactéries et, d'autre part, elle stimule le système immunitaire afin d'activer les défenses naturelles de l'organisme.

Les constituants antibactériens vont agir sur plusieurs fronts : [6] [12] [23]

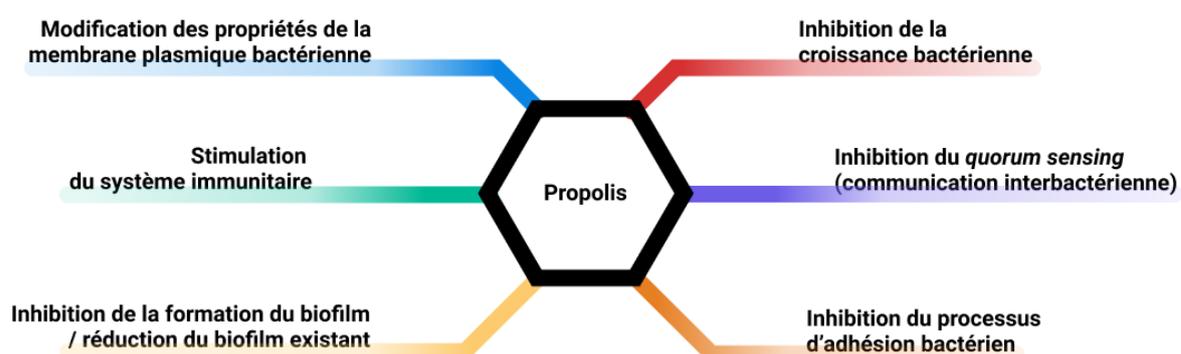


Figure 11 : Les mécanismes antibactériens de la propolis

Les composants antibactériens modifient les propriétés de la membrane bactérienne (hydrophobie, réduction de la charge superficielle négative). Cela entraîne une augmentation de la perméabilité cellulaire avec la fuite du contenu cytoplasmique, engendrant un déséquilibre ionique avec un mauvais fonctionnement des pompes ATPases. Ainsi, moins d'ATP est produit ce qui provoque une diminution de la mobilité et la mort de la bactérie [23].

De plus, ils inhibent les protéines responsables de l'adhésion et de la reconnaissance de l'hôte, ce qui stoppe le processus d'adhésion bactérien. Ils inhibent également la croissance bactérienne en bloquant sa division cellulaire et en désorganisant son cytoplasme [6].

### 1.7.1.1.3 Les bactéries cibles

Les composants antibactériens ont des cibles bactériennes préférentielles différentes. Par exemple, la pinocembrine, appartenant aux flavonoïdes, agit surtout sur les *Streptococcus spp.*, contrairement à d'autres sous-groupes de cette famille [6].

Ainsi, la propolis, grâce à sa composition variable, a une activité bactéricide à large spectre sur les bactéries Gram+ et Gram-, aérobies et anaérobies, avec une plus grande efficacité sur les Gram+[7] [12].

Des études *in vitro* montrent que la propolis a également une activité antibactérienne contre les souches résistantes ou multirésistantes aux antibiotiques, ainsi qu'une efficacité augmentée si la propolis est utilisée en association avec des antibiotiques [7] [23].

D'après les revues, les différentes propolis auraient un effet bactérien potentiel contre de nombreuses bactéries différentes, ; notamment sur les souches impliquées dans les troubles de la sphère otorhino pharyngée gastro-intestinale, génitale ou buccale, c'est-à-dire : les streptocoques (*sanguini* et *mutans*), les staphylocoques (*aureus* et *mutans*), des bacilles (*cereus* et *subtilis*), des proteus (*vulgaris* et *mirabilis*), des pseudomona, des listeria, des salmonellas, des clostridium et des pyogènes (*Escherichia coli* et *faecalis*, *Helicobacter pylori*...).

### 1.7.1.2 **L'effet antiviral**

#### 1.7.1.2.1 Composants bioactifs et mode de fonctionnement

Les composants avec un effet antiviral sont : [7] [25]

- Les flavonoïdes (surtout chryisine, galangine, kaempférol)
- L'acide caféique et ses esters

Ils ont des modes d'actions différents : par exemple, certains vont empêcher l'entrée du virus dans la cellule, d'autres vont interagir au moment de la réplication virale, ou encore détruire l'enveloppe externe du virus, ...

C'est le cas pour le virus de la grippe :

- Au niveau cellulaire, une étude a testé *in vitro* l'efficacité des flavonoïdes sur la neuraminidase de ce virus. Il a été démontré que des flavonoïdes ont un pouvoir inhibiteur sur celle-ci [26].
- Au niveau biologique, une étude *in vivo* a été réalisée sur des souris. Des souris ont été contaminées par le virus *Influenzae*, puis on leur a injecté de la propolis du Brésil, pendant 7 jours, en quantité variable. D'après les résultats, la propolis a permis une réduction des symptômes de la grippe. Il en a été conclu que la propolis verte du Brésil a une action contre ce virus [27].

Concernant l'herpesvirus, l'activité antivirale de la propolis est surtout due à 2 flavonoïdes (la galangine et la chryisine), qui agissent en inhibant la synthèse d'ADN viral de *herpes simplex* de type I [25].

#### 1.7.1.2.2 Les virus cibles

La propolis serait efficace contre de nombreux virus, notamment : Myxovirus, Poliovirus, Coronavirus, Rotavirus, Adénovirus, Herpesvirus, etc. [7]

#### 1.7.1.3 **L'effet antifongique**

##### 1.7.1.3.1 Composés bioactifs et mode de fonctionnement

L'activité antifongique est principalement due aux flavonoïdes, dont notamment la pinocembrine [25]. Les flavonoïdes viennent perturber la paroi de la membrane cellulaire des levures, inhiber leur croissance...[12]

##### 1.7.1.3.2 Cibles de l'activité antifongique de la propolis

La propolis exerce une activité fongicide contre les levures du genre *Candida*, *Aspergillus*, *Mycrosporum*, etc.[7].

La plupart des études traitent des levures *Candida*, et ont démontré l'effet antifongique de la propolis contre : *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. glabrata*, *C. crozei*, *C. tropicalis*, et *C. parapsilosis*.

Selon la revue de **Pobiega et al.**, la propolis rouge du Brésil est plus efficace que la propolis de peuplier contre les levures *Candida* [25].

#### 1.7.1.4 **L'effet antiparasite**

Peu d'études ont été réalisées sur l'action antiparasite de la propolis.

Elles ont montré que la propolis était efficace contre les trichomonas, les trypanosoma, les leishmanias [7], ainsi que contre les toxoplasmas [12].

### 1.7.2 Action anti-inflammatoire et immunomodulatrice

L'action anti-inflammatoire de la propolis a été démontrée à maintes reprises. Par exemple, une étude *in vivo* de **Machado et al.**(2012) chez les souris atteintes d'inflammation pulmonaire aiguë, montre les effets anti-inflammatoires et aussi immunomodulateurs de la propolis administrée par voie orale [28].

#### 1.7.2.1 **La réaction inflammatoire**

Pour comprendre comment agit la propolis, il est nécessaire de visualiser le déroulement de la réaction inflammatoire. Il s'agit d'un processus dynamique constitué de 4 phases : la phase vasculaire, la phase cellulaire, la détersion et la phase de réparation et de cicatrisation.

La phase vasculaire se caractérise par une augmentation du flux sanguin, de la perméabilité des parois vasculaires et par la libération locale de médiateurs de l'inflammation (histamines, prostaglandines, cytokines pro-inflammatoires, ...).

L'acide arachidonique, présent dans les membranes cellulaires, joue un rôle majeur dans la production de médiateurs inflammatoires. En fonction du type cellulaire stimulé, il emprunte différentes voies métaboliques et produit des médiateurs de l'inflammation :

- Voie de la cycloxygénase (COX) : Elle permet la production des prostaglandines et des thromboxanes.
- Voie de la lipo-oxygénase : elle permet la production des leucotriènes.

### 1.7.2.2 Composants bioactifs et mécanismes d'action de la propolis

Les constituants responsables de l'action anti-inflammatoire sont les flavonoïdes, les CAPE et les terpénoïdes [29].

Ils vont agir de plusieurs façons pour lutter contre l'inflammation, d'après les revues [7] [9] :

- Inhibition de l'activation de certains médiateurs inflammatoires (par exemple : interleukine-6, oxyde nitrique NO).
- Stimulation de la libération de molécules anti-inflammatoires (notamment les interleukines IL4 et IL10).
- Inhibition de certaines enzymes impliquées dans la voie métabolique de l'inflammation (cyclo-oxygénase, lipo-oxygénase, myéloperoxidase, NADPH-oxydase, ornithine décarboxylase).
- Suppression du facteur nucléaire NF-kB, régulateur de l'expression de COX2 (cyclo-oxygénase). Il joue un rôle dans de nombreuses maladies inflammatoires, y compris les maladies liées à un syndrome métaboliques (ex : maladie cardiovasculaire, diabète, cancer).
- Diminution du chimiotactisme des neutrophiles et des monocytes.

Les chercheurs ont montré un effet immunomodulateur de la propolis, *in vivo* et *in vitro*, sur l'ensemble des cellules immunitaires de l'immunité innée et adaptative via ses molécules CAPE, l'acide cinnamique et l'artépilline C [7].

Comment la propolis agit-elle sur les cellules tumorales via son action immunomodulatrice ? Elle va : [30] [7]

- Stimuler le pouvoir de présentation des macrophages ;
- Stimuler le pouvoir lytique des macrophages et des cellules *natural killer* ;
- Stimuler la production d'anticorps par les plasmocytes ;
- Renforcer la coopération entre les lymphocytes CD4 et CD8.

### 1.7.3 Action anti-oxydante

#### 1.7.3.1 Le stress oxydatif

De nombreux auteurs, dont **Mok-Ryeon Ahn et al.** (2009) [31], ont montré que la propolis est une source d'antioxydants, capables de lutter contre le stress oxydatif. Le stress oxydatif correspond à une situation où la cellule ne contrôle plus la présence excessive de radicaux libres, pouvant endommager les cellules et l'ADN. Il est responsable de la pathogenèse de nombreuses maladies (par exemple les cancers, les maladies neurodégénératives, ...).

### 1.7.3.2 Les composés anti-oxydants et mécanisme d'action

Les composés anti-oxydants au sein de la propolis sont divisés en deux catégories :

- Les composés phénoliques, dont font partie les flavonoïdes et les acides phénoliques. D'après **Mok-Ryeon Ahn et al.** (2009), le CAPE est le composé avec le meilleur pouvoir anti-oxydant.
- Les composés non phénoliques, comprenant les terpénoïdes. Par exemple, les amyrynes, qui sont des triterpénoïdes, ont une action antioxydante [7].

Ces composés piègent les radicaux libres grâce à leur structure, par exemple les composés phénoliques en leur donnant des ions hydrogènes [12].

Les composés anti-oxydants ne sont pas les mêmes pour toutes les propolis. Par exemple, c'est l'artépilline C qui procure l'activité antioxydante de la propolis verte. Tandis que pour la propolis de peuplier, il s'agit des flavonoïdes [13].

### 1.7.4 Action anti-angiogénique

L'angiogenèse est la formation de nouveaux vaisseaux à partir de vaisseaux préexistants. Ce processus intervient dans la formation de tumeurs malignes [32]. Stopper ce processus possède un intérêt pour la thérapeutique anticancéreuse.

La propolis, dans les études *in vivo* et *in vitro*, est capable de réduire l'angiogenèse [7].

les principaux composants responsables de cette action sont le CAPE, quelques flavonoïdes (notamment la quercétine à l'inverse de la pinocembrine) et l'artépilline C [31].

Ces composants modulent l'expression de certains facteurs (VEGF, TNF, TGF qui sont des activateurs endogènes de l'angiogenèse) limitant ainsi la néovascularisation, mais aussi la prolifération et la migration cellulaire [7].

### 1.7.5 Action anti-proliférative

De nombreux chercheurs s'intéressent aux effets anticancéreux de la propolis. Actuellement, des recherches sont en cours pour utiliser la propolis comme adjuvant complémentaire au traitement conventionnel des cancers. Une revue rédigée par **Sema Patel** en 2015 présente les avancées récentes à ce sujet [33].

Ces effets sont en partie dus à l'activité antioxydante, anti-angiogénique, immunomodulatrice et antiproliférative (ou antitumorale) de la propolis. [12].

Selon les études, la propolis aurait un effet antiprolifératif vis-à-vis de beaucoup de lignées tumorales (sang, peau, colon, sein, prostate, poumon, foie, cerveau, rein, œsophage, estomac)[7] [12].

#### 1.7.5.1 Composants de la propolis avec un effet antiprolifératif

Les molécules impliquées dans l'activité antiproliférative sont les flavonoïdes, CAPE et l'artépilline C [8] [12].

### 1.7.5.2 Mécanismes de l'effet antiprolifératif

L'effet antiprolifératif de la propolis peut être dû à plusieurs mécanismes, comme indiqué dans la revue de **Cardinault et al.** [7] :

- L'inhibition de la voie de signalisation PAK1

70% des cancers dépendent de la voie de signalisation PAK1 (*p21 activated kinase*) pour leur croissance. La propolis inhibe cette voie, en modulant l'expression et/ou l'activité de facteurs impliqués dans cette voie de signalisation.

- La Restauration du signal d'apoptose

Les différents composants de la propolis induisent l'apoptose, soit par voie intrinsèque (avec la libération du cytochrome C), soit par voie extrinsèque (avec l'induction de ligand TRAIL, de protéines pro-apoptotiques, des caspases, des protéines p21 et p53, et l'inhibition des protéines anti-apoptotiques (Bcl-2, Bc-xl).

- L'arrêt du cycle cellulaire

Pour certaines lignées, l'effet antiprolifératif peut résulter d'un arrêt du cycle cellulaire par inhibition des cyclines ou blocage des récepteurs hormonaux. Une étude *in vitro*, sur les cellules d'un hépatocarcinome, de **Chung TW, Moon SK, Chang YC, et al.** (2004) [34] a montré que CAPE peut inhiber la prolifération de lignées cellulaires par une inhibition de l'activité des métalloprotéinases, qui sont responsables de la dégradation des membranes.

### 1.7.6 Action cicatrisante

D'après la revue de **Anjum et al.** [12], la propolis agit sur la cicatrisation et la régénération des lésions. Des chercheurs slovaques ont montré que l'application d'une solution alcoolique de propolis ainsi que de framykoïne (un antibiotique) accélère le processus de régénération tissulaire [5].

#### 1.7.6.1 Composés bioactifs et mode de fonctionnement

Les flavonoïdes sont les principaux composants de la propolis agissant sur la cicatrisation, ainsi que les vitamines (C, A et B) et les acides aminés (surtout l'arginine).

L'activité cicatrisante de la propolis est en corrélation avec les propriétés antimicrobiennes, anti-inflammatoires, antioxydantes et immunomodulatrices de la propolis.

La cicatrisation est un processus complexe constitué de 4 phases qui se chevauchent : l'hémostase, la phase inflammatoire, la phase de réparation et le remodelage. La propolis va agir sur ces étapes et entraîner : [12] [35]

- Une réduction de l'impact des radicaux libres, grâce à une réduction de la quantité de radicaux dans les lésions inflammatoires
- Stimulation de la synthèse de collagène
- Stimulation de l'action des fibronectines et protéines participant à la cicatrisation
- Accélération des réactions enzymatiques, du métabolisme des cellules, de la circulation sanguine

### 1.7.6.2 Résultats des études

Les résultats des études sur le potentiel cicatrisant de la propolis chez l'Homme sont prometteurs aussi bien chez l'animal que chez l'Homme.

Ainsi, une étude de **O Magro Filho**, réalisée sur des rats, montre l'effet de l'application topique de propolis sur les plaies cutanées et sur les alvéoles dentaires. Il a été conclu que la propolis accélère la cicatrisation épithéliale, mais qu'elle n'a pas d'effet sur la cicatrisation alvéolaire [36].

Puis un essai clinique a comparé l'effet cicatrisant de 2 crèmes : une à base de propolis du Brésil et l'autre à base de sulfadiazine argentique (un antibiotique). Il a été montré que la crème à base de propolis est plus efficace pour réduire l'inflammation et accélérer la cicatrisation [4].

Il a également été prouvé que la propolis a un effet bénéfique sur les maladies de la peau non directement liées à des plaies, comme l'acné, le psoriasis et les lésions dues à l'herpesvirus [4].

### 1.7.7 Action anesthésique locale

La propolis aurait une activité anesthésiante locale, qui se traduit par des sensations d'engourdissement, de picotement et d'insensibilisation de la muqueuse buccale [2].

#### 1.7.7.1 Les composants de la propolis avec une activité anesthésiante

Les composants responsables de l'effet anesthésiant seraient les flavonoïdes (notamment la pinocembrine et la pinostrobine) et la CAPE.

Effectivement, une étude préclinique de **Paintz et Metzner** en 1979, ciblée sur la cornée de rats et de souris, a comparé l'effet anesthésiant d'un extrait éthanolique de propolis avec des constituants isolés de la propolis. Elle révèle que l'extrait éthanolique de propolis, la pinocembrine, la pinostrobine et la CAPE ont un pouvoir anesthésiant, et que les 3 constituants isolés ont un pouvoir anesthésiant presque trois fois plus puissant que celui de l'extrait de propolis [37].

#### 1.7.7.2 Comparaison avec les molécules anesthésiantes utilisées actuellement

Des scientifiques ont comparé l'activité anesthésiante de la propolis avec les molécules utilisées dans le domaine médical.

C'est le cas de l'étude préclinique ci-dessus. Elle montre que, appliqués en sous-cutané, la pinocembrine et la CAPE ont un pouvoir anesthésiant semblable à celui de la lidocaïne [37].

De même, d'autres chercheurs des années 70, cités dans la revue de **Kuropatnicki et al.**[5], ont réalisé des tests sur des cornées de lapins. Ils montrent que la propolis a une activité anesthésiante 52 fois supérieure à la procaïne et 3 fois plus puissante que la codéine, avec moins d'effets indésirables. En effet, la codéine est toxique lorsqu'elle est appliquée en local.

Certains pays utilisent la propolis comme anesthésique locale au cabinet dentaire. C'est le cas de la Pologne où des emplâtres dentaires à la propolis sont commercialisés, afin de calmer les douleurs à la suite d'une intervention chirurgicale [2].

## 1.8 UTILISATION CLINIQUE DE LA PROPOLIS

### 1.8.1 Indications de la propolis

Grâce à ses nombreuses propriétés biologiques, la propolis peut potentiellement être utilisée dans de nombreux domaines médicaux, seule ou en association avec d'autres traitements, sous contrôle médical [2] [9].

<b>ODONTOSTOMATOLOGIE</b>	<b>AUTRES DOMAINES</b>
-Prévention et traitement de la pathologie carieuse -Traitement de l'halitose -Traitement des stomatites -Prévention et traitement des gingivites et parodontites -Traitement de l'hypersensibilité dentinaire -Endodontie : solution d'irrigation canalaire -Stockage des dents expulsées	-Renforcer les défenses immunitaires chez le sujet sain -Traitement de la fatigue passagère -ORL : traitement des infections mineures (rhinite, pharyngite, rhinite, otite, sinusite) -Dermatologie : traitement des plaies cutanées, des brûlures -Gastro-entérologie : traitement des gastrites, colopathies -Gynécologie : traitement des mycoses vaginales, herpès vaginal -Ophtalmologie

*Tableau 3 : Indications de la propolis*

### 1.8.2 Effets indésirables de la propolis

Dans la plupart des pays occidentaux, la propolis appartient à la catégorie des compléments alimentaires, sauf en Suisse et en Allemagne, où elle est considérée comme un médicament. De ce fait, ce produit naturel est souvent perçu comme inoffensif par les utilisateurs. Or, plusieurs effets indésirables, principalement allergiques ou dus à une consommation excessive, ont été recensés [38].

D'après la revue de **Braakuis et al.** [38], les effets indésirables les plus couramment retrouvés sont des réactions allergiques à la suite de l'utilisation topique de propolis : gonflement, urticaire, et dermatite. Quelques rares effets indésirables graves ont été rapportés tels que : des œdèmes laryngés, un choc anaphylactique et un cas d'insuffisance rénale aiguë chez un patient traité pour un cancer rénale.

Ainsi, il est recommandé de consulter son médecin avant d'utiliser des produits à base de propolis, et de suivre la posologie indiquée par le fabricant.

De plus, il est déconseillé de multiplier et de prolonger les traitements à base de propolis (plus de 3 semaines), car le risque de développer une allergie augmente proportionnellement avec la fréquence et la durée du traitement [39].

### 1.8.3 Contre-indications de la propolis [39]

L'utilisation de la propolis est contre-indiquée chez les patients allergiques, ou avec une prédisposition allergique, à un des produits de la ruche ou aux piqûres d'abeilles.

Par précaution, son utilisation est déconseillée chez les patients asthmatiques, les enfants de moins de trois ans, ainsi que chez la femme enceinte ou allaitante, due à un manque de données cliniques.

### 1.8.4 Interactions possibles

Actuellement, aucune interaction n'a été recensée. Cependant, il existe un risque d'allergie croisée en cas d'allergie au peuplier baumier, au baume du tigre ou du Pérou **[38]**.

## **2 PARTIE II : EFFETS DE LA PROPOLIS SUR LES MALADIES PARODONTALES**

### **2.1 GENERALITES SUR LES MALADIES PARODONTALES**

#### **2.1.1 Définitions : gingivite, parodontite**

Les maladies parodontales sont des maladies inflammatoires, d'origine infectieuse, qui touchent et détruisent les tissus de soutien de la dent. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, les parodontites graves affectent environ 14% de la population adulte mondiale.

La nouvelle classification des maladies parodontales et péri-implantaires de Chicago 2017 distingue la santé parodontale, la gingivite et la parodontite : **[40]**

- La santé parodontale est définie par l'absence d'inflammation clinique, et plus précisément par l'absence d'œdème, d'érythème, de symptôme, un saignement au sondage < 10% et une profondeur de poche  $\leq$  3mm.
- La gingivite est l'altération réversible des tissus mous sans perte d'attache clinique.
- La parodontite est l'altération irréversible des tissus mous et durs. Elle se traduit par une perte d'attache clinique et une lyse osseuse contrairement à la gingivite. Elle est classifiée selon un système de stade (sévérité, complexité) et de grade (rapidité de progression).

#### **2.1.2 Diagnostic, signes cliniques et radiologiques des maladies parodontales [41]**

Plusieurs symptômes peuvent être retrouvés, chez les patients atteints de maladies parodontales (douleur, sensibilité gingivale, halitose, saignement...), mais ils sont subjectifs et ne constituent pas des données fiables.

Le diagnostic des maladies parodontales repose sur un bilan parodontal qui comprend : l'anamnèse, l'identification des facteurs de risque, un examen clinique bucco-dentaire et des examens complémentaires (exemple : examen radiologique, examen microbiologique).

L'examen clinique est réalisé à l'aide d'un charting parodontal qui mesure :

- La présence de plaque dentaire : à l'aide de l'indice de plaque de O'leary
- Le saignement au sondage (BOP)
- La profondeur de poche (PPD)
- La récession (R)
- La perte d'attache (PA) :  $PA = PPD + R$
- La lésion inter-radiculaire (LIR)
- La mobilité dentaire : à l'aide de la classification de Mühlemann

Le bilan radiologique est un examen complémentaire, constitué d'une radiographie panoramique et d'un bilan rétro-alvéolaire long cône. Il permet d'évaluer le support osseux.

L'examen microbiologique est peu utilisé au cabinet dentaire. Il permet de détecter des bactéries parodontopathogènes dans la plaque dentaire : *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* et *Treponema denticola*.

### 2.1.3 Etiologie [41]

Les bactéries issues de la plaque dentaire sont la principale étiologie des maladies parodontales.

La plaque dentaire est un biofilm bactérien. Il s'agit d'une accumulation plus ou moins complexe et symbiotique de bactéries, adhérentes entre elles et à une surface. Elles sécrètent une matrice extracellulaire adhésive et protectrice.

La formation du biofilm débute par la constitution d'une pellicule acquise exogène, adhérente à la paroi dentaire et constituée des bactéries pionnières, puis de bactéries colonisatrices secondaires et tertiaires. Les bactéries les plus pathogènes, essentiellement anaérobies strictes, sont au centre de la structure, leur permettant de résister plus facilement aux antibiotiques.

Les bactéries présentes dans le biofilm ont été décrites par **Socransky** en 1998. Elles sont regroupées en complexe en fonction de leur virulence et de l'ordre d'apparition.



*Figure 12 : Les complexes bactériens (selon Socransky et al.)*

Les complexes bleu, vert et jaune sont compatibles avec la santé parodontale, contrairement aux complexes orange et rouge. Les parodontites les plus destructrices sont associées à la présence prédominante de *Porphyromonas gingivalis* et de *Actinobacillus actinomycetemcomitans*.

### 2.1.4 Facteurs de risque [41]

La santé parodontale repose sur l'équilibre entre les défenses immunitaires et les bactéries parodontogènes. En cas de rupture de cet équilibre, une réaction inflammatoire se déclenche et une lésion initiale parodontale se forme.

De nombreux facteurs de risque locaux et généraux peuvent impacter cet équilibre :

Facteurs de risques généraux		Facteurs de risque locaux
Non modifiables	Modifiables	
-Sexe (femmes plus touchées) -Age (vieillesse) -Conditions socio-économiques -Ethnie : afro-américains et mexicains	-Tabac -Diabète non équilibré -Obésité -VIH -Facteurs psychologies -Alcool	-Hygiène bucco-dentaire insuffisante -Bactéries parodontopathogènes en quantité importante -Sites à risque (malpositions, restaurations ou couronnes iatrogènes, etc.)

Tableau 4 : Les facteurs de risque des maladies parodontales

### 2.1.5 Traitements actuels [41]

Selon le diagnostic posé, le traitement sera différent. Le but est d'induire une cicatrisation parodontale.

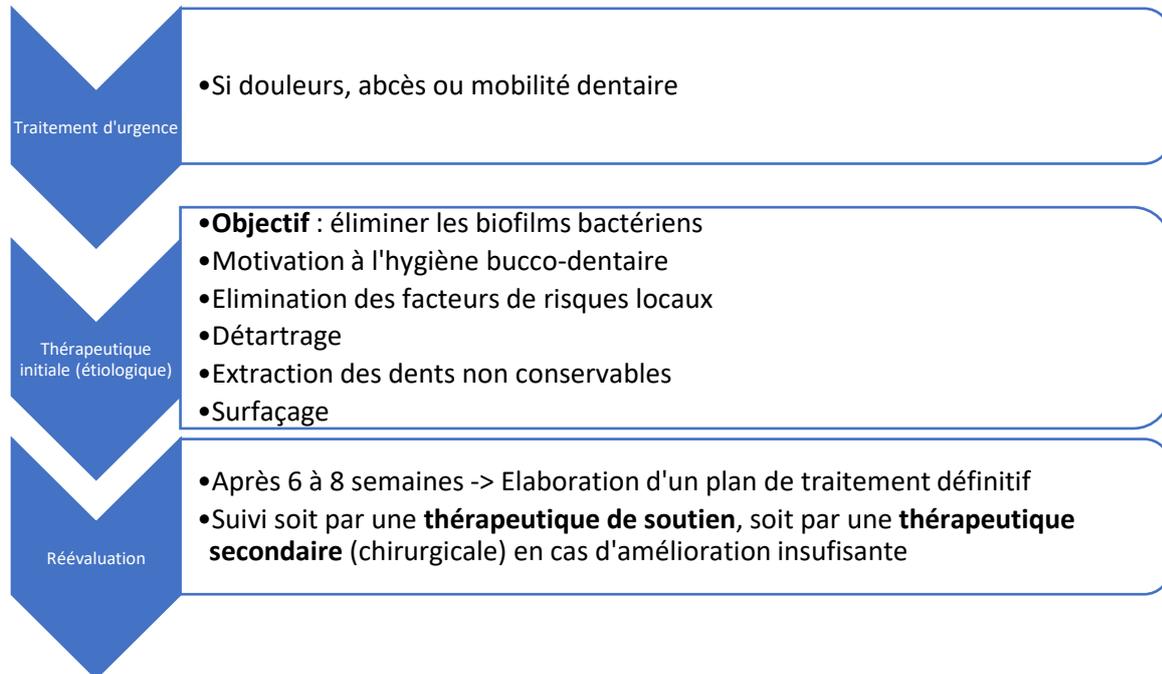


Figure 13 : Prise en charge des maladies parodontales

La prise en charge repose sur des traitements mécaniques (technique de brossage adapté, détartrage, surfaçage, ...), associés ou non à des traitements chimiques (antiseptiques ou antibiotiques).

Des antibiotiques par voie systémique peuvent être prescrits dans certaines situations. Ils permettent de réduire la flore bactérienne parodontopathogène, mais que sur de courtes périodes.

L'utilisation d'antiseptiques, en complément des traitements mécaniques, est recommandée lors de la prise en charge des maladies parodontales. Ceux sont des agents antimicrobiens, ayant une activité antibactérienne, antivirale et antifongique à l'égard des micro-organismes

présents sur la peau ou les muqueuses lésées. Ils permettent de potentialiser l'effet anti-plaque du traitement mécanique.

Le contrôle chimique de la plaque bactérienne peut être réalisé par le patient lui-même, pour la plaque supra-gingivale (bain de bouche, dentifrice ...), ou par un professionnel, pour la plaque infra-gingivale (irrigations sous-gingivales).

Actuellement, l'antiseptique de choix en parodontie, pour le contrôle de plaque supra-gingivale est le digluconate de chlorhexidine, à des concentrations comprises entre 0,1 et 0,2%. C'est l'agent le plus efficace dans le contrôle de plaque et de la gingivite.

## 2.2 Études expérimentales *in vitro* de l'effet de la propolis sur les microorganismes parodontopathogènes

(Voir ANNEXE 1)

Les traitements médicamenteux actuels des maladies parodontales ne sont pas sans risque. En effet, l'usage de la chlorhexidine, le gold standard des antiseptiques, peut entraîner des effets secondaires, tels que des sensations de brûlure et une dysgueusie, et participer à la résistance croisée aux antibiotiques. De la même façon, l'utilisation d'antibiotiques peut générer des effets secondaires et favoriser l'émergence d'antibiorésistance [42].

Comme vu précédemment, la propolis possède une activité antibactérienne. Nous avons cherché à savoir si elle agit contre les bactéries impliquées dans les maladies parodontales.

Nous avons répertorié 8 études expérimentales sur l'effet de la propolis, *in vitro*, contre les microorganismes parodontopathogènes (voir tableau) : [43] [44] [45] [46] [47] [48] [49] [42].

### → Propolis étudiée :

La majorité des extraits de propolis étudiés sont des extraits éthanoliques de propolis (EEP), à des concentrations différentes. Leur origine diffère entre chaque étude.

### → Paramètres évalués :

Les études évaluent la concentration minimale inhibitrice (CMI) et, pour certaines, la concentration bactéricide minimale (CBM), de la propolis contre les bactéries testées. Il s'agit de la concentration la plus faible de propolis permettant d'inhiber la croissance ou de détruire ces bactéries.

### → Bactéries cibles

Les études sont axées sur les bactéries impliquées dans les complexes de Socransky, dont quatre impliquant les bactéries du complexe orange ou rouge [43] [46] [48] [42].

L'action de la propolis a été testée soit sur des bactéries isolées, soit sur des biofilms bactériens.

### → Résultats

Sur les huit études sélectionnées, sept montrent l'effet antibactérien de la propolis, contre les bactéries étudiées, ainsi que contre les biofilms parodontaux. C'est le cas de l'étude de **Akca et al.**[46] dans laquelle l'EEP a un effet inhibiteur contre les bactéries testées à l'état planctonique et à l'état de biofilm dentaire, avec une efficacité supérieure contre les souches à l'état planctonique. De plus, l'étude de **Stähli et al.**[42], la plus récente, montre également une action antibactérienne de l'EEP contre les biofilms dentaires, avec une inhibition de la

croissance des biofilms en cours de formation, et une dissolution du biofilm déjà existant à des concentrations supérieures.

Seule l'étude de **Gomez et al.**[49] diffère des autres études réalisées. En effet, dans cette étude, la majorité des isolats de propolis testés n'a pas d'effet antibactérien. Cette différence peut être due à la propolis testée, ainsi qu'aux bactéries étudiées.

Les études ont comparé l'action antibactérienne de la propolis à celle des traitements utilisés actuellement : la chlorhexidine et les antibiotiques. Concernant la chlorhexidine, cinq études [44] [46] [47] [49] [42] ont montré que la propolis et cette molécule ont un effet antibactérien, sans différence significative entre eux. Selon **Akca et al.**[46], leurs cibles bactériennes préférentielles sont différentes, laissant suggérer un possible avantage à les utiliser en combinaison. Or, l'étude de **Santiago et al.** [47] montre que la combinaison chlorhexidine/propolis, *in vitro*, a une action antibactérienne similaire à l'utilisation de propolis seule ou de chlorhexidine seule.

De la même façon, deux études [45] [48] ont comparé l'effet antibactérien de la propolis avec des antibiotiques, et montré que les deux traitements sont significativement efficaces pour lutter contre les bactéries cibles. Dans leur étude, **Ferreira et al.** [45] ont développé des microparticules d'éthylcellulose contenant une solution extractive de propolis et/ou de métronidazole, puis ils ont évalué l'activité antibactérienne de celles-ci. Les résultats montrent que certaines souches bactériennes sont plus sensibles à la propolis qu'au métronidazole et que l'association métronidazole/propolis permet de réduire la quantité de métronidazole, suggérant ainsi une potentialisation entre les deux.

Les tests *in vitro* présentent des limites. Ils ne reflètent pas les conditions réelles trouvées dans les poches parodontales. En effet, les biofilms étudiés ne sont pas aussi complexes que dans la cavité buccale, et l'interaction avec les cellules immunitaires n'est pas prise en compte. De plus, les paramètres étudiés, dont notamment la détermination de la CMI, dépendent de détails techniques qui varient d'un laboratoire à l'autre. De ce fait, des études cliniques sont nécessaires pour confirmer ces résultats prometteurs.

### 2.3 Etudes *in vivo* de l'effet de la propolis dans la prévention des maladies parodontales et le traitement des gingivites

(Voir ANNEXE 2)

Comme vu précédemment, la gingivite est une maladie inflammatoire d'origine infectieuse. La propolis, du fait de son activité antibactérienne et anti-inflammatoire, pourrait servir à la prévention et au traitement de la gingivite.

Afin d'étudier ses effets sur la gingivite, nous avons analysé 14 études cliniques randomisées et contrôlées, datant de moins de 20 ans [50] [51] [52] [53] [54] [55] [56] [57] [47] [58] [59] [60] [61] [62].

#### → Patients inclus

Les participants inclus dans les études sont adultes ou adolescents, sains ou atteints de gingivite. Ceux atteints de lésions carieuses, ou sous traitement antibiotique, ou atteints de parodontite ou d'une maladie systémique, ainsi que les femmes enceintes et allaitantes, ont été exclus de ces études.

### → Paramètres évalués

L'ensemble des études mesure l'évolution des paramètres cliniques de la gingivite : indice gingival, saignement au sondage et la présence de la plaque dentaire. Quatre études analysent également la présence de micro-organismes impliqués dans la gingivite. Enfin, dans deux études, les muqueuses buccales sont surveillées, en cas d'effets secondaires ou de réactions allergiques éventuelles.

### → Résultats des études

La majorité des études montrent que l'utilisation de la propolis permet :

- Une réduction de l'indice de plaque : 12 études [50] [51] [52] [53] [54] [55] [47] [58] [59] [60] [61] [62]
- Une diminution des paramètres cliniques de la gingivite : 9 études [51] [52] [55] [56] [57] [58] [59] [60] [61]
- Une réduction des micro-organismes impliqués dans la gingivite : 4 études [55] [58] [61] [62]
- Une absence d'effet secondaire ou allergique : 2 études [54] [60]

### → Discussion

Les résultats prometteurs des études sont liés aux effets biologiques de la propolis, dont notamment : l'effet anti-microbien, l'effet anti-inflammatoire et l'effet anti-plaque de la propolis.

Tout d'abord, pour l'effet antimicrobien, les études [55] [58] [61] [62] montrent que la propolis agit contre les bactéries parodontopathogènes et contre *C. albicans*, impliqué dans les surinfections des maladies parodontales. Par exemple, dans l'étude de **Peycheva et al.**, le dentifrice à base de propolis est plus efficace que celui sans propolis contre la flore bactérienne anaérobie, et il affecte davantage la microflore pathogène que le microbiote commensal.

Concernant l'effet anti-plaque dentaire, la majorité des études montre une diminution de l'indice de plaque après utilisation de propolis, que ce soit sous forme de dentifrice ou de bain de bouche. Cette diminution est aussi observée dans le groupe « control » sans propolis, mais il n'existe pas de différence significative avec celle de la propolis. Cela suggère que, chez les patients avec un manque d'hygiène, le fait de participer à des programmes de recherche avec une éducation à l'hygiène bucco-dentaire et d'utiliser du matériel adapté, permet de réduire la plaque dentaire. Ainsi, l'effet anti-plaque ne serait pas forcément corrélé à l'utilisation de propolis.

De plus, pour l'effet anti-inflammatoire, neuf des études relatent une diminution des paramètres cliniques de la gingivite (réduction de l'indice gingival et de l'indice de saignement sulculaire) à la suite de l'utilisation de propolis, avec, pour certaines études, une efficacité supérieure de la propolis par rapport à la chlorhexidine. De même que pour l'effet anti-plaque dentaire, l'éducation à l'hygiène bucco-dentaire, et l'utilisation de matériel adapté, a pu influencer sur l'évolution des paramètres de la gingivite.

A propos des effets secondaires, la plupart des études ne mentionnent pas de suivi de potentiels effets secondaires. L'étude de **Kiani et al.** a évalué l'évolution de l'index de coloration dentaire et montré que la propolis ne colore pas les dents, ce qui est intéressant, car c'est un effet indésirable de la chlorhexidine. Seule l'étude de **Perreira et al.** relate des effets secondaires à la suite de l'utilisation de propolis, avec des sensations de brûlure, de sécheresse

buccale et une réaction allergique (granulome pyogène). Cependant, selon les auteurs, ces réactions ne sont pas imputables à la propolis.

Enfin, cinq études ont comparé l'efficacité de la propolis avec celle de la chlorhexidine [52] [57] [47] [59] [61]. Quatre études montrent une efficacité similaire de la propolis et de la chlorhexidine sur la plaque dentaire et les paramètres cliniques de la gingivite, et une étude [57] montre même une efficacité supérieure de la propolis pour le contrôle de l'inflammation gingivale après 28 jours. L'étude de **Santiago et al.** [47] montre que l'association propolis/chlorhexidine permet de réduire la concentration de chlorhexidine, sans diminuer son efficacité, et donc de réduire sa toxicité.

Pour conclure, la propolis semble être une alternative naturelle fiable à la chlorhexidine, pour la prévention et le traitement des gingivites, à utiliser en complément d'une éducation à l'hygiène bucco-dentaire. Les recherches sont à poursuivre pour réussir à élaborer un produit à base de propolis fiable et reproductible, avec davantage de recul clinique.

## 2.4 Etudes *in vivo* de l'effet de la propolis dans le traitement des parodontites

(Voir ANNEXE 3)

En raison des résultats prometteurs de l'utilisation de la propolis dans le traitement des gingivites, nous pouvons supposer obtenir des résultats similaires pour le traitement des parodontites.

Douze études sur les effets de la propolis dans le traitement de la parodontite ont été répertoriées. Ce sont toutes des études contrôlées et randomisées, datant de moins de vingt ans (voir tableau) : [63] [64] [65] [66] [67] [68] [69] [70] [71] [72] [73] [74].

### → Patients inclus :

Les études ont été réalisées chez des participants adultes, atteints de parodontite chronique, bénéficiant d'une thérapeutique initiale parodontale ou d'une thérapeutique de soutien. Les participants avec des lésions carieuses, ou sous traitement antibiotique, ou atteints d'une maladie systémique, ainsi que les femmes enceintes et allaitantes, ont été exclus de ces études.

### → Propolis étudiée

L'origine de la propolis, pour la majorité des études, n'est pas renseignée (sept études). Pour les autres études, l'origine est diverse : brésilienne, européenne et indienne.

La propolis étudiée est principalement administrée en sous-gingival, en tant qu'agent d'irrigation parodontal, en complément ou non d'une thérapeutique parodontale, sous forme de gel, de solution hydroalcoolique, ou de pommade, avec des concentrations différentes (onze études). Une étude a étudié la propolis sous forme de dentifrice [67].

### → Paramètres mesurés

Toutes les études mesurent l'évolution de certains paramètres cliniques de la parodontite : indice gingival, indice de plaque, indice de saignement sulculaire, suppuration, récession gingivale, atteinte des furcations, mobilité dentaire, profondeur de poche au sondage (PPD) et la perte d'attache clinique (CAL). Sept études analysent la présence de micro-organismes parodontaux, à partir d'échantillons de plaque sous-gingivale. Une étude [66] a surveillé la survenue d'effets secondaires ou de réaction allergique éventuelle au niveau des muqueuses buccales.

Une étude [69] a examiné l'évolution des paramètres immunologiques à partir d'un suivi de l'évolution des cytokines dans le liquide crévulaire gingival.

#### → Résultats des études :

Les études montrent :

- Une amélioration des paramètres cliniques de la parodontite (toutes les études), avec :
  - Une diminution de la profondeur de poche PPD : 12 études [63] [64] [65] [66] [67] [68] [69] [70] [71] [72] [73] [74]
  - Une diminution de la perte d'attache clinique CAL : 7 études [66] [67] [69] [71] [72] [73] [74]
  - Une diminution de l'indice gingival : 6 études [64] [66] [67] [68] [69] [70]
  - Une diminution de l'indice de saignement sulculaire : 7 études [65] [66] [67] [68] [69] [73] [74]
  - Une diminution de l'indice de plaque : 4 études [67] [68] [69] [74]
  - Une diminution de la mobilité dentaire : 2 études [64] [74]
  - Une diminution de la suppuration : 1 étude [64]
  - Une diminution des récessions gingivales : 1 étude [74]
  - Une diminution de l'atteinte des furcations : 1 étude [74]
- Une réduction des micro-organismes impliqués dans la parodontite : 7 études [63] [65] [66] [67] [68] [72] [73]
- Une absence d'effet secondaire ou de réaction allergique : 1 étude [66]
- Une régulation des cytokines IL-4 et IL-1 $\beta$  : 1 étude [69]

#### → Discussion

L'ensemble de ces études rapportent des résultats encourageants pour l'utilisation de la propolis dans le traitement des parodontites chroniques.

Tout d'abord, les résultats sont positifs pour l'ensemble des paramètres cliniques de la parodontite. La profondeur de poche PPD est le seul paramètre mesuré par l'ensemble des études. Toutes ont enregistré une diminution significative de celle-ci, avec l'utilisation de la propolis, utilisée ou non en complément de la thérapeutique parodontale, qu'importe la propolis étudiée et son mode d'administration.

Concernant les analyses microbiologiques, sept études ont montré, à partir d'échantillons de plaque sous-gingivale, une réduction significative des bactéries étudiées, dont notamment les bactéries du complexe rouge de Socransky. *P. gingivalis* est la bactérie la plus ciblée par ces études : l'étude de **Gebaraa et al.** et de **Coutinho et al.** notent une augmentation de la proportion de sites avec de faibles niveaux de *P.gingivalis*, par rapport aux autres groupes. De même, l'étude de **Lisbona-Gonzales et al.** montre une réduction de *T. forsythia*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. denticola*, dans les deux groupes (« témoin » et « propolis »), mais avec une réduction plus grande dans le groupe « propolis » pour *T. forsythia* et *P. gingivalis*. Ces résultats confirment les résultats obtenus *in vitro*, et encouragent l'utilisation de la propolis dans le traitement des maladies parodontales.

Ensuite, une étude [69] s'est intéressée à l'effet de la propolis sur le système immunitaire. C'est la première étude qui s'intéresse à l'effet de la propolis sur les cytokines du liquide crévulaire CGF. D'après **Sreedhar et al.** les interleukines IL-1 $\beta$  et IL-4 jouent un rôle dans

la régulation de la réponse immunitaire et inflammatoire : IL-1 $\beta$  favorise le développement de la réponse inflammatoire, et donc la destruction tissulaire. Les patients atteints de parodontite chronique ont des niveaux d'IL-1 $\beta$  plus élevés que les patients sains. L'étude montre que la thérapeutique initiale (détartrage + surfaçage) combinée à une irrigation à 30% de propolis permet une réduction significativement plus importante de IL-1 $\beta$ , et une augmentation de IL-4, que la thérapeutique initiale combinée à une irrigation à l'eau distillée. Il pourrait être intéressant de réaliser d'autres études mesurant ces facteurs humoraux dans le liquide crévicaire, afin de confirmer cette étude. De plus, l'analyse de ces facteurs permettrait de suivre l'évolution de la parodontite, autrement qu'avec le suivi des paramètres cliniques.

L'utilisation de la propolis a été comparée aux traitements actuels de la parodontite :

- Soit à la thérapeutique parodontale non chirurgicale, seule
- Soit à la thérapeutique parodontale non chirurgicale, associée à une irrigation d'eau saline ou distillée
- Soit à la thérapeutique parodontale non chirurgicale, associée à une irrigation à la chlorhexidine, ou à une solution éthanolique, ou à une autre solution bioactive.

La plupart des études montrent que l'utilisation de la propolis, en complément du traitement mécanique de la parodontite, a des résultats significativement meilleurs que le traitement mécanique seul, mais pas par rapport au traitement mécanique associé à la chlorhexidine ou à un autre agent antimicrobien. Seule l'étude de **Salvatori et al.** [74], montre que la thérapeutique initiale associée à un gel de propolis brune, réduit de manière significative les paramètres cliniques de la propolis, avec une différence significative avec le traitement standard seul ou associé à un gel de chlorhexidine 1%.

Pour conclure, la propolis semble être une alternative possible à la chlorhexidine, à utiliser en tant qu'adjuvant du traitement mécanique de la parodontite, et non en substitution.

### → Limites des études

Les études axées sur l'utilisation de la propolis en parodontologie sont peu nombreuses, avec en général des petits échantillons, testés sur des durées limitées, avec des protocoles différents. L'étude la plus longue est celle de **Gebaraa et al.**, avec une période de suivi de 24 semaines. La majorité des études a une durée d'étude comprise entre 1 et 3 mois. Or, la parodontite chronique est une maladie qui nécessite un suivi à long terme. Il serait intéressant de réaliser d'autres études cliniques contrôlées randomisées, avec davantage de participants sur une durée plus longue, en utilisant des protocoles standardisés. De plus, il n'y a pas de données sur l'utilisation de la propolis lors de la thérapeutique secondaire chirurgicale.

La principale limite de ces études, propre à la propolis, est que ces études ne sont pas comparables entre elles. En effet, la composition de la propolis varie en fonction de son origine géographique et botanique, de la méthode de culture, d'extraction, etc. Ce qui rend chaque propolis unique. La majorité des études précise l'origine géographique de la propolis, mais aucune son origine botanique. Il serait intéressant de réussir à élaborer une propolis standardisée afin de pouvoir comparer les études entre elles, et de garantir des résultats fiables et reproductibles.

### **3 PARTIE III : EFFETS DE LA PROPOLIS SUR LES PATHOLOGIES DES AUTRES MUQUEUSES BUCCALES**

#### **3.1 LES MUCITES BUCCALES RADIO ET CHIMIO-INDUITES**

##### **3.1.1 Définitions [75]**

La mucite buccale, ou stomatite, est l'inflammation des muqueuses buccales. Elle fait partie des effets indésirables fréquents des traitements anticancéreux : radiothérapies, chimiothérapies et thérapies ciblées. Elle peut entraîner des douleurs importantes, une difficulté à se nourrir, des surinfections, et ainsi interférer sur la bonne prise en charge du patient.

##### **3.1.2 Signes cliniques des mucites chimio et radio-induites [75]**

Les signes cliniques sont semblables entre les mucites radio et chimio-induites.

	<b>Mucites radio-induites</b>	<b>Mucites chimio-induites</b>
<b>Critères d'apparition</b>	15 Gray : premiers symptômes 30 Gray : début des ulcérations	3 à 5 jours après l'administration du traitement.
<b>Fin des signes cliniques</b>	3 à 4 semaines après l'arrêt de la radiothérapie	Après 2 semaines du traitement
<b>Signes cliniques</b>	Inflammation douloureuse des muqueuses buccales caractérisée par l'apparition d'un érythème buccal, remplacé progressivement par des ulcérations irrégulières, de tailles croissantes. Surinfection fongique possible	

##### **3.1.3 Critères d'évaluation[75]**

L'évaluation des stomatites buccales repose principalement sur l'évaluation de leur sévérité. Actuellement, les classifications sont nombreuses et il n'existe aucune classification universelle. Néanmoins, deux échelles se démarquent et sont régulièrement utilisées dans les études cliniques : l'échelle de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) et l'échelle américaine NCI-CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria). Elles se basent sur des critères subjectifs (aspects cliniques et fonctionnels de la mucite buccale).

Grade	Signes fonctionnels
<b>0</b>	Pas de mucite
<b>1</b>	Érythème, sensation désagréable (douleur)
<b>2</b>	Érythème, ulcères, alimentation solide possible
<b>3</b>	Ulcères, alimentation uniquement liquide possible
<b>4</b>	Alimentation <i>per os</i> impossible, alimentation entérale (par sonde) ou parentérale obligatoire
<b>5</b>	Décès

**Figure 15 : Echelle de l'OMS**

Grade	Signes cliniques CTCAE v3.0	Signes fonctionnels CTCAE v3.0	Signes fonctionnels CTCAE v4.0
<b>0</b>		Pas de mucite	Pas de mucite
<b>1</b>	 Érythème de la muqueuse	Symptômes minimes, alimentation normale	Asymptomatique ou symptômes légers ; pas de prise en charge nécessaire
<b>2</b>	 Ulcérations isolées ou pseudo-membranes	Symptomatique mais peut s'alimenter avec une diététique adaptée	Douleur modérée ; absence d'interférence avec une prise orale ; adaptation du régime alimentaire indiquée
<b>3</b>	 Ulcérations confluentes, pseudo-membranes, hémorragie au contact	Symptomatique et incapacité à s'alimenter et à s'hydrater de manière correcte	Douleur sévère ; interfère avec une prise orale
<b>4</b>	 Nécrose, hémorragie spontanée	Symptomatique avec menace du pronostic vital	Pronostic vital engagé ; intervention en urgence indiquée
<b>5</b>		Décès	Décès

**Figure 14 : Echelle NCI-CTC**

### 3.1.4 Prise en charge actuelle [75]

L'objectif thérapeutique est d'améliorer le confort et la qualité de vie des patients. Les critères d'évaluation permettent une optimisation de la prise en charge avec la mise en place de traitements adaptés. Actuellement, il n'existe pas de consensus sur la prise en charge. Elle comprend des soins de support avec la prise en charge de la douleur, des surinfections si nécessaires, une adaptation de l'alimentation...

Le traitement standard des mucites repose sur une hygiène bucco-dentaire adaptée, l'utilisation locale de corticoïdes, d'anesthésiques, d'antalgiques et d'antiulcéreux. Il doit être adapté à la gravité de la mucite. L'utilisation de bain de bouche au bicarbonate de sodium 1,4% est également répandu. Depuis peu, la thérapie de laser basse énergie est utilisée pour réduire l'incidence et la sévérité des mucites radio et chimio-induites. Elle consiste en l'application de lumière basse énergie pour permettre l'augmentation de la vitesse et de la qualité de cicatrisation des tissus lésés.

### 3.1.5 Effets de la propolis sur les mucites chimio et radio-induites

(Voir ANNEXE 4)

Nous avons réalisé un tableau répertoriant les études cliniques axées sur l'utilisation de la propolis dans le traitement des mucites buccales radio et chimio-induites. Les études à ce sujet sont peu nombreuses. Seules sept études, contrôlées randomisées, datant de moins de 20 ans, ont été retenues : 5 sur les mucites chimio-induites [99] [101] [102] [103] [104], et 2 sur les mucites radio-induites [100] [105].

#### → La propolis : origine, forme d'administration

L'origine de la propolis n'est pas systématiquement mentionnée dans les études. La propolis iranienne est la plus étudiée pour cette thématique, néanmoins les études ne détaillent pas l'origine botanique des propolis utilisées.

Cinq études ont testé la propolis sous forme de bain de bouche (avec la particularité, pour certaines, de se rincer la bouche avec, puis de l'avaler) et deux études sous forme de comprimés.

#### → Critères évalués :

Aucune de ces études n'étudie le mode d'action de la propolis sur les stomatites. Elles sont toutes axées sur les effets de la propolis sur la gravité des mucites buccales.

Les échelles d'évaluation de la mucite buccale utilisées sont diverses : échelle de l'OMS (3 études), l'échelle NCI-CTC (2 études), l'échelle d'Eilers (1 étude) et une échelle nationale iranienne (échelle de mucosité orale des critères communs de toxicité du cancer de l'institut national).

Les effets secondaires ou allergiques potentiels ont été surveillés au cours de ces études.

## → Résultats des études

Les études montrent que la propolis permet :

- La réduction de la gravité des mucites buccales : 6 études [\[100\]](#) [\[101\]](#) [\[102\]](#) [\[103\]](#) [\[104\]](#) [\[105\]](#)
- Une réduction de l'incidence des mucites buccales à haut grade : 1 étude [\[103\]](#)
- Une réduction de la dysphagie : 4 études [\[100\]](#) [\[101\]](#) [\[102\]](#) [\[105\]](#)
- L'absence d'effet indésirable corrélée à l'utilisation de la propolis : 3 études [\[101\]](#) [\[103\]](#) [\[105\]](#)

Tout d'abord, deux études axées sur les mucites radio-induites, chez des patients traités pour des tumeurs de la tête et du cou, ont montré des résultats prometteurs pour la prise en charge des patients. En effet, l'étude de **Bolouri et al. (2015)**, réalisée sur 20 patients, a montré une réduction significative de la gravité de la mucite buccale, par rapport au groupe témoin, avec 8 patients sur 10, du groupe « propolis », qui n'ont pas contracté de mucite buccale. De même, l'étude de **Dastan et al. (2020)**, la plus récente, a mis en évidence la réduction significative de la sévérité de la mucite buccale et de la dysphagie, lors des 2 dernières semaines de traitement, par rapport au groupe placebo.

Puis les études axées sur les mucites chimio-induites (**Karbassi et al.**, **Eslami et al.**, **Pirreda et al.** et **Salehi et al.**) ont montré une réduction significative de la sévérité de la mucite buccale et une réduction de la dysphagie, quelle que soient la forme galénique de la propolis et son origine. L'étude de **Karbassi et al.** rapporte des résultats encourageants, avec 65% de patients, traités avec de la propolis, complètement guéris à 7 jours de traitement. De plus, l'étude de **Pirreda et al. (2017)** montre une réduction de l'incidence des mucites buccales à haut grade, grâce à un traitement préventif à base de propolis.

Seule une étude, celle de **Tomazevic et al. (2013)**, n'a pas montré d'effet positif de la propolis sur les mucites buccales chimio-induites. En effet, dans cette étude, l'utilisation de propolis, sous forme d'extrait éthanolique à 70%, n'a permis de réduire que légèrement la durée et l'ampleur des mucites, sans différence significative avec l'utilisation d'un placebo. Cette étude a la particularité d'avoir été réalisée chez 40 enfants, âgés de 1 à 19 ans, avec une moyenne d'âge de 6 ans, contrairement aux autres études qui ont été réalisées chez des patients majeurs ou de 15 ans minimum. Cette différence peut avoir un impact sur les résultats de l'étude. De plus, l'auteur a mentionné dans son article que la préparation à base de propolis était inadéquate et les résultats recueillis approximatifs, nécessitant un protocole expérimental plus précis.

Enfin, les études sont réalisées chez des participants traités pour des pathologies différentes et donc avec des traitements différents, pas forcément renseignés dans les études. Par exemple, pour les mucites chimio-induites, l'étude de **Karbassi et al.** mentionne la molécule utilisée, le méthotrexate, contrairement aux autres études. Cela peut interférer sur les résultats des études.

En conclusion, la propolis semble posséder un intérêt dans la prévention des mucites buccales et il peut être judicieux de l'introduire dans la prise en charge des patients sous traitement anti-cancéreux.

## 3.2 LES APHTES BUCCAUX ET LES APHTOSES

### 3.2.1 Définitions [76] [77]

L'aphte buccal est une ulcération bénigne, douloureuse et inflammatoire, qui se développe sur la muqueuse buccale, par poussées. Il s'agit d'une affection non-contagieuse et très fréquente.

L'aphtose buccale récidivante correspond à la survenue d'aphtes de manière répétée ou chronique (au moins 3 fois par an). Elle débute en général dans l'enfance, puis s'atténue avec le temps. On estime qu'elle concerne 20 à 30% des adultes. Elle est le plus souvent isolée, mais elle peut être associée à des maladies systémiques (exemple : maladie de Behçet, maladie de Crohn).

### 3.2.2 Signes cliniques [76] [77]

L'aphte buccal siège préférentiellement sur les lèvres, les joues ou la langue. Il peut être accompagné de manifestations extra-orales, avec des localisations multiples.

Il évolue en 4 phases :

- La phase prodromique : elle se caractérise par une sensation de brûlure et de picotement.
- La phase pré-ulcéreuse : une macule érythémateuse se développe, centrée sur un point jaune.
- La phase ulcéreuse : une ulcération se forme. Elle se présente sous la forme d'une dépression avec un fond nécrotique non induré, de couleur grisâtre ou jaunâtre, entourée par un halo érythémateux inflammatoire. Son diamètre oscille entre 0,5 et 1 cm.
- La cicatrisation : la guérison intervient en 8 à 10 jours, le plus souvent sans cicatrice.

Trois types d'aphtes se distinguent sur le plan clinique : l'aphte mineur (80% des cas), l'aphte majeur et l'aphte milliaire.

### 3.2.3 Etiologie et facteurs favorisants [76]

L'étiologie des aphtes est inconnue, cependant certains facteurs peuvent favoriser leur apparition. C'est le cas du stress, de la fatigue, de traumatismes locaux, de certains médicaments, de certains aliments (gruyère, noix, noisettes, ...), de la période des menstruations, etc.

### 3.2.4 Prise en charge actuelle [76] [78]

Généralement, les aphtes buccaux guérissent spontanément sans traitement. En cas de douleur, le dentiste peut prescrire un antalgique local (lidocaïne gel), ainsi qu'un bain de bouche antiseptique.

Les aphtoses buccales récidivantes peuvent impacter la qualité de vie du patient. Si elle est associée à une maladie systémique, cette maladie doit être prise en charge parallèlement par le médecin traitant. Le traitement de l'aphtose est à la fois symptomatique et préventif. Il dépend de l'aspect clinique de la lésion.

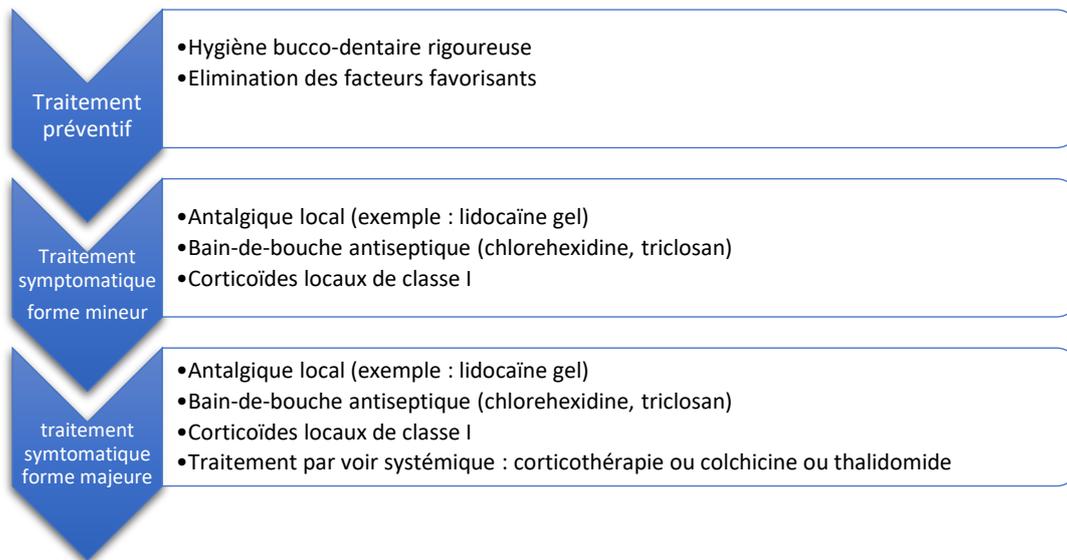


Figure 16: Traitement des aphtoses buccales récidivantes, selon leur forme clinique

### 3.2.5 La propolis et l'aphtose buccale récidivante

(Voir ANNEXE 5)

Les traitements actuels de l'aphtose buccale récidivante, notamment les corticoïdes par voie systémique, sont responsables d'effets secondaires, parfois graves. Par exemple, la prednisolone, d'après le Vidal, peut provoquer une hypertension artérielle, une dépression, une ostéoporose, une fonte musculaire, etc. La propolis pourrait être une alternative naturelle grâce à ses nombreuses propriétés biologiques, dont l'effet anti-inflammatoire.

Nous avons réalisé une recherche bibliographique sur l'utilisation de la propolis contre l'aphtose buccale récidivante. En tout, nous avons analysé sept études cliniques [79][80][81][82][83][84][85], datant de moins de vingt ans, réalisées chez des patients atteints d'aphtoses buccales.

#### → La propolis : origine, mode d'administration

Les propolis étudiées ont des origines géographiques différentes (Irak, Brésil, Dubaï, Iran, Maroc, Egypte). Une seule étude [80] n'a pas renseigné l'origine géographique de la propolis.

Les formes d'administration de la propolis sont variées. Six études ont testé la propolis par voie locale (bains de bouche, spray, pâtes buccales, film oro-mucoadhésif), et une par voie générale avec l'utilisation de comprimés [80].

#### → Critères évalués

Toutes les études se sont basées sur la mesure des paramètres cliniques de l'aphtose buccale récidivante, c'est-à-dire : la fréquence des aphtes, leur durée, leur taille, leur nombre et la douleur provoquée. Pour la majorité des études, c'est le patient qui évalue les paramètres étudiés.

De plus, lors des études, les effets secondaires ou allergiques potentiels ont été surveillés.

## → Résultats

Toutes les études montrent l'effet bénéfique de la propolis sur les aphtoses buccales récidivantes avec :

- Une disparition de la douleur plus rapide : 5 études [79] [82] [83] [84] [85]
- Une cicatrisation plus rapide : 6 études [79] [81] [82] [83] [84] [85]
- Une diminution de la fréquence des aphtes : 3 études [80] [81] [83]

Les corticoïdes topiques utilisés contre l'aphtose buccale récidivante permettent de réduire la durée de cicatrisation et le nombre de lésions, mais n'ont pas d'impact sur le taux de récurrences, de même pour les bain de bouche à base de chlorhexidine [81]. Trois auteurs (**Samet et al.**, **Lotufo et al.**, **Tonkaboni et al.**) ont étudié l'impact de la propolis chez des patients atteints de stomatite aphteuse mineure. **Samet et al.** (2007), a montré dans son étude en double aveugle, que l'ingestion quotidienne de capsules contenant 500 mg de propolis permettait de réduire significativement la fréquence des aphtes, par rapport à l'ingestion de capsules placebo. Cette réduction est supérieure à 50% pour 60% des patients traités à la propolis. Ensuite, l'étude longitudinale, sur un an, de **Lotufo et al.** (2010), réalisée chez 40 patients, rapporte que l'application d'une solution éthanolique de propolis a permis de réduire de plus de 90% la fréquence des aphtes chez 45% des patients. Ainsi, la propolis semble être une alternative efficace pour lutter contre l'aphtose buccale récidivante.

Concernant les risques d'effets secondaires, dans les études citées aucun effet secondaire n'a été rapporté hormis dans l'étude de **Al-Sultan et al.** (2003), dans laquelle les auteurs ont cherché la concentration de propolis avec le meilleur rapport bénéfice-risque. Ainsi, l'extrait aqueux de propolis à 1% présentait les meilleurs résultats pour réduire la douleur. Cependant, un patient a rapporté des démangeaisons précoces avec l'apparition d'un érythème muqueux. C'est pourquoi l'extrait de propolis à 0,5% a été préféré, avec une efficacité similaire sur la cicatrisation des aphtes.

Enfin, les résultats encourageants des études se retrouvent dans les avis des patients. En effet, l'étude de **Samet et al.** n'a pas évalué la qualité de vie des patients lors du traitement, mais cinq d'entre eux, traités avec les capsules de propolis, ont noté une amélioration de leur qualité de vie, dont un qui a déclaré que ce traitement lui avait « changé la vie ».

### 3.3 L'HERPES ORO-LABIAL

#### 3.3.1 Définition [76]

L'herpès est une maladie virale et contagieuse, responsable d'affection de la peau et des muqueuses. Il existe 2 types de virus herpès simplex : le HSV1 et le HSV2. Ils appartiennent à la famille des Herpesviridae. Leur transmission est strictement humaine, l'homme étant le seul réservoir du virus. Elle se fait par contact direct cutanéomuqueux.

L'herpès oro-labial est principalement dû à HSV1. L'infection survient au cours des premières années de vie, et on estime que 80 % des adultes sont séropositifs.

#### 3.3.2 Physiopathologie [76]

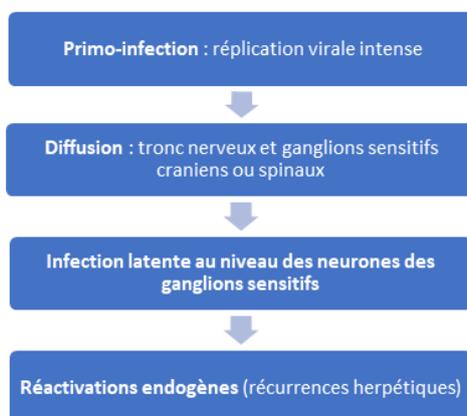


Figure 17 : Physiopathologie de l'herpes virus

#### 3.3.3 Signes cliniques de l'infection à l'HSV1 [76] [77]

La primo-infection herpétique : la primo-infection herpétique est asymptomatique dans 90% des cas. Dans les 10% restants, elle survient surtout chez l'enfant de 6 mois à 5 ans. Elle se traduit par une gingivo-stomatite aiguë avec de multiples érosions, atteignant principalement les lèvres et les joues ; ainsi que par de la fièvre, des adénopathies cervicales, et une dysphagie. Elle guérit, en général, en 10 à 15 jours, sans traitement.

L'herpès récurrent : les récurrences herpétiques concernent entre 20 et 40% des adultes de 20 à 40 ans. Elles apparaissent à la suite d'un facteur déclenchant : traumatisme local, stress, exposition aux ultraviolets, fatigue, infections aiguës, menstruations... Les épisodes de récurrence sont variables d'un patient à l'autre.

L'aspect clinique de l'herpès récurrent est couramment nommé « bouton de fièvre ». Il guérit en général spontanément en 8 à 10 jours. Cliniquement, il est constitué de plusieurs phases :

- Phase 1 : prodrome (sensation de picotement, brûlure)
- Phase 2 : érythème (apparition d'un érythème localisée au niveau de la jonction cutanéomuqueuse des lèvres)
- Phase 3 : papule (apparition de petites lésions fermes et surélevées)
- Phase 4 : vésicule (apparition de collections liquidiennes)
- Phase 5 : ulcération (rupture des vésicules, créant un ulcère peu profond, c'est la phase la plus douloureuse et hautement infectieuse)

- Phase 6 : croûte (assèchement de l'ulcère)
- Phase 7 : ré épithélialisation (chute de la croûte, disparition progressive de la lésion)

### 3.3.4 Prise en charge [86] [87]

Pour la primo-infection herpétique, une fois le diagnostic posé, un traitement antiviral est entrepris avec de l'aciclovir, *per os*, pour une durée de 5 à 10 jours. Le traitement peut être accompagné de mesures de réhydratation, de mesures antiseptiques et d'antalgiques.

Ensuite, pour l'herpès récurrent, le traitement peut être curatif ou préventif.

- Traitement curatif : abstention thérapeutique pour les formes peu sévères. Dans les autres cas, du valaciclovir peut être utilisé, dès les premiers symptômes. Les traitements antiviraux locaux ne sont pas recommandés.
- Traitement préventif :
  - Pour l'herpès labial non induit par le soleil : si les récurrences sont fréquentes (>6 par an), un traitement à l'aciclovir, *per os*, pendant 6 à 10 mois peut être entrepris.
  - Pour l'herpès labial solaire : le traitement par voie générale n'est pas recommandé. Il est conseillé d'utiliser des photoprotecteurs.

### 3.3.5 La propolis et l'herpès oro-labial

(Voir ANNEXE 6)

La propolis possède un effet antiviral, dont l'efficacité contre *Herpes simplex* a été démontrée dans des études *in vitro* [25]. Nous avons cherché à savoir si la propolis possédait la même activité chez l'Homme, et si elle pouvait servir d'alternative naturelle aux traitements actuels.

Nous avons réalisé une recherche bibliographique et répertorié seulement quatre études cliniques [88] [89] [90] [91].

#### ➔ Propolis : origine et mode d'administration

Des extraits de propolis GH 2002, d'Europe centrale, ont été utilisés pour les études de **Holcova et al.**, **Arenberger et al.** et **Jautova et al.**, tandis que pour l'étude de **Hoheisel et al.**, l'origine géographique de la propolis n'est pas renseignée.

Trois études [89] [90] [91] ont testé la propolis sous forme de baume à lèvres, et une sous la forme de pommade [88].

#### ➔ Critères évalués

Pour les quatre études, les critères évalués sont les paramètres cliniques de l'herpès, c'est-à-dire la durée de cicatrisation (temps nécessaire pour terminer l'épithélialisation des tissus) ; et l'évolution des symptômes de l'herpès (douleur, brûlure, démangeaisons, tension et gonflement). De plus les effets secondaires ou allergiques potentiels ont été surveillés.

Les études de **Arenberger et al.** et **Jautova et al.** évaluent les mêmes paramètres avec les mêmes méthodes d'analyse. Par exemple, pour mesurer l'évolution des symptômes de l'herpès, ils utilisent la même échelle verbale, avec des examens réalisés au même intervalle de temps.

## → Résultats

Les résultats montrent :

- Une disparition plus rapide de la douleur : pour les 4 études
- Une réduction du temps de cicatrisation : 3 études [89] [90] [91]
- Une diminution des symptômes de l'herpès (brûlure, démangeaisons, tension et gonflement) : 3 études [89] [90] [91]

L'étude de **Hoheisel et al.** est une étude randomisée en double aveugle, réalisée chez des patients avec récurrences herpétiques. Elle compare une pommade Hertstat (3% propolis) à une pommade placebo, contrairement aux autres études qui n'utilisent pas de placebo comme contrôle, mais un traitement conventionnel à l'aciclovir. Les patients ont dû consigner dans un journal tous les éléments relatifs à l'évolution de la lésion et de ses symptômes. Cette auto-évaluation est subjective. Le traitement avec la pommade à base de propolis a permis une cicatrisation significativement plus rapide qu'avec la pommade placebo, et une disparition plus rapide de la douleur, sans différence significative avec le placebo.

**Holcova et al.**, **Arenberger et al.** et **Jautova et al.** sont des chercheurs tchèques, qui ont réalisé leurs études à la suite, en utilisant les mêmes extraits de propolis GH 2002, les mêmes critères d'évaluation et les mêmes méthodes d'analyse.

Tout d'abord, l'étude de **Holcova et al.** a testé, chez 150 patients, atteints d'herpès labial, un baume à lèvres, contenant des extraits de propolis à des concentrations différentes (1 %, 0,5 % et 0,1 %), afin de trouver la concentration avec le meilleur rapport bénéfice-risque. D'après les résultats de l'étude, les mêmes effets sont retrouvés pour les trois concentrations, sans différence significative entre elles. Cependant, deux cas de démangeaisons ont été rapportés pour la concentration la plus élevée, contre un cas pour les autres concentrations. Il est possible que les irritations soient dose-dépendantes. Ainsi, c'est l'extrait à 0,5 % de propolis qui semble la meilleure option. Par la suite, **Arenberger et al.** et **Jautova et al.** ont utilisé ces mêmes extraits de propolis à 0,5 %.

**Arenberger et al.** a réalisé une étude randomisée en double aveugle, comparant un baume à lèvres, contenant des extraits de propolis à 0,5% (GH 2002), avec une pommade à l'aciclovir 5 %, chez 379 patients atteints d'herpès labial au stade érythémateux / papulaire. De la même manière, **Jautova et al.** a réalisé une étude semblable, mais chez 400 patients atteints d'herpès labial au stade vésiculaire.

Il n'y a pas de contrôle placebo pour ces études, car l'efficacité de l'aciclovir, à la concentration testée, a déjà été démontrée. L'utilisation d'un placebo est considérée comme éthiquement inacceptable en République Tchèque lorsqu'il existe un traitement de référence dont l'efficacité a été prouvée.

L'étude d'**Arenberger et al.** montre que le baume à lèvres contenant des extraits de propolis est efficace au premier stade de l'herpès, et même plus efficace que l'aciclovir : la cicatrisation est significativement plus rapide, de même pour la réduction de la douleur, et des symptômes de l'herpès, par rapport aux patients traités avec l'aciclovir 5%. Les mêmes résultats sont retrouvés dans l'étude de **Jautova et al.**, lors d'un stade plus avancé de l'herpès (stade vésiculaire). Aucun effet secondaire n'a été recensé. Pour conclure, ces études montrent que la propolis GH 2002 à 0,5% est une alternative thérapeutique efficace et fiable contre les lésions herpétiques récurrentes aux stades précoces et tardifs de l'affection.

### 3.4 STOMATITE CANDIDOSIQUE : CAS DE LA STOMATITE SOUS PROTHETIQUE

#### 3.4.1 Définitions [76]

La candidose est l'infection fongique opportuniste la plus fréquente en bouche. Les micro-organismes impliqués appartiennent au genre *Candida* sp, et l'espèce la plus fréquemment retrouvée au niveau des sites d'infection est *Candida albicans*. Cette infection résulte du passage du saprophytisme au parasitisme, due à un déséquilibre de la flore buccale.

#### 3.4.2 Les facteurs favorisants [76]

Plusieurs facteurs peuvent être à l'origine du déséquilibre de la flore buccale :

<b>Facteurs locaux</b>	<b>Facteurs généraux</b>
-Humidité, macération, Ph acide -Irritations chroniques (exemple : prothèse dentaire) -Xérostomie -Manque d'hygiène	<u>Terrains</u> : diabète, grossesse, âges extrêmes de la vie, immunosuppression <u>Médicaments</u> : antibiotiques généraux, corticoïdes, oestroprogestatifs

Tableau 5: Facteurs favorisant des candidoses buccales

#### 3.4.3 Signes cliniques [76] [77]

Il existe plusieurs formes cliniques de l'infection à *Candida albicans*.

- Forme aiguë : le muguet

Le muguet est une stomatite candidosique aiguë. Elle peut être localisée au niveau des faces internes des joues, de la face dorsale de la langue et de la voûte palatine. Cliniquement, elle débute avec des prodromes (sensation de sécheresse buccale, de brûlure et de goût métallique en bouche), puis des macules érythémateuses se forment. Vers le 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> jour, des granulations blanchâtres apparaissent au centre des macules. Par la suite, elles fusionnent en nappe. Les couches superficielles se détachent facilement à l'abaisse-langue.

- Forme chronique : la stomatite sous-prothétique

Elle concerne les personnes âgées porteurs de prothèses amovibles. Elle est principalement localisée au niveau de la voûte palatine, en contact avec l'intrados prothétique. La présence de fissures et de porosités dans la prothèse amovible crée des réservoirs pour les levures. Les symptômes sont inconstants : la stomatite sous-prothétique est généralement découverte de façon fortuite, mais parfois elle se manifeste par des douleurs, une sensation d'irritation et des troubles de la salivation. Cliniquement, il existe 3 types de candidose sous-prothétique, selon la classification de Newton : la stomatite sous-prothétique de type I (inflammation palatine localisée), de type II (inflammation diffuse, caractérisée par une muqueuse lisse et atrophique limitée à la surface d'appui prothétique) et de type III (hyperplasie granulaire localisée, pouvant avoir un aspect nodulaire).

- Autres formes chroniques : la perlèche, la glossite losangique médiane

### 3.4.4 Prise en charge [76] [92]

La prise en charge comprend le traitement préventif et curatif des candidoses.

Le traitement préventif vise à supprimer les facteurs favorisants, si cela est possible. Par exemple, pour la stomatite sous-prothétique, il repose sur la désinfection régulière des prothèses amovibles, la suppression de toute anomalie prothétique, le rebasage de l'intrados avec une résine retard, une motivation à l'hygiène bucco-dentaire, le retrait nocturne des prothèses...

Le traitement curatif est tout d'abord local, avec l'utilisation d'antifongiques en suspension buvable (amphotéricine B ou nystatine). En cas d'échec ou d'inefficacité de la voie locale, la voie systémique peut être envisagée. Pour la stomatite sous-prothétique, des gels antifongiques, tels que le miconazole, peuvent être appliqués sur les lésions et au niveau de l'intrados prothétique. De plus, il est recommandé de réaliser des bains de bouche à base de bicarbonate de sodium.

### 3.4.5 Propolis et stomatite candidosique sous-prothétique

(Voir ANNEXE 7)

Le traitement des stomatites sous-prothétique avec des antifongiques n'est pas efficace à 100%. Des cas d'échecs sont rapportés avec des récives rapides, à la suite de l'arrêt du traitement, et l'apparition d'effets secondaires. En effet, l'utilisation chronique d'antifongiques peut entraîner une résistance de *Candida albicans* au traitement.

Nous avons réalisé une recherche bibliographique sur l'utilisation de la propolis dans le traitement des stomatites candidosiques. Malgré une utilisation croissante de la propolis dans le monde, seules quelques études cliniques ont été menées. Nous avons répertorié seulement trois études sur la stomatite sous-prothétique. Aucune étude n'évoque la propolis comme alternative au traitement des candidoses aiguës.

Les trois études **[93] [94] [95]** ont été réalisées chez des patients âgés, atteints de stomatite sous-prothétique, porteur d'une prothèse amovible complète.

#### → Propolis : origine et forme d'administration

Les trois études ont utilisé la propolis brésilienne pour leurs études. Les deux études de **Santos et al. [93] [94]** ont choisi la propolis verte du Brésil, tandis que l'étude de **Pina et al. [95]** a opté pour un mélange de propolis issues de plusieurs régions différentes, avec une prédominance de propolis verte.

Les études de **Santos et al. (2008)** et de **Pina et al. (2017)** ont utilisé la propolis sous forme de gel. Pour l'étude de **Santos et al. (2005)**, elle était sous forme d'extrait éthanolique à 20%.

### → Critères évalués

Les trois études analysent l'aspect clinique des lésions candidosiques. L'étude de **Santos et al.** (2008) utilise une classification de l'érythème palatin, allant de 0 à 3. Tandis que pour l'étude de **Pina et al.**, l'évaluation clinique repose sur la classification de Newton.

L'étude de **Pina et al.** mesure également la charge fongique au cours du traitement, par l'identification et la numération de CFU (colony forming unit).

De plus, les effets secondaires ou allergiques potentiels ont été surveillés.

### → Résultats

Les trois études ont montré une :

- Réduction des signes cliniques de la stomatite sous-prothétique : pour les 3 études
- Réduction de la charge fongique non-significative : 1 étude (**Pina et al.**)

La première étude randomisée de **Santos et al.** (2005), réalisée chez 20 patients, a comparé l'effet de propolis verte du Brésil, sous forme d'extrait éthanolique du Brésil, avec une solution de nystatine. Les patients ont dû appliquer une des solutions sur leurs lésions, 4 fois par jour, pendant 7 jours. Les données montrent une réduction des lésions chez tous les sujets, sans différence significative entre les deux groupes. Les résultats sont positifs, mais l'éthanol est irritant pour les muqueuses buccales. De plus, il ne possède pas de propriétés d'adhérence aux muqueuses buccales, et il est sensible à la dilution provoquée par la salive.

Par la suite, une deuxième étude de **Santos et al.** (2008) a testé un véhicule différent (gel mucoadhésif) afin de supprimer l'effet irritant de l'éthanol et optimiser la délivrance de la propolis aux muqueuses buccales. Le gel mucoadhésif à la propolis a été comparé à un gel de miconazole (Daktarin). Les 30 patients ont été divisés en deux groupes, selon le traitement pris pendant sept jours. Les résultats montrent une absence d'effet secondaire et une rémission de tous les patients à J7, sans différence significative entre les deux groupes. L'utilisation chronique de miconazole peut entraîner une résistance des *Candida* sp. à ce traitement, chez les personnes âgées. Ainsi, ces résultats montrent que la propolis pourrait être envisagée comme alternative thérapeutique.

Enfin, l'étude de **Pina et al.** compare également un gel de propolis à un gel de miconazole 2%. Les patients ont été séparés en deux groupes selon le gel utilisé, pendant quatorze jours. Les résultats montrent, comme pour les autres études, une réduction des signes cliniques, avec un taux de guérison de 70% pour les deux groupes. Selon l'auteur, cette amélioration est due à l'activité anti-inflammatoire et cicatrisante de la propolis, plus qu'à son activité antifongique. La charge fongique a également été mesurée : la réduction est significative pour le groupe traité avec le gel de miconazole, mais pas pour celui traité avec le gel de propolis. Selon l'auteur, deux hypothèses peuvent expliquer ce résultat : soit la concentration en propolis est insuffisante pour avoir un effet antifongique, soit la propolis agit sur le dysmorphisme de *Candida albicans*, l'inactivant sans nécessairement réduire sa charge. Ces hypothèses sont à étudier dans des prochaines études.

## 3.5 LE LICHEN PLAN BUCCAL

### 3.5.1 Définitions [76]

Le lichen plan buccal est une maladie inflammatoire, auto-immune, d'évolution chronique et récidivante, généralement bénigne, mais à risque de transformation maligne. Son étiologie est inconnue.

### 3.5.2 Facteurs favorisants [76]

De divers facteurs peuvent favoriser l'apparition et l'évolution du lichen plan buccal comme : les facteurs infectieux (exemple : l'herpès et hépatite C), le diabète, les maladies systémiques auto-immunes, les facteurs émotionnels (exemple : le stress et la dépression), une mauvaise hygiène bucco-dentaire...

### 3.5.3 Signes cliniques du lichen plan [76]

Le lichen plan est généralement localisé au niveau de la face interne des joues et sur la face dorsale de la langue. Plusieurs formes cliniques existent :

- Le lichen plan en réseau : il s'agit de lésions blanches, généralement asymptomatiques, symétriques, en forme de stries, organisées en réseau dendritique, ou en nappe, ou en plaque... Il peut évoluer en lichen érosif.
- Le lichen érosif : cette forme est douloureuse et caractérisée par des plages érosives.
- Le lichen atrophique (ou état post lichénien) : cette forme se manifeste par des plages décapillées

### 3.5.4 Traitement du lichen plan buccal [76] [96]

Pour le lichen plan en réseau, aucun traitement n'est nécessaire. Le dentiste met en place une surveillance régulière des lésions, une motivation à l'hygiène bucco-dentaire adaptée, ainsi que la suppression des facteurs favorisants, si c'est possible.

Pour le lichen érosif, une corticothérapie locale est proposée dans un premier temps. Pour les formes les plus sévères, une corticothérapie générale est recommandée en première intention, et des immunosuppresseurs en deuxième intention, associés ou non à la corticothérapie.

### 3.5.5 Propolis et lichen plan buccal

(Voir ANNEXE 8)

Les corticoïdes topiques présentent de nombreux effets secondaires tels que l'atrophie muqueuse, la télangiectasie, les réactions d'hypersensibilité, l'hypopigmentation, le retard de cicatrisation des plaies... La propolis, grâce à ses effets biologiques, pourrait constituer une alternative thérapeutique naturelle.

Nous avons réalisé une recherche bibliographique sur l'utilisation de la propolis dans le traitement du lichen plan buccal. Nous n'avons répertorié que deux études : **Zounooz et al.** (2015) [97], et **Joshay et al.** (2018)[98].

### → Origine : composition et forme d'administration

Dans l'étude de **Zounooz et al.**, la propolis iranienne est sous forme de comprimés contenant 500 mg de propolis. Tandis que l'étude de **Joshy et al.** teste un gel de propolis 5%, d'origine géographique non mentionnée.

### → Critères évalués

Les deux études sont réalisées chez des patients atteints de lichen plan buccal érosif et atrophique. Elles suivent l'évolution des symptômes du lichen plan (douleur, sensation de brûlure) et l'évolution des signes cliniques des lésions (taille des lésions, érythème). De plus, l'étude de **Zounooz et al.** mesure le niveau d'interleukine 17 (IL-17) avant et après le traitement à la propolis. Les IL-17 sont des cytokines pro-inflammatoires jouant un rôle dans la pathogenèse de certaines maladies inflammatoires (ex : polyarthrite rhumatoïde), ainsi que dans l'induction du lichen plan, d'après les références de **Zounooz et al.**

Les effets secondaires ou allergiques potentiels ont été surveillés.

### → Résultats

Les deux études montrent que l'usage de la propolis dans le traitement du lichen plan permet :

- Une réduction des symptômes du lichen plan : 2 études
- Une amélioration de l'aspect clinique des lésions : 2 études
- Une réduction du taux sérique d'IL-17 : 1 étude

Tout d'abord, dans l'étude de **Zounooz et al.**, les 25 participants ont ingéré une capsule de propolis par jour, pendant 30 jours. Après 30 jours de traitements, la taille maximale des lésions a diminué de façon significative, de même pour le niveau de douleur et le taux sérique d'IL-17, par rapport à J0. Cette étude n'a pas utilisé de contrôle, ce qui aurait été intéressant pour comparer l'efficacité de la propolis avec un traitement actuel. L'effet de la propolis sur le taux sérique d'IL-17 suggère que la propolis, en plus d'agir sur les signes du lichen plan, peut avoir un effet sur l'évolution de celui-ci. Cela pourrait être pertinent, car actuellement il n'existe aucun remède connu avec peu d'effets secondaires pour le lichen plan.

Ensuite, l'étude de **Joshy et al.** réalisée chez des patients atteints de lichen plan érosif montre que l'application d'un gel à la propolis 5%, 3 fois par jour, pendant 15 jours, est aussi efficace que l'acétonide de triamcinolone 0,1% (un corticoïde) pour réduire la douleur et améliorer l'aspect clinique du lichen. Aucun effet secondaire n'a été rapporté.

Des études plus longues sont à concevoir, dans le but de déterminer le taux de récurrences du lichen plan, et le comparer avec des traitements déjà existants.

### 3.6 Discussion générale sur l'ensemble des études

La majorité des études montre un intérêt thérapeutique à introduire la propolis dans la prise en charge des affections des muqueuses buccales. Cependant, de nombreux travaux sont encore nécessaires pour réussir à obtenir des résultats prévisibles et reproductibles.

Tout d'abord, pour l'ensemble des pathologies des muqueuses buccales évoquées, les études cliniques sur la propolis ne sont pas assez nombreuses, de même pour les patients inclus dans les études. Il serait judicieux de réaliser de nouvelles études contrôlées randomisées, avec davantage de participants, afin d'appuyer les résultats obtenus.

Ensuite, toutes les études ne mentionnent pas l'origine de la propolis (géographique et botanique), ou de façon peu précise. Or citer l'origine de la propolis est primordial, car les propolis d'origines différentes ont des compositions différentes et donc des effets biologiques variables. Ce manque d'informations peut impacter la solidité des études. Pour assurer leur reproductibilité, une des solutions serait la standardisation de la propolis, selon l'origine végétale et le profil chimique ; ou l'isolement des multiples principes actifs responsables des activités biologiques.

De plus, le mode d'administration, la forme galénique, la concentration en propolis, les procédés de fabrication, les modalités d'administration, la durée d'administration des produits testés, le temps de suivi des participants, etc. manquent d'homogénéité. Il serait intéressant de réaliser des études avec les mêmes conditions opératoires pour pouvoir comparer les études entre elles. C'est ce qui a été réalisé pour deux études traitant de l'herpès oro-labial : le même extrait de propolis d'Europe centrale (GH 2002) a été administré aux patients, en suivant les mêmes modalités d'administration. Ce sont les seules études comparables entre elles.

Enfin, les échelles d'évaluation utilisées pour mesurer les paramètres cliniques sont différentes entre les études. C'est le cas par exemple des échelles d'évaluation de la mucite, où il serait pertinent de développer une échelle universelle. De la même manière, certains paramètres cliniques sont autoévalués par le patient, sans suivi médical (exemple : études sur les aphtoses buccales récidivantes), ce qui rend les résultats subjectifs et difficiles à interpréter. Il pourrait être intéressant de mettre en place une méthode d'analyse plus objective.

## **CONCLUSION**

Cette étude de la littérature montre que la propolis est un agent naturel prometteur dans la prise en charge de l'ensemble des pathologies des muqueuses buccales évoquées : maladies parodontales, mucites buccales radio ou chimio-induites, aphtes et aphtoses buccales, herpès oro-labial, stomatites candidosique et lichen plan, grâce à sa composition riche en composés phénoliques.

Cependant, sa composition est également son point faible : sa composition variable influe sur ses effets biologiques. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour, dans l'idéal, réussir à obtenir une propolis standardisée, avec des effets reproductibles. De même des études *in vivo* à long terme seraient pertinentes, pour renforcer les données actuelles.

La propolis pourrait à l'avenir, être utilisée comme complément aux traitements actuels, ou comme alternative aux antiseptiques utilisés. Attention toutefois à bien suivre les conseils d'utilisation du fabricant.

## **BIBLIOGRAPHIE**

- [1] É. Larousse. Définitions : miel - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. 2021[cité 6 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/miel/51365>
- [2] Dr Denis R. La santé par les abeilles: bienfaits et limites de l'apithérapie. Eugen Ulmer EDS. 2020.144p.
- [3] É. Larousse. Définitions : propolis - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. 2021 [cité 6 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/propolis/64390>
- [4] Rojczyk E, Klama-Baryła A, Łabuś W, Wilemska-Kucharzewska K, et Kucharzewski M. Historical and modern research on propolis and its application in wound healing and other fields of medicine and contributions by Polish studies. *J Ethnopharmacol.* Nov 2020;262:113159. doi: 10.1016/j.jep.2020.113159.
- [5] Kuropatnicki AK, Szliszka E, et Krol W. Historical aspects of propolis research in modern times. *Evid Based Complement Alternat Med.* Avr 2013;2013:964149. doi: 10.1155/2013/964149.
- [6] Przybyłek I, Karpiński TM. Antibacterial properties of propolis. *Molecules.* Mai 2019;24(11):2047. doi: 10.3390/molecules24112047.
- [7] Cardinault N, Cayeux M-O, et Percie du Sert P. La propolis : origine, composition et propriétés. *Phytothérapie.* Oct 2021;10(5):298-304. doi: 10.1007/s10298-012-0733-y.
- [8] Ahangari Z, Naseri M, et Vatandoost F. Propolis : Chemical composition and its applications in endodontics. *IranEndod J.*2018;13(3):285-292. doi: 10.22037/iej.v13i3.20994.
- [9] Zuhendri F, Felitti R, Fearnley J, et Ravalía M. The use of propolis in dentistry, oral health, and medicine: A review. *J.Oral Biosci.* Mars 2021;63(1):23-34. doi: 10.1016/j.job.2021.01.001.
- [10] Syndicat d'Apiculture du Rhône. La propolis, de la récolte à l'utilisation [Internet]. 2021[cité 20 sept 2021]. Disponible sur: <http://rhone-apiculture.fr/la-propolis-de-la-recolte-a-l-utilisation.html>
- [11] Abbasi AJ, Mohammadi F, Bayat M, Gema SM, Ghadirian H, Seifi H, Bayat H, et Bahrami N. Applications of propolis in dentistry : A Review. *Ethopie J Santé Sci.* Juil 2018;28(4):505-512. doi: 10.4314/ejhs.v28i4.16.
- [12] Anjoum SI, Ullah A, Khan KA, Attaullah M, Khan H, Ali H, Bashir MA, Tahir M, Ansari MJ, Ghramh HA, Adgaba N, et Dash CK. Composition and functional properties of propolis (bee glue) : A review. *Saudi J Biol Sci.* Nov 2019;26(7):1695-1703. doi: 10.1016/j.sjbs.2018.08.013.
- [13] Kocot J, Kiełczykowska M, Luchowska-Kocot D, Kurzepa J, et Musik I. Antioxidant potential of propolis, bee pollen, and royal jelly: possible medical application. *Oxid Med Cell Longev.* Mai 2018;2018:7074209. doi: 10.1155/2018/7074209.
- [14] Apiservices. Le pas à pas : un peu de propolis pour la famille [Internet]. 2014[cité 6 oct 2021]. Disponible sur : <https://www.apiservices.biz/fr/articles/classes-par-popularite/94-le-pas-a-pas-un-peu-de-propolis-pour-la-famille>
- [15] Velikova M, Bankova V, Sorkun K, Houcine S, Tsvetkova I, et Kujumgiev A. Propolis from the Mediterranean Region: chemical composition and antimicrobial activity. *Z Für Naturforschung C.* oct 2000;55(9-10):790-3. doi: 10.1515/znc-2000-9-1019.

- [16] Bankova V. Chemical diversity of propolis and the problem of standardization. *J Ethnopharmacol.* août 2005;100(1-2):114-117. doi: 10.1016/j.jep.2005.05.004.
- [17] Pasupuleti VR, Sammugam L, Ramesh N, et Gan SH. Honey, Propolis, and royal jelly : a comprehensive review of their biological actions and health benefits. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:1259510. doi: 10.1155/2017/1259510.
- [18] Kujungiev A, Tsvetkova I, Serkedjieva Y, Bankova V, Christov R, et Popov S. Antibacterial, antifungal and antiviral activity of propolis of different geographic origin. *J Ethnopharmacol.* vol. Mars 1999;64(3):235-240. doi: 10.1016/s0378-8741(98)00131-7.
- [19] Bhargava P, Mahanta D. Experimental evidence for therapeutic potentials of propolis. *nutrients.* Jul 2021;13(8):2528. doi: 10.3390/nu13082528.
- [20] Shahinozzaman M, Basak B, Emran R, Rozario P, et Obanda DN. Artepillin C : A comprehensive review of its chemistry, bioavailability, and pharmacological properties. *Fitoterapia.* Nov 2020;147:104775. doi: 10.1016/j.fitote.2020.104775.
- [21] El-Guendouz S, Lyoussi B, et Miguel MG. Insight on propolis from mediterranean countries : chemical composition, biological activities and application fields. *Chem Biodivers.* Jul 2019;16(7):e1900094; doi: 10.1002/cbdv.201900094.
- [22] Eroglu N, Akkus S, Yaman M, Asci B, et Silici S. Amino acid and vitamin content of propolis collected by native caucasian honeybees. *Journal of Apiculture Science.* Déc 2016;60(2):101-110. doi: 10.1515/jas-2016-0021.
- [23] Almuhayawi MS. Propolis as a novel antibacterial agent. *Saudi J Biol Sci.* Nov 2020;27(11):3079-3086. doi: 10.1016/j.sjbs.2020.09.016.
- [24] Salomao K, Pereira PR, Campos LC, Borba CM, Cabello PH, Marcucci MC, et de Castro SL. Brazilian Propolis : Correlation between chemical composition and antimicrobial activity. *Evid Based Complement Alternat Med.* Sept 2008;5(3):317-24. doi: 10.1093/ecam/nem058.
- [25] Pobiega K, Gniewosz M, et Kraśniewska K. Antimicrobial and antiviral properties of different types of propolis. *Zesz Probl Postępów Nauk Rol.* Juin 2017;589:69-79. doi: 10.22630/ZPPNR.2017.589.22.
- [26] Liu A-L, Wang H-D, Lee SM, Wang Y-T, et Du G-H. Structure–activity relationship of flavonoids as influenza virus neuraminidase inhibitors and their in vitro anti-viral activities. *Bioorg Med Chem.* Août 2008;16(15):7141-7147. doi: 10.1016/j.bmc.2008.06.049.
- [27] Shimizu T, Hino A, Tsutsumi A, Park YK, Watanabe W, et Kurokawa M. Anti-influenza virus activity of propolis in vitro and its efficacy against influenza infection in Mice. *Antivir Chem Chemother.* Févr 2008;19(1):7-13. doi: 10.1177/095632020801900102.
- [28] Machado JL, Assunção AK, da Silva MC, Dos Reis AS, Costa GC, Arruda D de S, Rocha BA, Vaz MM, Paes AM, Guerra RN, Berreta AA, et do Nascimento FR. Brazilian Green propolis: anti-inflammatory property by an immunomodulatory activity. *Evid. Based Complement Alternat Med.* Déc 2012;2012:157652. doi: 10.1155/2012/157652.
- [29] Mirzoeva OK, Calder PC. The effect of propolis and its components on eicosanoid production during the inflammatory response. *Prostaglandins leukot. Essent Fatty Acids.* Déc 1996;55(6):441-449. doi: 10.1016/S0952-3278(96)90129-5.
- [30] Zabaïou N, Fouache A, Trousson A, Baron S, Zellaoui A, Lahouel M, et Laboccaro JA. Biological properties of propolis extracts : Something new from an ancient product. *Chim Phys Lipides.* Oct 2017;207:214-222. doi: 10.1016/j.chemphyslip.2017.04.005.

- [31] Ahan MR, Kunimasa K, Kumazawa S, Nakayama T, Kaji K, Uto Y, Hori H, Nagasawa H, et Ohta T. Correlation between antiangiogenic activity and antioxidant activity of various components from propolis. *Mol Nutr Food Res*. Mai 2009;53(5):643-51. doi: 10.1002/mnfr.200800021.
- [32] É. Larousse. Définitions : angiogenèse - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. 2021 [cité 15 Déc 2021]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/angiogen%C3%A8se/3473>
- [33] Patel S. Emerging adjuvant therapy for cancer: propolis and its constituents. *Journal of Dietary Supplements*. Mai 2016;13(3):245-268. doi: 10.3109/19390211.2015.1008614.
- [34] Chung TW, Moon SK, Chang YC, Ko JH, Lee YC, Cho G, Kim SH, Kim JG, et Kim CH. Novel and therapeutic effect of caffeic acid and caffeic acid phenyl ester on hepatocarcinoma cells : complete regression of hepatoma growth and metastasis by dual mechanism. *The Faseb Journal*. Nov 2004;18(14):1670-1681. doi: 10.1096/fj.04-2126com.
- [35] Olczyk P, Komosinska-Vassev K, Wisowski G, Mencner L, Stojko J, et Kozma EM. Propolis modulates fibronectin expression in the matrix of thermal injury. *Bio Med Res Int*. Janv 2014;2014:748101. doi: 10.1155/2014/748101.
- [36] Magro Filho O, Carvalho AC. Application of propolis to dental sockets and skin wounds. *J Nihon Univ Sch Dent*. Mars 1990;32(1):4-13. doi: 10.2334/josnusd1959.32.4.
- [37] Paintz M, Metzner J. On the local anaesthetic action of propolis and some of its constituents. *Pharmazie*. Déc 1979;34(12):839-841. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/545354/>
- [38] Braakhuis A. Evidence on the Health benefits of supplemental propolis. *Nutrients*. Nov 2019;11(11):2705. doi: 10.3390/nu11112705.
- [39] Pharmaglobe. Bien utiliser la propolis: le guide [Internet]. 2021 [cité 9 août 2022]. Disponible sur: <https://www.pharmaglobe.lu/blog/immunit%C3%A9/propolis>
- [40] CNEP. Classification de Chicago 2017 [Internet]. 2017 [cité 20 avril 2022]. Disponible sur: <https://www.cneparo.fr/index.php/le-cnep/guides-et-referentiels-en-parodontologie/115-la-classification-de-chicago-2017>
- [41] Bouchard P. Parodontologie et dentisterie implantaire. Volume 1: Médecine parodontale. Collection Odontologie. Paris: Lavoisier, 2015.
- [42] Stahli A, Schröter H, Bullita S, Serralutzu F, Doré A, Nietzsche S, Milia E, Sculean A, et Eick S. In vitro activity of propolis on oral microorganisms and biofilms. *Antibiot Basel Switz*. Août 2021;10(9):1045. doi: 10.3390/antibiotics10091045.
- [43] Gebara ECE, Lima LA, et Mayer MPA. Propolis antimicrobial activity against periodontopathic bacteria. *Braz J Microbiol*. Déc 2002;33:365-369. doi: 10.1590/S1517-83822002000400018.
- [44] Feres M, Figueiredo LC, Barreto I, Coelho M, Araujo M, et Cortelli S. In vitro antimicrobial activity of plant extracts and propolis in saliva samples of healthy and periodontally-involved subjects. *J Int Acad Periodontol*. Juill 2005;7(3):90-96. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16022025/>
- [45] de Souza Ferreira SB, de Assis Dias BR, Obregón CS, Gomes CC, de Auráújo Pereira RR, Ribeiro Godoy JS, Estivalet Svidzinski TI, et Bruschi ML. Microparticles containing propolis and metronidazole : in vitro characterization, release study and antimicrobial activity against periodontal pathogens. *Pharm Dev Technol*. Mars 2014;19(2):173-180. doi: 10.3109/10837450.2013.763262.

- [46] Akca AE, Akca G, Topçu FT, Macit E, Pıkdöken L, et Özgen I. The Comparative evaluation of the antimicrobial effect of propolis with chlorhexidine against oral pathogens: an in vitro study. *BioMed Res Int*. Fév 2016;2016:3627463. doi: 10.1155/2016/3627463.
- [47] Santiago KB, Piana GM, Conti BJ, Cardoso EO, Murbach Teles Andrade BF, Zanutto MR, Mores Rall VL, Fernandes AJ, et Sforcin JM. Microbiological control and antibacterial action of a propolis-containing mouthwash and control of dental plaque in humans. *Nat Prod Res*. Juin 2018;32(12):1441-1445. doi: 10.1080/14786419.2017.1344664.
- [48] Yoshimasu Y, Ikeda T, Sakai N, Yagi U, Hirayama S, Morinaga Y, Furukawa S, et Nakao R. Rapid bactericidal action of propolis against *Porphyromonas gingivalis*. *J Dent Res*. Juillet 2018;97(8):928-936. doi: 10.1177/0022034518758034.
- [49] Millones-Gomez PA, Tay Chu Jon LY, Maurtua Torres DJ, Bacilio Amaranto RE, Collantes Diaz IE, Minchon Medina CA, et Calla Choques JS. Antibacterial, antibiofilm, and cytotoxic activities and chemical compositions of peruvian propolis in an in vitro oral biofilm. *F1000Research*. Oct 2021;10:1093. doi: 10.12688/f1000research.73602.2.
- [50] Iswari AP, Riyanti E, et Hadidjah D. Plaque index differences before and after teeth brushing with and without propolis dentifrice. *Padjadjaran J Dent*. Mars 2010;22(1):14072. doi: 10.24198/pjd.vol22no1.14072.
- [51] Pereira EM, da Silva JLF, da Silva FF, de Luca MP, Ferreira EF, Lorentz TC, et Santos VR. Clinical evidence of the efficacy of a mouthwash containing propolis for the control of Plaque and gingivitis : A phase II study. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM*. 2011;2011:750249. doi: 10.1155/2011/750249.
- [52] Dodwad V, et Kukreja BJ. Propolis mouthwash : A new beginning. *J Indian Soc Periodontol*. 2011;15(2)-121-125. doi: 10.4103/0972-124X.84379.
- [53] Listyasari N, Santoso O. Inhibition of dental plaque formation by toothpaste containing propolis. *Dental Journal Majalah Kedokteran Gigi*. Déc 2012;45(4):208-211. doi: 10.20473/J.DJMKG.V45.I4.P208-211.
- [54] Tanasiewicz M, Skucha-Nowak M, Dawiec M, Król W, Skaba D, et TwardawaH. Influence of hygienic preparations with a 3% content of ethanol extract of brazilian propolis on the state of the oral cavity. *Adv Clin Exp Med Off Organ Wroclaw Med Univ*. Févr 2012;21(1):81-92. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23214304/>
- [55] Skaba D, Morawiek T, et al. Influence of the toothpaste with brazilian ethanol extract propolis on the oral cavity health. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM*. 2013;2013:215391. doi: 10.1155/2013/215391.
- [56] Bretz WA, Paulino N, Nör J, et Moreira A. The effectiveness of propolis on gingivitis: a randomized controlled trial. *J Altern Complement Med N Y N*. Déc 2014;20(12):943-948. doi: 10.1089/acm.2013.0431.
- [57] Anaute-Netto C, Anido-Anido A, Leegoy HR, Matsumoto R, Alonso RC, Marcucci MC, Paulino N, et Bretz WA. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial on the effects of propolis and chlorhexidine mouthrinses on gingivitis. *Braz Dent Sci*. 2014;17(1):11-15. doi: 10.14295/bds.2014.v17i1.947.
- [58] Peycheva S, Apostolova E, Gardjeva P, Peychev Z, Kokova V, Angelov A, Slavov A, et Murdjeva M. Effect of Bulgarian propolis on the oral microflora in adolescents with plaque-induced gingivitis. *Rev Bras Farmacogn*. Mai 2019;29(3):271-277. doi: 10.1016/j.bjp.2018.11.001.

- [59] Dehghani M, Abtahi M, Hasanzadeh N, Farahzad Z, Noori M. Effect of Propolis mouthwash on plaque and gingival indices over fixed orthodontic patients. *J. Clin. Exp. Dent. Mars* 2019;11(3):e244-e249. doi: 10.4317/jced.55026.
- [60] Kiani S, Birang R, et Jamshidian N. Effect of Propolis mouthwash on clinical periodontal parameters in patients with gingivitis: A double-blinded randomized clinical trial. *Int. J. Dent. Hyg. Août* 2021;20(2):434-440. doi: 10.1111/idh.12550.
- [61] Bapat S, Nagarajappa R, Ramesh G, et Bapat K. Effect of propolis mouth rinse on oral microorganisms - a randomized controlled trial. *Clin. Oral Investig. Nov* 2021;25(11):6139-6146. doi: 10.1007/s00784-021-03913-9.
- [62] Lotif MAL, Valadas LAR, Fechine FV, Fonseca SCG, Bandeira MAM, Dantas TCFB, Rodrigues Neto EM, Squassi A, et Fonteles MMF. A double-blind randomized clinical trial of Brazilian red propolis dentifrice efficacy in orthodontic patients. *J Oral Sci. Janv* 2022;64(1):28-32. doi: 10.2334/josnusd.21-0270.
- [63] Gebaraa EC, Pustiglioni AN, de Lima LA, et Mayer MP. Propolis extract as an adjuvant to periodontal treatment. *Oral Health Prev Dent.* 2003;1(1):29-35. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15643746/>
- [64] Cairo R, Gomes RT, *et al.* Periodontitis treatment with Brazilian green propolis gel. *Pharmacologyonline. Janv* 2006;3:336-341. vol.3, p.336-341, janv. [https://www.researchgate.net/publication/227942207\\_Periodontitis\\_treatment\\_with\\_Brazilian\\_green\\_propolis\\_gel](https://www.researchgate.net/publication/227942207_Periodontitis_treatment_with_Brazilian_green_propolis_gel)
- [65] Coutinho A. Honeybee propolis extract in periodontal treatment: A clinical and microbiological study of propolis in periodontal treatment. *Indian J. Dent. Res. Janv* 2012;23(2)-294. doi: 10.4103/0970-9290.100449.
- [66] Sanghani NN, S.BM, et S. S. Health from the Hive: Propolis as an adjuvant in the treatment of chronic periodontitis - A clinicomicrobiologic study. *J. Clin. Diagn. Res. JCDR. Sept* 2014;8(9)-ZC41-ZC44. doi: 10.7860/JCDR/2014/8817.4856.
- [67] Kumar A, Sunkara MS, Pantareddy I, et Sudhakar S. Comparison of plaque inhibiting efficacies of aloe vera and propolis tooth gels: a randomized PCR Study. *J. Clin. Diagn. Res. JCDR. Sept* 2015;9(9):ZC01-ZC03. doi: 10.7860/JCDR/2015/13185.6413.
- [68] Kirti S, Khuller N, Bansal P, et Singh P. To assess the clinical and microbiological effects of subgingival irrigation with propolis extract and chlorhexidine as an adjunct to scaling and root planing in patients affected with chronic periodontitis - a comparative study. *J.Pharm.Biomed.Sci.Nov* 2017;7(11). <http://lawarencepress.com/ojs/index.php/JPBMS/article/view/486>
- [69] Sreedhar A, John P, Pai J, Baramappa R, et Sikkander S. Efficacy of propolis as an adjunct to scaling and root planing in patients with chronic periodontitis - placebo controlled study. *Natl.J.Integr.Res.Med.* 2017;8(4). <http://nicpd.ac.in/ojs/index.php/njirm/article/view/1272>
- [70] de Andrade D, Carvalho I, Gadoi B, Rosa L, Barreto L, et Pallos D. Subgingival irrigation with a solution of 20% propolis extract as an adjunct to non-surgical periodontal treatment: a preliminary study. *J Int Acad Periodontol.* Oct 2017;19(4):145-151. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31473730/>
- [71] Giammarinaro E, Marconcini S, Genovesi A, Poli G, Lorenzi C, et Covani U. Propolis as an adjuvant to non-surgical periodontal treatment: a clinical study with salivary anti-oxidant capacity assessment. *Minerva Stomatol.* Oct 2018;67(5):183-188. doi: 10.23736/S0026-4970.18.04143-2.

- [72] Nakao R, Senpuku H, Ohnishi M, Takai H, et Ogata Y. Effect of topical administration of propolis in chronic periodontitis. *Odontology*. Oct 2020;108(4):704-714. doi: 10.1007/s10266-020-00500-4.
- [73] Lisbona-González MJ, Muñoz-Soto E, Reyes-Botella C, Olmedo-Gaya M, Diaz-Castro J, et Moreno-Fernandez J. Study of the antimicrobial Effect of an ethanolic extract of propolis in periodontal disease. *Appl Sci*. Janv 2021;11(16). doi: 10.3390/app11167463.
- [74] Salvatori C, Bernardo M, Colonna A, Gargari M, Galeotti F, Zaccaria V, et Volpi N. Effectiveness of a standardized propolis extract in non-surgical periodontal therap. *Reseach Square*. Avr 2021. doi: 10.21203/rs.3.rs-418104/v1.
- [75] Afsos. Mucites bucco-pharyngées et traitements anti-cancéreux [Internet]. 2015 [cité 21 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.afsos.org/wp-content/uploads/2016/12/Mucites-remis-AFSOS-NOVARTIS-2015.pdf>
- [76] Beauvillain de Montreuil C. Pathologie de la muqueuse buccale. Société française d'Oto-Rhino-Laryngologie et de Chirurgie de la face et du cou. 2009.
- [77] Kuffer R, La muqueuse buccale : de la clinique au traitement. *Med'com*. 2010.
- [78] *Revue Médicale Suisse*. Aptides récidivants: comment faire face [Internet]. 2010 [cité 4 avril 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2010/revue-medicale-suisse-265/aphtes-recidivants-comment-faire-face>
- [79] Al-Sultan F. Aqueous extract of propolis in the treatment of recurrent aphthous stomatitis (Double blind study). *Al-Rafidain Dent J*. Juin 2003;3(2):96-102. vol. 3, n° 2, p. 96-102. doi: 10.33899/rden.2003.165763.
- [80] Samet N, Laurent C, Susarla S, et Samet-Rubinsteen N. The effect of bee propolis on recurrent aphthous stomatitis: a pilot study. *Clin Oral Investig*. Juin 2007;11(2):143-147. doi: 10.1007/s00784-006-0090-z.
- [81] Lotufo MA, Júnior C, Shimizu MT, Cabral R, et Birman EG. Clinical evaluation of the topical use of propolis in recurrent minor aphthous ulceration. *Braz. Dent Sci*. 2006;8(3). doi: 10.14295/bds.2005.v8i3.327.
- [82] Rasool B, Ali H. Propolis buccal paste in treatment of aphtous ulceration : formulation and clinical evaluation. *Asian J Pharm Clin Res*. août 2011;4(4):29-33. [https://www.researchgate.net/profile/Bazigha-Abdul-Rasool/publication/232957610\\_propolis\\_buccal\\_paste\\_in\\_treatment\\_of\\_aphtous\\_ulceration\\_formulation\\_and\\_clinical\\_evaluation/links/09e41509b30d028ead000000/pdf](https://www.researchgate.net/profile/Bazigha-Abdul-Rasool/publication/232957610_propolis_buccal_paste_in_treatment_of_aphtous_ulceration_formulation_and_clinical_evaluation/links/09e41509b30d028ead000000/pdf)
- [83] Tonkabony A, Najafi S, Mehrpour S, Kharazi Fard MJ. Efficacy of propolis mouth wash for treatment of recurrent aphthous stomatitis. *J Craniomaxillofac Res*. 2016;3(3):211-218. <https://jcr.tums.ac.ir/index.php/jcr/article/view/90>
- [84] Rodríguez-Archilla A, Raissouni T. Randomized clinical trial of the effectiveness of complementary therapies for recurrent aphthous stomatitis. *Med Clin (Barc)*. Juill 2017;149(2):55-60. doi: 10.1016/j.medcli.2016.12.031.
- [85] Arafa MG, Ghalwash D, El-Kersh DM, et Elmazar MM. Propolis-based niosomes as oromuco-adhesive films: A randomized clinical trial of a therapeutic drug delivery platform for the treatment of oral recurrent aphthous ulcers. *Sci Rep*. Déc 2018;8:18056. doi: 10.1038/s41598-018-37157-7.
- [86] Vidal. Recommandations herpès cutanéomuqueux [Internet]. 2022 [cité 4 avril 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/herpes-cutaneomuqueux-1479.html>

- [87] Haute Autorité de Santé. Prise en charge de l'herpès cutanéomuqueux chez le sujet immunocompétent (manifestations oculaires exclues) [Internet]. 2006 [cité 4 avril 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_272087/fr/prise-en-charge-de-l-herpes-cutaneo-muqueux-chez-le-sujet-immunocompetent-manifestations-oculaires-exclues](https://www.has-sante.fr/jcms/c_272087/fr/prise-en-charge-de-l-herpes-cutaneo-muqueux-chez-le-sujet-immunocompetent-manifestations-oculaires-exclues)
- [88] Hoheisel O. The effects of Herstat (3% propolis ointment ACF) application in cold sores : A double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Clin Res*. Janv 2001;4:65-75. [https://www.researchgate.net/publication/286724416\\_The\\_effects\\_of\\_Herstat\\_3\\_propolis\\_ointment\\_ACF\\_application\\_in\\_cold\\_soers\\_A\\_double-blind\\_placebo-controlled\\_clinical\\_trial](https://www.researchgate.net/publication/286724416_The_effects_of_Herstat_3_propolis_ointment_ACF_application_in_cold_soers_A_double-blind_placebo-controlled_clinical_trial)
- [89] Holcová S, Hladíková M. Efficacy and tolerability of propolis special extract gh 2002 as a lip balm against herpes labialis : a randomized, double-blind three-arm dose finding study. *Health (N Y)*. Janv 2011;3(1):49-55. doi: 10.4236/health.2011.31010.
- [90] Arenberger P, Arenbergerova M, Hladíková M, Holcova S, et Ottillinger B. Comparative study with a lip balm containing 0.5% propolis special extract GH 2002 versus 5% aciclovir cream in patients with herpes labialis in the papular/erythematous stage: A single-blind, randomized, two-arm study. *Curr Ther Res Clin Exp*.2018;88:1-7. doi: 10.1016/j.curtheres.2017.10.004.
- [91] Jautová J, Zelenková H, Drotarová K, Nejdková A, Grünwaldová B, et Hladíková M. Lip creams with propolis special extract GH 2002 0.5% versus aciclovir 5.0% for herpes labialis (vesicular stage): Randomized, controlled double-blind study. *Wien Med Wochenschr* 1946. Mai 2019;169(7-8):193-201. vol. 169, n° 7-8, p. 193-201. doi: 10.1007/s10354-018-0667-6.
- [92] Le courrier du dentiste. Les stomatites sous prothétiques : Dossiers du mois [Internet]. 2002 [cité 5 avril 2022]. Disponible sur: <https://www.lecourrierdudentiste.com/dossiers-du-mois/les-stomatites-sous-prothetiques.html>
- [93] Santos VR, Gomes RT, de Mesquita RA, de Moura MDG, França EC, de Aguiar EG, Naves MD, Abreu JAS, et Abreu SRL. Efficacy of brazilian propolis gel for the management of denture stomatitis : a pilot study. *Phytother Res PTR*. Nov 2008;22(11):1544-1547. doi: 10.1002/ptr.2541.
- [94] Santos VR, Pimenta FJGS, Aguiar MCF, do Carmo MAV, Naves MD, et Mesquita RA. Oral candidiasis treatment with Brazilian ethanol propolis extract. *Phytother Res*. 2005;19(7):652-654. doi: 10.1002/ptr.1715.
- [95] Pina GM, Lia EN, Berreta AA, Nascimento AP, Torres EC, Buszinski AF, de Campos TA, Coelho EB, et Martins VP. Efficacy of propolis on the denture stomatitis treatment in older adults: a multicentric randomized trial. *Evid Based Complement. Altern Med ECAM*. 2017;2017:8971746. doi: 10.1155/2017/8971746.
- [96] Fénélon M, Boraveli F, Castros S, Fricain JC. 62<sup>ème</sup> Congrès de la SFCO. Traitement du lichen plan buccal érosif cortico-résistant par mycrophénolate mofétil: 3 cas. Juillet 2014. <https://www.sfco-congres.org/articles/sfmbcb/pdf/2014/01/sfco-62-02010.pdf>
- [97] Zenouz AT, Mehdipour M, Abadi RTA, *et al*. Effet of use of propolis on serum levels of Il-17 and clinical symptoms and signs in patients with ulcerative oral lichen planus. *Oral Surgery Oral Medecine Oral Pathology Oral Radiology*. Mars 2015;119(3):e166-e167. doi: 10.1016/j.oooo.2014.07.285
- [98] Joshy A, Doggalli N, Patil K, et Kulkarni PK. To evaluate the efficacy of topical propolis in the management of symptomatic oral lichen planus : a randomized controlled trial. *Contemp Clin Dent*. 2018;9(1):65-71. doi: 10.4103/ccd.ccd\_751\_17.
- [99] Tomaževič T, Jazbec J. A double blind randomised placebo controlled study of propolis (bee glue) effectiveness in the treatment of severe oral mucositis in chemotherapy

treated children. *Complement Ther Med*. Août 2013;21(4):306-312. doi: 10.1016/j.ctim.2013.04.002.

[100] Javadzahdeh Bolouri A, Pakfetrat A, Tonkaboni A, Aledavood SA, Fathi Najafi M, Delavarian Z, Shakeri MT, et Mohtashami A. Preventing and therapeutic effect of propolis in radiotherapy induced mucositis of head and neck cancers: a triple-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Iran J Cancer Prev*. Oct 2015;8(5):e4019. doi: 10.17795/ijcp-4019.

[101] AkhavanKarbassi MH, Yazdi MF, Ahadian H, et SadrAbad MJ. Randomized double blind placebo controlled trial of propolis for oral mucositis in patients receiving chemotherapy for head and neck cancer. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2016;17(7):3611-3614. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27510017/>

[102] Eslami H, Pouralibaba F, Falsafi P, Bohluli S, Najati B, Negahdari R, et Ghanizadeh M. Efficacy of Hypozalix spray and propolis mouthwash for prevention of chemotherapy-induced oral mucositis in leukemic patients: A double-blind randomized clinical trial. *J Dent Res Dent Clin Dent. Prospects*. 2016;10(4):226-233. doi: 10.15171/joddd.2016.036.

[103] Piredda M, Facchinetti G, Biagioli V, Giannarelli D, Armento G, Tonini G, et De Marinis MG. Propolis in the prevention of oral mucositis in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a pilot randomised controlled trial. *Eur J Cancer Care (Engl)*. Nov 2017;26(6). doi: 10.1111/ecc.12757.

[104] Salehi M, Saedi M, Ghorbani A, Ghodrati P, Moosazadeh M, Rostamkalaei S, Hatkehlouei MB, et Molania T. The Effect of propolis tablet on oral mucositis caused by chemotherapy. *Gazi Med J*. 2018;29(3). doi: 10.12996/gmj.2018.55.

[105] Dastan F, Ameri A, Dodge S, Hamidi Shishvan H, Pirsalehi A, et Abbasinazari M. Efficacy and safety of propolis mouthwash in management of radiotherapy induced oral mucositis ; a randomized, double blind clinical trial. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2020;25(6):969-973. doi: 10.1016/j.rpor.2020.09.012.

## **LISTE DES FIGURES**

Figure 1: Granulés de propolis isolés sur fond blanc .....	16
Figure 2 : Remodelage avec de la propolis de la structure en nid d'abeille .....	18
Figure 3 : Composition de la propolis brute, selon l'étude d'Ahangari et al., 2018 (8) .....	20
Figure 4 : Composition chimique de la propolis pure, selon l'étude de Velikova et al. (16)...	22
Figure 5 : structure chimique de flavonoïdes .....	24
Figure 6 : structure chimique de flavonoïdes .....	24
Figure 7: Structure chimique de l'Artépilline C .....	24
Figure 8 : Structure chimique de CAPE.....	24
Figure 9: Structure chimiques des amyrynes alpha et beta .....	25
Figure 10: Activités biologiques de la propolis .....	27
Figure 11 : Les mécanismes antibactériens de la propolis .....	28
Figure 12 : Les complexes bactériens (selon Socransky et al.).....	38
Figure 13 : Prise en charge des maladies parodontales .....	39
Figure 14 : Echelle NCI-CTC .....	46
Figure 15 : Echelle de l'OMS .....	46
Figure 16: Traitement des aphtoses buccales récidivantes, selon leur forme clinique.....	50
Figure 17 : Physiopathologie de l'herpes virus.....	52

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau 1 : Classification des flavonoïdes présents dans les différents types de propolis .....	23
Tableau 2 : Les principaux types de propolis et leurs caractéristiques .....	26
Tableau 3 : Indications de la propolis .....	35
Tableau 5 : Les facteurs de risque des maladies parodontales .....	39
Tableau 6: Facteurs favorisant des candidoses buccales.....	55

## **LISTE DES ANNEXES**

ANNEXE 1 : Etudes expérimentales *in vitro* de l'effet de la propolis sur les micro-organismes parodontopathogènes.

ANNEXE 2 : Etudes chez l'Homme, de la propolis dans la prévention des maladies parodontales et dans le traitement des gingivites

ANNEXE 3 : Etudes chez l'Homme, de la propolis dans le traitement des parodontites

ANNEXE 4 : Etudes chez l'Homme de l'effet de la propolis sur les mucites buccales radio ou chimio-induites

ANNEXE 5 : Etudes chez l'Homme de l'effet de la propolis sur les aphtes buccaux

ANNEXE 6 : Etudes chez l'Homme de l'effet de la propolis sur l'herpès oro-labial

ANNEXE 7 : Etudes chez l'Homme de l'effet de la propolis sur stomatite sous-prothétique

ANNEXE 8 : Etudes chez l'Homme de l'effet de la propolis sur le lichen plan

### ANNEXE 1 : Etudes expérimentales *in vitro* de l'effet de la propolis sur les micro-organismes parodontopathogènes.

Références	Propolis étudiée	Témoins utilisés	Microorganismes/extraits testés	Paramètres étudiés	Méthodes d'analyse	Résultats	
Gebara et al. – 2002 <b>[43]</b>	-Propolis du Brésil, sous forme d'EEP (70% d'éthanol)	-Solution éthanolique	<i>P. intermedia</i> <i>P. gingivalis</i> <i>C. gingivalis</i> <i>F. nucleatum</i> <i>C. albicans</i>	<i>P. melaninogenica</i> <i>A. actinomycetemcomitans</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E. coli</i> <i>S. aureus</i>	-CMI	Diffusion sur gélose + exposition des souches bactériennes à l'EEP.  CMI : méthode de dilution en bouillon	Effet antimicrobien de l'EEP contre toutes les bactéries parodontopathiques testées et contre les MO capables de provoquer une surinfection ( <i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>E. coli</i> et <i>Candida albicans</i> ).
Feres et al. – 2005 <b>[44]</b>	-Propolis pure  (Type de propolis non mentionné)	-Clou de girofle -Sauge -CHX 0,12% -Eau distillée	-Groupe I : extraits de salive de 25 sujets sains -Groupe II : extraits de salive de 25 sujets atteints de parodontite chronique	-Tailles des zones d'inhibition microbienne (cm)	Diffusion sur gélose des extraits de salive + exposition à la propolis et aux témoins.	Pour les 2 groupes : -Zones d'inhibition microbienne les plus grandes obtenues avec la CHX et la propolis. -Activité antimicrobienne significative de la propolis	
De Souza Ferreira et al. – 2012 <b>[45]</b>	-Solution d'extraction de propolis (rapport propolis/éthanol : 10/90, 30/70, 50/50)	Métronidazole	<i>E. faecalis</i> <i>S. pyogenes</i> , <i>S. mutans</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i> <i>S. aureus</i>	-CMI -Efficacité de piégeage des MO	Préparation de microparticules d'éthylcellulose contenant du métronidazole et une solution d'extraction la propolis.	-Activité de la propolis et du métronidazole contre tous les MO testés. -Efficacité supérieure de la propolis contre les souches de <i>E. faecalis</i> , <i>S. pyogenes</i> et <i>S. mutans</i> , par rapport au métronidazole. -Probable effet de potentialisation entre la propolis et le métronidazole.	
Akca et al. – 2016 <b>[46]</b>	EEP, de propolis de Turquie (20g de propolis dissous dans 100mL d'éthanol à 80%).	-BDB à la CHX 0,2% -Ethanol 80%	<i>S. mutans</i> <i>S. sobrinus</i> <i>L. acidophilus</i> <i>L. salivarius</i> <i>S. aureus</i> <i>A. israelii</i> <i>A. actinomycetemcomitans</i> (AA) <i>P. intermedia</i> <i>P. gingivalis</i> <i>C. albicans</i>	-CMI -CBM	Culture des MO dans 5mL de bouillon spécifique. CMI : méthodes de dilution en gélose et de microdilution en bouillon	CMI : Inhibition équivalente de la croissance des MO testés pour la CHX et l'EEP, sauf AA et <i>P. gingivalis</i> (supériorité pour la CHX). CBM : Effet supérieur de l'EEP contre <i>L. acidophilus</i> , <i>L. salivarius</i> et <i>P. intermedia</i> , mais inférieur contre <i>S. aureus</i> , AA et <i>E. faecalis</i> , par rapport à la CHX. -Efficacité supérieure de l'EEP contre les Gram+ que contre les Gram-. ➔ Efficacité équivalente de l'EEP et de la CHX contre les MO oraux à l'état de biofilm.	

Santiago et al. – 2017 <b>[47]</b>	- Bain de bouche à la propolis  (Type de propolis non mentionné)	-CHX 0,12% -Ethanol 70% -Combinaisons propolis/CHX 0,06%	<i>S.mutans</i> <i>Salmonella</i> <i>Shigella</i> <i>S.aureus</i> <i>P.aeruginosa</i>	-CMI -CBM	Non renseignées	-Inhibition de la croissance bactérienne avec la CHX et la propolis. -Action antibactérienne similaire des combinaisons CHX /propolis et de la CHX/propolis seules, sans effet synergique ou antagoniste.	
Yoshimasu et al. – 2018 <b>[48]</b>	-Propolis du Brésil, sous forme d'EEP	-Ampicilline -Tétracycline	<i>P. gingivalis</i> <i>S. gordonii</i> <i>S. mutans</i> <i>S. sobrinus</i>	-CMI -Activité antibactérienne	<u>CMI</u> : méthodes de dilution en gélose et de microdilution en bouillon <u>Activité antibactérienne</u> : analyse du taux de survie (test de destruction) et analyse de la morphologie bactérienne par MEB et MET.	<u>CMI</u> : <i>P. gingivalis</i> est la souche bactérienne la plus sensible à l'EEP testé. <u>Activité antibactérienne</u> : l'EEP a une activité bactéricide rapide, dose-dépendante, attaquant l'enveloppe bactérienne et augmentant la perméabilité membranaire.	
Gomez et al. – 2021 <b>[49]</b>	-Extraits de propolis (méthanoliques, éthanoliques et chloroformes) -Propolis du Pérou, issues de 13 régions différentes	-CHX 0,12% -Diméthylsulfoxyde -Eau Milli-G (1 :1)	<i>S. gordonii</i> <i>F. nucleatum</i>	-activité cytotoxique de la propolis sur les fibroblastes gingivaux humains -Sensibilités aux MO -Effet de propolis sur le biofilm	<u>Cytotoxicité</u> : méthode de viabilité cellulaire avec le test MTT. <u>Sensibilité aux MO</u> : méthode de diffusion sur gélose <u>Effet sur le biofilm</u> : PCR +microscopie confocale	-Sur les 13 isolats de propolis, seuls 4 ont des effets antibactériens sur les 2 souches bactériennes.  -Seule la fraction méthanolique d'Oxapampa a un effet antibactérien et antibiofilm, sans avoir d'effet cytotoxique sur les fibroblastes gingivaux humains.	
Stähli et al – 2021 <b>[42]</b>	-EEP rouge du Brésil -EEP verte du Brésil -EEP européenne	-Ethanol 35% -NaOCl 0,9% -Solution de digluconate de CHX, 0,2%	<i>S. gordonii</i> <i>A. naeslundii</i> <i>S. mutans</i> <i>S. sobrinus</i> <i>L. acidophilus</i> <i>F. nucleatum</i> <i>-E.corrodens</i>	- <i>P. intermédiaire</i> - <i>C. gingivalis</i> - <i>P. gingivalis</i> - <i>T. forsythia</i> - <i>T.denticola</i> - <i>C. albicans</i>	-CMI -Mode d'action des EEP -Activité antibiofilm des EEP contre 3 biofilms oraux différents (cariogène, parodontal et de Candida)	Mise en culture des MO et exposition 5 minutes aux EEP.  <u>CMI</u> : méthode de dilution en micro-bouillon <u>Mode d'action des EEP et activité antibiofilm</u> : visualisation par MET et MET	-Activité antimicrobienne des EEP contre tous les MO testés -Leur cible principale est la paroi cellulaire microbienne. -Activité antibiofilm par retard de formation et dissolution du biofilm existant à forte dose.

## ANNEXE 2 : Etudes chez l'Homme, de la propolis dans la prévention des maladies parodontales et dans le traitement des gingivites

Références	Nombre de participants n et état bucco-dentaire	Origine de la propolis et forme galénique	Témoins utilisés	Mise en œuvre	Paramètres mesurés et méthodes d'analyse	Résultats
Iswari et al – 2010 <b>[50]</b>	-n=30 (11 à 13 ans) -Etat bucco-dentaire non décrit	-Origine non renseignée  -Dentifrice	-Dentifrice sans propolis	Les participants ont été divisés en 2 groupes (n=15), en fonction du dentifrice utilisé (avec ou sans propolis). Ils ont dû se brosser les dents, 2 fois par jour, pendant 4 jours.	-Evaluation de l'indice de plaque : avec l'indice de performance d'hygiène du patient.  Les mesures ont été réalisées avant le début du traitement et à la fin.	A la fin du traitement : -Réduction significative de l'indice de plaque, dans les 2 groupes. -Réduction supérieure de l'indice de plaque pour le dentifrice sans propolis, par rapport au dentifrice avec de la propolis. ➔ Effet anti-plaque dentaire
Pereira et al – 2011 <b>[51]</b>	-n=25 (18 à 60 ans) -Atteints de gingivite (avec un indice de plaque d'au moins 1,5, et un indice gingival d'au moins 1.)	-Propolis verte brésilienne,  -BDB sans alcool, contenant 5% de propolis	-ras	Tous les participants ont reçu une prophylaxie orale complète. Puis ils ont reçu une brosse à dent et le BdB à la propolis. Ils ont dû se rincer la bouche avec 10ml de BdB, pendant 1 minute, après le brossage des dents, matin et soir, durant 90 jours.	-Evaluation de l'indice de plaque et de l'indice gingival -Analyse des effets secondaires au niveau de la cavité buccale : grâce à un examen complet des tissus mous et durs  Les mesures ont été réalisées à J45 et à J90.	<u>Indice de plaque et gingivale</u> : Réduction significative des 2 indices à J45 et J90, avec le BDB à la propolis et les procédures d'hygiène bucco-dentaire. ➔ Effet anti-inflammatoire et anti-plaque dentaire <u>Examen muqueux</u> : Lors du traitement, 3 cas de sécheresse buccale, 1 cas de sensation de brûlure et 1 un cas de granulome pyogène, ont été rapporté (l'auteur a réfuté le lien de causalité avec la propolis).
Dodwad et al – 2011 <b>[52]</b>	-n=30 (18 à 50 ans) -Sains ou atteints de gingivite	-Origine non renseignée  -BDB	-Solution Saline -BDB à la CHX (0,12%)	Les participants ont été divisés en 3 groupes (n=10), selon le BDB utilisé. Ils ont dû se rincer la bouche, avec le BDB, deux fois par jour, 1 minute, pendant 5 jours ; et ils ont dû s'abstenir de tout autre mesure d'hygiène bucco-dentaire.	-Evaluation de l'indice de plaque et de l'indice gingival  Les mesures ont été réalisées au départ et à J5.	A la fin du traitement : <u>Indice de plaque</u> : réduction pour les 2 groupes, mais la CHX est significativement meilleure que le BdB à la propolis. <u>Indice gingival</u> : le BDB à la propolis est légèrement plus efficace que la CHX. ➔ Effet anti-inflammatoire et anti-plaque dentaire
Listyasari et al. – 2012 <b>[53]</b>	-n=30 (12 à 18 ans) -Sains	-Origine non renseignée  -Dentifrice	-Dentifrice sans propolis	Les participants ont été divisés en 2 groupes (n=15) « témoins » et « traitement », en fonction du dentifrice utilisé. Puis ils ont dû manger les aliments fournis par les chercheurs.	-Evaluation de l'indice de plaque  Les mesures ont été réalisées 4 heures après le brossage dentaire.	<u>Indice de plaque</u> : réduction significative plus importante pour le groupe « traitement » que pour le groupe « témoin ». ➔ Efficacité sur l'inhibition de la formation de la plaque dentaire

<p>Tanasiewicz et al. – 2012 [54]</p>	<p>-n=80, adultes -Sain (groupe I) ou à risque de développer une parodontite, provoquée par la plaque dentaire et/ou le manque d'hygiène (groupe II)</p>	<p>-Type de propolis non renseigné  -EEP 3% inclus dans un dentifrice Dental Polis DX et dans un gel Carepolis sans propolis</p>	<p>-Dentifrice Dental Polis DX sans propolis  -Gel Carepolis sans propolis</p>	<p>Les deux groupes I et II ont été divisés en 4 groupes (n=20) : Groupe T : dentifrice avec propolis Groupe G : dentifrice sans propolis Groupe CT : gel avec propolis Groupe CG : gel sans propolis  Avant le début du traitement, tous les participants ont reçu un enseignement à l'hygiène bucco-dentaire. Le traitement a duré 8 semaines.</p>	<p>-Evaluation de l'indice de plaque -Evaluation de l'indice d'hygiène oral : une coloration avec un kit indicateur de plaque (paramètre G) a été utilisé -Evaluation de l'indice de saignement sulculaire - Analyse des effets secondaires : avec un examen muqueux  Les mesures ont été réalisées à J0, J7 et à 8 semaines.</p>	<p><u>Indice de plaque</u> : amélioration pour les 4 groupes, sans différence significative <u>Indice hygiène orale</u> : amélioration significative de l'état bucco-dentaire, chez les groupes I et II, pour les deux dentifrices, contrairement aux gels. <u>Saignement gingival</u> : amélioration non significative pour le groupe I, pas de différence significative pour le groupe II <u>Effets secondaires</u> : ras ➔ Effet anti-plaque dentaire et anti-inflammatoire</p>
<p>Skaba et al. – 2013 [55]</p>	<p>-n=32, adultes -Sains (groupe I, n=14) ou à risque de développer une parodontite à cause de la plaque dentaire et d'un manque d'hygiène (groupe II, n=18)</p>	<p>-Propolis verte du Brésil  -Dentifrice avec 3% EEP</p>	<p>- Dentifrice sans EEP</p>	<p>Les deux groupes I et II ont utilisés les dentifrices : T : à teneur en EEP (n=7 groupe I, n=9 groupe II) G : sans EEP (n=7 groupe I, n=9 groupe II)  Le traitement a duré 4 semaines.</p>	<p>-Evaluation de l'indice de plaque, de l'indice d'hygiène oral et de l'indice de saignement sulculaire. -Examen microbiologique : pour évaluer l'activité des EEP contre les bactéries parodontopathogènes et <i>C. albicans</i>.  Les mesures ont été réalisées à J0, J7 et à 4 semaines.</p>	<p><u>Examen microbiologique</u> : l'EEP a une activité antibactérienne contre les Gram + et contre <i>C. albicans</i>. <u>Indice hygiène orale</u> : amélioration significative de l'état bucco-dentaire, chez les groupes I et II, avec les deux dentifrices. <u>Indice de plaque</u> : amélioration faible chez les groupes I et II, avec le dentifrice T. <u>Indice de saignement sulculaire</u> : amélioration non significative dans le groupe I, pas de différence significative dans le groupe II, avec le dentifrice T. ➔ Effet antimicrobien, anti-inflammatoire et anti-plaque dentaire</p>
<p>Bretz et al. – 2013 [56]</p>	<p>-n=42 (21 jumeaux de (13 à 22 ans)  -Sains ou atteints de gingivite</p>	<p>-Propolis verte du Brésil  -BDB à la propolis 2%</p>	<p>-BDB contenant 0,05% de NaF et 0,05% de CPC</p>	<p>Chaque jumeau a pris un BDB différent. 1/ <u>Phase d'hygiène bucco-dentaire</u> de 14 jours (J-14 à J0) 2 /<u>Phase de gingivite induite</u>, de 21 jours (J0 à J21) : les participants ont dû s'abstenir de toute forme d'hygiène bucco-dentaire, sauf le BDB étudié (2 fois par jour, 30 secondes). 3/ <u>Phase de récupération</u> : prophylaxie supplémentaire jusqu'au rétablissement</p>	<p>-Analyse de la gingivite : par imagerie numérique standard des tissus mous avec le paramètre G (rougeur) comme paramètre étudié. -Evaluation du score de saignement papillaire : réalisation de mesure PBS au niveau des papilles interproximales.  Les mesures ont été réalisées de J-14 à J21.</p>	<p>38 personnes ont terminé l'étude.  <u>Paramètre G et score de saignement papillaire</u> : réduction pour les deux groupes, mais pas de différence significative entre les deux BDB. Le BDB à la propolis est équivalent à celui du BDB témoin positif.  ➔ Effet anti-inflammatoire</p>

Anauate-Netto et al. – 2014 <b>[57]</b>	-n=60 (18 à 55 ans) -Sains	-Origine non renseignée  -BDB à la propolis 2%	-CHX 0,12% -Placebo (le même que BdB à la propolis sans la propolis)	Les participants ont été divisés en 3 groupes (n=20) : Groupe 1 : BDB à la propolis Groupe 2 : BDB à la CHX Groupe 3 : BDB placebo Ils ont dû se rincer la bouche, 2 fois par jour, pendant 28 jours.	-Evaluation du score de saignement papillaire - Analyse des effets secondaires : avec un examen muqueux  Les mesures ont été réalisées à J0 et J28.	<b>Effets indésirables</b> : tous les groupes ont signalé des effets indésirables, mais moins pour le groupe 1. <b>Score de saignement papillaire</b> : réduction significativement supérieure, à la fin du traitement, pour le groupe 1 par rapport au groupe 2. → Effet anti-inflammatoire
Santiago et al. – 2017 <b>[47]</b>	-n=30 -Etat bucco-dentaire non décrit	-Origine non renseignée  -BDB	-BDB à la CHX, 0,12% -BDB à CHX 0,06%/propolis	Avant le début de l'étude, les sujets ont eu un rendez-vous de prophylaxie dentaire. Les participants ont été divisés en 3 groupes (n=10), selon le BDB utilisé pendant 14 jours (propolis ou CHX ou propolis/CHX).	-Evaluation de l'indice de plaque : avec l'indice de performance d'hygiène du patient.	<b>Indices de plaque</b> : réduction similaire pour les trois BdB, à la fin du traitement. -L'utilisation de la propolis permet de réduire la concentration en CHX, et ainsi réduire sa toxicité. -> Effet anti-plaque dentaire
Psycheva et al. 2018 <b>[58]</b>	-n=70 (12 à 18 ans) -Atteints de gingivite modérée induite par la plaque dentaire	-Propolis de Bulgarie  -Extrait de propolis « Propolin » (10 gouttes) ajouté au dentifrice	-Dentifrice (contenant du triclosan et du zinc), sans ajout de « Propolin »	Après un rendez-vous d'enseignement à l'hygiène bucco-dentaire, les participants ont été divisés en 2 groupes (n=35) : Groupe AP : dentifrice avec ajout de propolis Groupe A : dentifrice sans propolis	-Evaluation de l'indice gingival, de l'indice de plaque -Examen microbiologique  Prélèvement et analyse des échantillons de plaque dentaire à J0 et à J20.	<b>Indice de plaque et indice gingival</b> : diminution significative chez les deux groupes. A J20, les deux indices sont significativement meilleurs pour le groupe AP que A. <b>Examen microbiologique</b> : dans le groupe AP, l'ajout de propolis a permis un effet plus important contre la microflore anaérobie, et une éradication de <i>C. albicans</i> . → Effet antimicrobien, anti-inflammatoire et anti-plaque dentaire
Dehghani et al – 2019 <b>[59]</b>	-n=40 (15 à 35 ans, avec un traitement orthodontique fixe) -Gingivite légère à modérée	-Origine non renseignée  -BDB à 1% de propolis	-BDB à la CHX 0,12%	Les participants ont été divisés en 2 groupes (n=20) : Groupe 1 : BDB à la propolis Groupe 2 : BDB à la CHX Ils ont dû se rincer la bouche 2 fois par jour, après brossage des dents, pendant 3 semaines.	-Evaluation de l'indice de plaque, de l'indice gingival et de l'indice parodontal  Les mesures ont été réalisées à J0 et à la fin des 3 semaines.	3 participants ont quitté l'étude. <b>Indice de plaque, gingival et parodontal</b> : amélioration significative, à la fin du traitement, pour les 3 traitements, sans différence d'efficacité entre eux. → Effet anti-inflammatoire et anti-plaque dentaire

Kiani et al. – 2021 <b>[60]</b>	-n=32 (19 à 55 ans)  -Gingivite	-Origine non renseignée  -BDB avec extrait de propolis	-BDB sans extrait de propolis	Les participants ont été divisés en 2 groupes (n=16) « propolis » et « placebo », en fonction du BDB utilisé.  Ils ont dû utiliser le BdB matin et soir, pendant 1 minutes, durant 4 semaines.	-Evaluation de l'indice de plaque, de l'indice de saignement papillaire -Evaluation de l'index de coloration des dents  Les mesures ont été réalisées à J0, J15 et J30.	<u>Indice de plaque</u> : réduction significativement supérieure dans le groupe « propolis » par rapport au groupe « témoin », à J15, et similaire à J30. <u>Indice de saignement papillaire</u> : réduction significativement plus importante dans le groupe « propolis » que « placebo ». <u>Index de coloration des dents</u> : significatif, pour le groupe « placebo » et non significatif pour le groupe « propolis » ➔ Effet anti-inflammatoire, anti-plaque dentaire
Salil Bapat et al. – 2021 <b>[61]</b>	-n=120 -Sains ou atteints de gingivite.	-Origine non renseigné -BDB à EEP chaud (70% d'éthanol) -BDB à EEP froid (70% d'éthanol)	-Eau distillée -BDB à la CHX 0,12%	Après polissage dentaire, les participants ont été divisés en 4 groupes (n=30) en fonction du BDB utilisé. Ils ont dû se rincer la bouche 2 fois par jour pendant 3 mois.	-Examen microbiologique : de la concentration de <i>S.mutans</i> et <i>S.acidophilus</i> , avant et après le traitement, à partir d'un échantillon de salive.  -Evaluation des indices de plaque et gingival à J0, J5, 1 mois et 3 mois.	<u>Analyse microbiologique</u> : diminution de la concentration et du nombre de <i>S. mutans</i> et <i>S. acidophilus</i> , avec les BDB aux EEP et à la CHX. <u>Indice de plaque et indice gingival</u> : diminution significative similaire, à 3 mois, pour les BDB aux EEP et à la CHX. ➔ Effet antimicrobien, anti-inflammatoire et anti-plaque dentaire
Lotif et al. – 2022 <b>[62]</b>	-n=42 (12 à 18 ans, avec un traitement orthodontique fixe) -Atteints de gingivite	-Propolis rouge du Brésil  -dentifrice fluoré à la propolis 1% (BRP)	-Dentifrice fluoré commun (BVP)	Les participants ont reçu un détartrage, un polissage et une éducation à l'hygiène bucco-dentaire. Puis ils ont été divisés en 2 groupes (n=21) selon le dentifrice utilisé. Ils ont dû se brosser les dents, 3 fois par jours, 2 minutes, pendant 4 semaines.	-Examen microbiologique : identification de <i>Lactobacillus spp.</i> et mesure de son abondance, à partir d'échantillons de salive, avec des dilutions différentes. -Evaluation de l'indice de plaque visible  Les mesures ont été réalisées à J0 et à J28.	<u>Analyse microbiologique</u> : diminution significative de <i>Lactobacillus spp.</i> avec le dentifrice BRP à J28, pour les différentes dilutions, contrairement au dentifrice BVP. <u>Indice de plaque visible</u> : diminution significative à J28 pour les 2 groupes, sans différence significatives entre eux. ➔ Effet antimicrobien, anti-inflammatoire

### ANNEXE 3 : Etudes chez l'Homme, de la propolis dans le traitement des parodontites

Références	Nombre de participants n et état bucco-dentaire	Origine de la propolis et forme galénique	Témoins utilisés	Mise en œuvre	Paramètres évalués et méthodes d'analyse	Résultats
Gebaraa et al. – 2003 <b>[63]</b>	-n=20 -Parodontite chronique, présentant 3 dents non adjacentes avec des poches profondes	-Origine non renseignée  -Solution hydroalcoolique d'extrait de propolis	-Solution saline (placebo)	Les participants ont été soumis à un détartrage et à un surfaçage radiculaire. Puis les sites parodontaux sectionnés ont été soumis à : -groupe A : irrigation avec solution de propolis -groupe B : irrigation avec placebo -groupe C : aucun traitement supplémentaire	-Examen microbiologique : par échantillonnage de plaque sous-gingivale -Evaluation des paramètres cliniques de la parodontite : PPD  Les mesures ont été réalisées au départ, après 4, 6 et 24 semaines.	<u>Examen microbiologique</u> : dans le groupe A, il y a une diminution du nombre total de bactéries anaérobies, et une augmentation de la proportion de sites avec de faibles niveaux de <i>P.gingivalis</i> , plus importantes que dans les autres groupes. <u>PPD</u> : meilleure réduction de poche dans le groupe A.  ➔ Effet anti-microbien et anti-inflammatoire
Cairo et al. – 2006 <b>[64]</b>	-n=4 (1 homme et 3 femmes) -Parodontite chronique	-Propolis verte du Brésil -Gel (BGPG) contenant propolis 10%	Quadrant inférieur gauche : secteur 3	Les arcades dentaires ont été divisées en 4 quadrants, avec traitement différent : -secteur 1 : irrigation BGPG -secteur 2 : surfaçage radiculaire et irrigation BGPG -secteur 4 : surfaçage seul -secteur 3 : contrôle  Le BGPG a été appliqué dans chaque poche parodontale une fois par semaine, pendant 5 semaines.	-Evaluation des paramètres cliniques de la parodontite : suppuration, indice gingival, PPD, mobilité dentaire.	L'irrigation au BGPG, seule ou en association avec un surfaçage a : -diminué de 95% la gingivite et la suppuration -réduit la profondeur des poches parodontales  Une augmentation de la rétraction gingivale et une réduction de la mobilité dentaire ont été notées.  ➔ Effet anti-inflammatoire
Coutinho et al. – 2012 <b>[65]</b>	-n=20 -Parodontite chronique, avec au moins trois dents à racine unique avec des profondeurs de poche parodontale ≥ 5 mm	-Origine non renseignée  -Solution hydroalcoolique d'extrait de propolis 20%	-Solution d'éthanol 14%	Les participants ont été soumis à un détartrage et à un surfaçage, puis 2 semaines plus tard ils ont eu : -Groupe A : irrigation propolis -Groupe B : irrigation placebo -Groupe C : aucun traitement supplémentaire  Les irrigations ont été réalisées 2 fois par semaine pendant 2 semaines.	-Examen microbiologique -Evaluation des paramètres cliniques de la parodontite : indice de plaque, indice gingival, PPD, saignement au sondage et CAL.  Les mesures ont été réalisées au départ et après 4, 6 et 8 semaines.	2 sujets ont abandonné l'étude. <u>Examen microbiologique</u> : dans le groupe A il y a une diminution du nombre total de bactéries anaérobies, et une augmentation de la proportion de sites avec de faibles niveaux de <i>P.gingivalis</i> , par rapport aux autres groupes. <u>PPD</u> : A 6 semaines, diminution significative des poches dans le groupe A, par rapport aux autres groupes. <u>Saignement au sondage</u> : diminution plus importante pour le groupe A et B, par rapport au groupe C.  ➔ Effet antimicrobien et anti-inflammatoire

<p>Sanghani et al. – 2014 <b>[66]</b></p>	<p>-n=20 -Parodontite chronique avec au moins 2 poches ≥5 mm (sites étudiés).</p>	<p>-Propolis indienne, administrée en sous-gingivale</p>	<p>Témoin = détartrage et surfaçage seul</p>	<p>Les participants ont été soumis à un détartrage et à un surfaçage radiculaire, puis les sites étudiés ont reçu : -groupe témoin (n=20) : rien de plus -groupe test (n=20) : administration sous-gingivale de propolis</p>	<p>-Examen microbiologique : numération des colonies (CFU) de <i>P. gingivalis</i>, <i>F. nucleatum</i> et <i>P. intermedia</i>, à partir d'échantillons de plaque sous-gingivale. -Evaluation des paramètres cliniques de la parodontite : CAL, indice gingival, saignement au sondage, PPD -Analyse des effets secondaires : par un examen muqueux</p> <p>Les mesures ont été réalisées au départ, J15 et J30.</p>	<p><u>Effets secondaires</u> : aucun <u>Examen microbiologique</u> : réduction de la numération microbienne pour les deux groupes, et supérieure pour le groupe test, à J30. <u>Evaluation clinique</u> : amélioration significative des paramètres cliniques pour les 2 groupes, avec un changement significativement plus important pour le groupe test que le groupe témoin, à J30.</p> <p>➔ Effet antimicrobien et anti-inflammatoire</p>
<p>Kumar et al. – 2015 <b>[67]</b></p>	<p>-n=40 (35 à 55 ans) -Parodontite chronique</p>	<p>-Origine non renseignée  -Gel dentaire à la propolis</p>	<p>-Gel dentaire à l'aloé vera</p>	<p>Après prophylaxie orale, les participants ont été répartis en 2 groupes (n=20) en fonction du gel dentaire utilisé lors du brossage des dents.</p>	<p>-Examen microbiologique : détection par PCR de <i>P. gingivalis</i>, <i>T. forsythia</i>, <i>T. denticola</i>, à partir d'échantillons de plaque sous-gingivale. -Evaluation des paramètres cliniques de la parodontite : indice de plaque, indice gingival, indice de saignement, PPD, CAL</p> <p>Les mesures ont été réalisées à J0 et à 3 mois.</p>	<p><u>Examen microbiologique</u> : réduction significative, à 3 mois, des bactéries étudiées avec le gel à la propolis, supérieure à celle avec le gel à l'aloé vera. <u>Evaluation clinique</u> : amélioration de tous les paramètres cliniques, sans différence significative entre les 2 groupes.</p> <p>➔ Effet antimicrobien et anti-inflammatoire</p>
<p>Kirti et al. – 2017 <b>[68]</b></p>	<p>-n=45 -Parodontite chronique avec des poches ≥5 mm</p>	<p>-Origine non renseignée  - Solution éthanolique de propolis 30%</p>	<p>-CHX 0,12% -Solution saline</p>	<p>Les patients ont été soumis à un détartrage et surfaçage radiculaire complet de la bouche. Puis ils ont été divisés en 3 groupes (n=15), selon l'irrigation sous-gingivale : -groupe A : solution saline -groupe B : propolis -groupe C : CHX</p>	<p>-Examen microbiologique : numération des colonies bactériennes à partir d'échantillons de plaque sous-gingivale. -Evaluation des paramètres cliniques de la parodontite : indice de plaque, indice gingival, saignement au sondage, PPD et le niveau d'attachement relatif (RAL)</p> <p>Les mesures ont été réalisées à J0 et à 6 semaines.</p>	<p><u>Examen microbiologique</u> : la réduction des microcolonies bactérienne est plus importante pour les groupes B et C. <u>Indice gingival et indice de plaque</u> : amélioration significative, mais pas de différence significative entre les 3 groupes. <u>Saignement au sondage et RAL</u> : meilleurs résultats pour les groupes B et C, mais pas de différence significative entre les deux. <u>PPD</u> : réduction significative plus importante pour le groupe B par rapport au groupe A et C.</p> <p>➔ Effet antimicrobien et anti-inflammatoire</p>

Sreedhar et al. – 2017 <b>[69]</b>	-n=15 -Parodontite chronique généralisée, avec au moins une dent avec une poche ≥ 6 mm	-Origine non renseignée  -Solution de propolis 30%	Eau distillée	Les patients ont été soumis à un détartrage et surfaçage radiculaire complet de la bouche. Deux quadrants, avec un nombre maximal de sites avec une PPD mesurant ≥ 6 mm, ont été sélectionnés parmi chaque patient. Ils ont subi à J0, J7, J15 et J21 : -groupe I : irrigation propolis -groupe II : irrigation eau distillée	-Evaluation des paramètres cliniques de la parodontite : indice gingival, indice de plaque, BOP, PPD et CAL. -Evaluation des paramètres immunologiques : évolution des cytokines, à partir du liquide crévulaire gingival (CGF).  Les mesures ont été réalisées au départ, à 2 et 3 mois.	<u>Paramètres immunologiques</u> : Pour les 2 groupes, amélioration significative avec réduction de IL-1β, et augmentation de IL-4. La réduction de IL-1β est significativement plus importante pour le groupe I. <u>IG</u> : amélioration significativement plus importante pour le groupe I. <u>Autres paramètres cliniques</u> : amélioration significative pour les 2 groupes, et légèrement supérieure pour le groupe I (résultats non significatifs). ➔ Effet anti-inflammatoire
Andrade et al. – 2017 <b>[70]</b>	-n=16 -Parodontite chronique avec au moins 2 dents avec des poches ≥ 5 mm	-Origine non renseignée  -Solution hydroalcoolique d'extrait de propolis 20%.	-Solution saline	Les participants ont été soumis à un détartrage et à un surfaçage radiculaire. Puis leurs dents sont divisées en deux groupes en fonction de l'irrigation sous-gingivale : -un groupe test (n=65 dents) : propolis -un groupe témoin (n=62 dents) : solution saline.	-Evaluation des paramètres cliniques de la parodontite : indice gingival, indice d'hygiène buccal, PPD.  Les mesures ont été réalisées au départ, à J45, J75 et J90.	Pour les 2 groupes, tous les paramètres cliniques se sont améliorés entre les périodes évaluées.  <u>PPD</u> : meilleure réduction de poches pour le groupe test que témoin à J45 et J90.  ➔ Effet anti-inflammatoire
Giammarinaro et al. – 2018 <b>[71]</b>	-n=40 -Parodontite chronique	-Origine non renseignée  -Propolis sous forme de gel	-CHX sous forme de gel	Les participants ont été divisés en 2 groupes : groupe témoin (CHX) / groupe test (propolis). Puis ils ont subi une intervention parodontale non chirurgicale standard, avec l'administration, sous forme de gel, des constituants ci-dessus.	-Evaluation des paramètres cliniques de la parodontite : PPD et CAL -Evaluation de la capacité antioxydante salivaire  Les mesures ont été réalisées au départ, à 1 mois et 3 mois après le traitement.	<u>Paramètres cliniques</u> : pas de différence significative entre les 2 groupes. <u>Stress oxydatif</u> : le groupe test montre une meilleure réduction du stress oxydatif.  ➔ Effet anti-inflammatoire et anti-oxydant
Nakao et al. – 2020 <b>[72]</b>	-n=24 -Parodontite chronique avec au moins 1 dent avec une poche ≥ 5 mm	-Propolis du Brésil -Propolis 1% sous forme de pommade	-Placebo (éthanol 1%) -Feuille de curry -Minocycline	Les participants ont été divisés en 4 groupes (n=6) : groupe placebo / propolis / curry / minocycline. Puis ils ont subi une intervention la parodontite, au stade de la thérapie d'entretien, avec l'administration, sous forme de pommade, des constituants ci-dessus. Cette intervention a été réalisée 3 fois, une fois par mois.	-Examen microbiologique : quantification du nombre de bactéries parodontopathiques par PCR, à partir des échantillons de sang et du liquide crévulaire gingival (CGF). -Evaluation des paramètres cliniques de la parodontite : PPD et CAL  Les mesures ont été réalisées avant l'intervention et 3 mois après.	1 sujet a abandonné l'étude.  Pour le groupe « propolis », à 3 mois : <u>Examen microbiologique</u> : réduction de la charge de <i>P.gingivalis</i> contenu dans le GCF, mais pas celle de <i>A.actinomycetemcomitans</i> ou de <i>F. nucleatum</i> . <u>PPD et CAL</u> : amélioration significative  ➔ Effet antimicrobien et anti-inflammatoire

Lisbona-Gonzalez et al. – 2021 <b>[73]</b>	-n=40 -Parodontite chronique avec au moins 1 dent avec une PPD $\geq$ 4 mm	-Propolis espagnole -EEP 20%	-Solution saline	Les patients ont été soumis à un détartrage et à un surfaçage radiculaire puis ils ont reçu : -groupe témoin (n=20) : irrigation gingivale avec une solution saline -groupe test : mise en place sous gingivale de l'EEP	-Evaluation des paramètres cliniques de la parodontite : PPD, saignement au sondage et CAL -Examen microbiologique : numération bactérienne par échantillonnage microbien, à partir de plaque sous-gingivale.  Les mesures ont été réalisées au départ et 1 mois plus tard.	<b>Résultats à 1 mois :</b> <u>Examen microbiologique</u> : réduction significative de <i>T. forsythia</i> , <i>P. gingivalis</i> , <i>P. intermedia</i> , <i>T. denticola</i> , dans les deux groupes. Dans le groupe test, la réduction est plus importante pour <i>T. forsythia</i> et <i>P. gingivalis</i> . <u>BOP</u> : diminution significativement plus importante pour le groupe test que le groupe témoin. <u>PPD et CAL</u> : amélioration significative pour les 2 groupes, sans différence significative entre eux  ➔ Effet anti-inflammatoire et anti-microbien
Salvatori et al. – 2021 <b>[74]</b>	-n=150 -Parodontite chronique avec au moins une dent présentant une PPD $\geq$ 5 mm	-Propolis brune -Propolis (10,4mg) sous forme de gel	-Gel de CHX 1%	Les patients ont été divisés en 3 groupes et soumis à : -groupe 1 : détartrage et surfaçage radiculaire associé à la propolis -groupe 2 : détartrage et surfaçage associé à un gel de CHX 1% -groupe 3 : détartrage et surfaçage seuls	-Evaluation des paramètres cliniques de la parodontite : score de plaque de la bouche complète, PPD, score de saignement de la bouche complète, atteinte des furcations, mobilité dentaire, récession gingivale et CAL.  Les mesures ont été réalisés au départ et à 6 semaines.	<b>Paramètres cliniques</b> : réduction significative de tous les paramètres cliniques pour les 3 groupes. Le groupe 1 est significativement plus efficace que les autres groupes.  ➔ Effet anti-inflammatoire et anti-plaque

#### ANNEXE 4 : Etudes chez l'Homme de l'effet de la propolis sur les mucites buccales radio ou chimio-induites

Références	Nombre et traitements anticancéreux des patients	Origine de la propolis et forme galénique	Témoins utilisés	Mise en œuvre	Paramètres évalués et méthodes d'analyse	Résultats
Tomazevic et al. – 2013 <b>[99]</b>  Etude randomisée en double aveugle	-n=40 -Patients (1 à 19 ans) sous chimiothérapie	-Propolis chinoise -EEP 70%	-Solution alcoolique de colorant caramel à 70%	Les patients ont été répartis : -groupe propolis (n=19) -groupe placebo (n=21) Ils ont appliqué le produit sur la muqueuse vestibulaire 2 fois par jour, pendant toute la durée de la chimiothérapie ou les 6 premiers mois.	-Evaluation clinique de la mucite buccale : à l'aide du guide d'évaluation orale d'Eilers, évaluation de 3 variables (la fréquence des épisodes, la durée moyenne et la gravité moyenne de la mucosite buccale). Les mesures ont été réalisées 2 fois par semaine.	- <u>Mucite buccale</u> : avec la propolis, les mucites orales sont de durée légèrement plus courte et de moindre ampleur, mais sans différence significative avec le groupe placebo pour les 3 variables étudiées.
Bolouri et al. – 2015 <b>[100]</b>  Etude randomisée en triple aveugle	-n=20 -Patients (15 à 87 ans) sous radiothérapie (traités pour tumeur maligne tête et cou)	-Origine non renseignée -BDB à la propolis 3%	-BDB placebo (non décrit)	Les patients ont été divisés en 2 groupes (n=10) « propolis » et « placebo », en fonction du BDB utilisé. Ils ont dû se rincer la bouche avec 15mL de BDB, puis l'avaler, 3 fois par jours, pendant 5 semaines.	-Evaluation clinique de la mucite buccale et de la xérostomie : à l'aide d'une échelle nationale (échelle de mucosite orale des critères communs de toxicité du cancer de l'institut national) -Evaluation de la dysphagie : avec la mesure de perte de poids  Les mesures ont été réalisées à J0 et une fois par semaines pendant 5 semaines.	<u>Mucite buccale</u> : pour chaque semaine, le score de mucite pour le groupe « propolis », est significativement plus bas que pour le groupe placebo. 8 patients du groupe « propolis » n'ont eu aucun signe de mucite buccale. <u>Dysphagie</u> : perte de poids significativement inférieure pour le groupe « propolis ».
Karbassi et al. – 2016 <b>[101]</b>  Etude randomisée en double aveugle	-n=40 -Patients adultes, sous chimiothérapie (traités pour des tumeurs tête et cou, par méthotrexate)	-Propolis iranienne -BdB à 30% de propolis	-BDB placebo : eau diluée	Les patients ont été divisés en 2 groupes (n=20), selon le BDB utilisé : Groupe 1 : BDB à la propolis Groupe 2 : BDB placebo Les patients ont dû se rincer la bouche 3 fois par jour pendant 7 jours avec.	-Evaluation clinique de la mucite buccale, de l'érythème et de la capacité à manger et à boire : à l'aide de l'échelle de l'OMS et de l'échelle d'évaluation de la mucosite orale. -Evaluation des effets indésirables : par observation clinique  Les mesures ont été réalisées à J0, J3 et J7.	- <u>Mucite buccale, érythème</u> : réduction significative pour les 2 groupes, mais significativement plus importante chez le groupe 1. - <u>Capacité de manger et boire</u> : amélioration significative, sans différence significative entre les 2 groupes. - <u>Effet indésirable</u> : aucun  65% des participants du groupe 1 sont complètement guéris à J7.
Eslami et al. – 2016 <b>[102]</b>  Etude randomisée en double aveugle	-n=72 -Patients (18 à 71 ans) sous chimiothérapie	-Origine non renseignée -BDB à la propolis	-Salive artificielle Hypozalix	Les patients ont été divisés en 3 groupes. Ils ont dû utiliser un BDB à la CHX et du fluconazole ainsi que : -groupe témoin : rien de plus -groupe 1 : salive artificielle Hypozalix (4 à 5 bouffées toutes les 8 heures) -groupe 2 : BdB propolis (3 fois par jour) L'étude a duré 14 jours.	-Evaluation clinique de la sévérité de la mucosite buccale : à l'aide de l'échelle de l'OMS -Evaluation de la xérostomie -Evaluation de la dysphagie : calcul du taux de difficulté de mastication  Les mesures ont été réalisées à J0 et J5, J10 et J14.	- <u>Xérostomie</u> : pas de différence significative entre le groupe témoin et le groupe propolis. - <u>Dysphagie</u> : meilleurs résultats, à J14, pour le groupe propolis par rapport aux autres groupes. - <u>Mucite buccale</u> : à J5, diminution significativement supérieure de la sévérité de la mucosite par rapport aux autres groupes, et similaire au groupe 2 à J10.

Piredda et al. – 2017 <b>[103]</b>	-n=60 -Patients adultes sous chimiothérapie (traitées pour cancer du sein)	-Propolis sous forme de comprimé de 80mg avec 8 à 12% de galangine	-BDB bicarbonate de sodium	Les patients ont été divisés en 2 groupes (n=30) : -groupe contrôle : BDB bicarbonate de sodium -groupe propolis : BDB bicarbonate de sodium + comprimé de propolis (2 à 3 fois par jour).  L'étude a duré 21 jours.	-Evaluation de l'incidence et de la gravité de la mucite buccale : à l'aide de l'échelle NCI-CTCAE -Evaluation des effets indésirables  Les mesures ont été réalisées à J5, J10, J15 et J21.	- <u>Effet indésirable</u> : aucun - <u>Mucite buccale</u> : efficacité supérieure du traitement à la propolis (moins de risque de développer des mucites buccales de haut grade)
Salehi et al. – 2018 <b>[104]</b>	-n=50 -Patients sous chimiothérapie (traités pour cancer du côlon)	-Propolis iranienne -Propolis sous forme de comprimé de 50mg	Placebo : non renseigné	Les patients ont été divisés en 2 groupes (n=25) « propolis » et « témoin », en fonction des comprimés utilisés.  Ils ont dû prendre 2 comprimés par jour pendant 21 jours.	-Evaluation clinique de la gravité de la mucite buccale : selon les critères de l'OMS  Les mesures ont été réalisées à J0, J7, J14 et J21.	- <u>Sévérité de la mucite buccale</u> : diminution progressive pour le groupe propolis, significativement supérieure à celle du groupe témoin.
Dastan et al. – 2020 <b>[105]</b>	-n=30 -Patients sous radiothérapie (traités pour des tumeurs tête et cou), avec une dose totale de 70 Gy	-Propolis iranienne -BDB à la propolis (à 0,8mg/mL)	-BDB placebo : eau saline	Les patients ont été divisés en 2 groupes (n=15) : -groupe cas : BDB à la propolis -groupe témoin : BDB placebo Ils ont dû se rincer la bouche avec le BdB, et l'avaler, 3 fois par jour, pendant 4 semaines.	-Evaluation clinique de la sévérité de la mucite buccale et de la dysphagie : à l'aide d'une échelle nationale NCI-CTC. -Evaluation des effets indésirables  Les mesures ont été réalisées à J0, puis une fois par semaine pendant un mois.	- <u>Sévérité de la mucite buccale</u> : Diminution significativement supérieure, pour le groupe cas par rapport au groupe témoin, à la troisième et quatrième semaine. - <u>Dysphagie</u> : amélioration significativement supérieure pour le groupe cas, à la quatrième semaine. - <u>Effets indésirables</u> : aucun

## ANNEXE 5 : Etudes chez l'Homme de l'effet de la propolis sur les aphtes buccaux

Groupe d'étude et année	Nombre de participants et pathologie	Origine de la propolis et mode d'administration	Témoins et contrôles utilisés	Mise en œuvre	Paramètres évalués et méthodes d'analyse	Résultats
Al-Sultan et al. – 2003 [79]	-40 participants, atteints de stomatite aphteuse récurrente	-Propolis irakienne - Extraits aqueux de propolis à des concentrations différentes : 1%, 0,5% et 0,1%	-Placebo : eau distillée	Les patients ont été divisés en 4 groupes (n=10), selon le BdB utilisé : -groupe A : propolis 1% -groupe B : propolis 0,5% -groupe C : propolis 0,1% -groupe D : eau distillée Ils ont dû se rincer la bouche avec, 5 minutes, 3 fois par jour, pendant 5 jours.	Analyse de douleur : à l'aide d'une échelle (pas de douleur, ou douleur modérée, ou sévère) Evaluation de la cicatrisation des aphtes : taille de l'aphte, zone périphérique inflammatoire, douleur Analyse des effets secondaires  Les mesures ont été réalisées à J2 et J5.	<u>Effets secondaires</u> : un patient du groupe A a rapporté des démangeaisons précoces, avec un érythème muqueux. Un patient du groupe C, à J5, a eu une lésion blanche hyperplasique (infection <i>Candida</i> ) <u>Score de douleur</u> : à J2, le groupe A présente un pourcentage d'absence de douleur significativement supérieur aux autres groupes. A J5, il n'y a pas de différence significative entre les 4 groupes. <u>Cicatrisation des aphtes</u> : pas de différence significative entre les groupes A, B et C, mais entre ces groupes et le groupe D : guérison de 50% des aphtes vs 20% pour le groupe D. Le groupe A présente le pourcentage de cicatrisation complète le plus élevé.
Samet et al. – 2007 [80]	-19 participants, atteints de stomatite aphteuse récurrente mineure	-Origine non renseignée -Sous forme de capsule contenant 500mg de propolis	-Placebo : capsule d'un complément alimentaire à base de calcium	Les participants ont été divisés en 2 groupes selon la capsule prise : -groupe « propolis » (n=10) -groupe « placebo » (n=9) Ils ont dû prendre 1 capsule par jour.	Par auto-déclaration du patient (bilan bihebdomadaire au téléphone, pendant 2 semaines) recueil de : -la fréquence des aphtes -la durée des aphtes -la gravité (sur échelle de 1 à 10)	<u>Fréquence des aphtes</u> : réduction significative pour le groupe « propolis », supérieure au groupe « placebo » (réduction >50% pour 60% des patients groupes propolis vs 11% placebo) <u>Qualité de vie</u> : non demandée au patient, mais 5 patients, du groupe « propolis », ont rapporté une amélioration de leur qualité de vie, dont 1 qui a déclaré que ça lui avait « changé sa vie ». Aucun n'a déclaré de sentiment similaire dans le groupe « placebo ».
Lotufo et al. – 2010 [81]	-40 participants, atteints de stomatite aphteuse récurrente mineure	-Propolis du Brésil -Solution éthanolique de propolis (12,5 g de propolis dissoutes dans 20% d'éthanol) dans un	Pas de placebo. Comparaison avec l'historique de chaque patient.	Les participants ont été divisés en 2 selon la fréquence de récurrences de leurs aphtes : -groupe 1 : intervalle entre 7 à 21 jours -groupe 2 : intervalle entre 30 et 90 jours La solution a été appliquée 3 fois par	Analyse des paramètres cliniques : fréquence de récurrences, nombre et durée des aphtes  Les mesurées ont été mesurée sur une durée de 1 an, au cours de visites de suivi régulières (moyennes de 10	<u>Fréquence de récurrence</u> : Dans le groupe 1 et 2 : réduction de plus de 90% de la fréquence des aphtes chez 45% des patients. <u>Nombre moyen d'aphtes lors des récurrences</u> : réduction pour les 2 groupes <u>Durée des aphtes</u> : réduction significative pour les 2 groupes

		véhicule de 5% de propylèneglycol		jour, dès l'apparition des symptômes.	rendez-vous au cours de l'année)	<u>Effets secondaires</u> : aucun
Rasool et al. – 2011 [82]	-120 participants, atteints d'aphtes	-Propolis de Dubaï (fermes locales) -Extrait éthanolique de propolis, à 20% de propolis	-Placebo : même formulation sans l'extrait éthanolique	Les participants ont été divisés en 3 groupes, selon les pâtes buccales utilisées : -groupe 1 : propolis + huile d'olive -groupe 2 : propolis + huile sésame -groupe 3 : placebo  Ils ont dû appliquer la pâte 2 fois par jours, sur leurs lésions.	Analyse des paramètres cliniques : durée de la disparition de la douleur après application de la pâte, durée de guérison complète, le début de la réduction de la taille de l'aphte	<u>Durée disparition de la douleur</u> : en 1 jours pour 90% groupe 1 et 97,5% pour le groupe 2, vs 35% pour le groupe 3 <u>Durée de guérison complète</u> : différence significative entre les groupes 1 et 2 avec le groupe 3. Avec une efficacité légèrement supérieure du groupe 2. <u>Réduction taille de l'aphte</u> : réduction significative pour le groupe 1 et 2, tandis qu'il n'y a pas de différence pour le groupe 3.
Tonkabo ni et al. – 2016 [83]	-45 participants, atteints d'aphtes récurrents	-Propolis iranienne -Sous forme de BDB à 3% de propolis	-Placebo	Les participants ont été divisés en 2 groupes, en fonction du BDB utilisé. -groupe « propolis » (n=22) -groupe « placebo » (n=23) Ils ont dû se rincer la bouche 3 fois par jour, pendant 3 mois.	Analyse des paramètres cliniques (par le patient) : incidence, fréquence d'apparition, localisation, taille et nombre de lésions, temps de cicatrisation, intensité de la douleur.  Analyse d'antioxydants salivaires : à partir d'échantillon de salive, mesure de TAS, SOD et GPx.  Les mesures ont été réalisées au départ et à 3 mois.	<u>Paramètres cliniques</u> : (à 3 mois) -localisation des aphtes : pas de différence significative entre les 2 groupes -incidence, taille, fréquence des aphtes, temps de cicatrisation, intensité de la douleur : réduction significativement supérieure pour le groupe « propolis »  <u>Antioxydants salivaires</u> : pas de différence significative entre les deux groupes, à 3 mois
Rodriguez-Archilla et al. – 2017 [84]	-125 participants, atteints d'aphtes mineurs	-Propolis du Maroc -Sous forme de spray à 18% de propolis	-placebo : eau distillée (spray) -nitrate d'argent (stick) -rubarbe (solution avec pinceau applicateur)	Les participants ont été divisés en 4 groupes (n=25), selon le produit testé. Le traitement a été dispensé dès l'apparition des premiers symptômes. La forme galénique et les modalités d'administration entre les 4 produits testés sont différentes.	Analyse des effets indésirables Suivi des paramètres cliniques (par suivi téléphonique quotidien avec le médecin) : délai de disparition des symptômes et des lésions	<u>Effet indésirable</u> : aucun avec la propolis <u>Délai de disparition des symptômes</u> : différence significative entre la propolis et le placebo, avec un délai plus court pour la propolis. Mais le délai est significativement plus court pour le nitrate d'argent que pour la propolis. Avec la propolis, chez 100% des patients les symptômes ont été réduits à J2. <u>Délai moyen de guérison des lésions</u> : délai significativement supérieur pour le placebo par rapport aux 3 autres traitements, sans différence significative entre eux.

<p>Arafa et al. – 2018 [85]</p>	<p>-24 participants, atteints d'aphtes oraux récurrents</p>	<p>-Propolis égyptienne -Niosome à base de propolis, sous forme de film oromuco-adhésifs de 2cm<sup>2</sup></p>	<p>Placebo : film oromuco-adhésif sans principe actif</p>	<p>Les participants ont été divisés en 2 groupes, selon le film oromuco-adhésif utilisé. -groupe 1 : film à la propolis -groupe 2 : film placebo Ils ont dû appliquer le film sur l'aphte, 2 fois par jour, jusqu'à la guérison, et ne pas prendre d'autres traitements pour le traitement de l'aphte.</p>	<p>Suivi des paramètres cliniques, réalisé par le patient : -durée de disparition de la douleur après la pose du film -temps nécessaire pour la guérison complète -début de la réduction de la taille de l'aphte -durée d'adhérence du film</p>	<p><u>Durée d'adhérence</u> : pas de différence significative entre les deux groupes. <u>Début de la réduction de la taille de l'aphte</u> : différence significative entre les 2 groupes. Réduction dès le 2<sup>ème</sup> jour pour le groupe 1 (5 patients), et au 4<sup>ème</sup> pour le groupe 2 (4 patients). <u>Temps nécessaire pour la guérison</u> : temps significativement plus court pour le groupe 1 (lors des 5 premiers jours pour 5 participants, 10 jours au maximum, vs 15 jours au maximum pour le groupe 2, avec 0 patient guéri avant 5 jours) <u>Durée de disparition de la douleur</u> : différence significative entre les 2 groupes, avec de meilleurs résultats pour le groupe 1.</p>
---------------------------------	---	---	---	--	---	---

## ANNEXE 6 : Etudes chez l'Homme de l'effet de la propolis sur l'herpès oro-labial

Groupe d'étude et année	Nombre de participants et pathologie	Origine de la propolis et forme galénique	Témoins et contrôles utilisés	Mise en œuvre	Paramètres mesurés et méthodes d'analyse	Résultats
Hoheisel et al. – 2001 [88] Etude en double aveugle	-participants avec des récurrences d'herpès labial (nombre non renseigné)	-Origine non renseignée -pommade Herstat (pommade à la propolis 3% ACF)	-pommade placebo, non décrite	Les participants ont été divisés en 2 groupes selon la pommade utilisée. Ils ont eu la consigne d'appliquer la pommade dès l'apparition de la lésion, cinq fois par jour jusqu'à disparition de la lésion. Ils ont dû consigner dans un journal : l'heure d'application, le stade de la lésion et le degré de douleur.	-Analyse du temps de guérison et du temps de disparition de la douleur, du délai d'amélioration et de la taille de la lésion : à partir du journal du patient	- <u>Temps de cicatrisation</u> : significativement plus rapide pour les patients traités avec la propolis - <u>Disparition de la douleur</u> : disparition plus rapide chez le groupe propolis, mais sans différence significative - <u>Délai d'amélioration et taille de la lésion</u> : pas de différence significative entre les deux groupes  A la fin du traitement : 100% des patients du groupe « propolis » ont trouvé le traitement très efficace ou efficace, alors que pour le groupe « placebo » la majorité l'a trouvé inefficace ou peu efficace.
Holcova et al. – 2011 [89] Etude en double aveugle	-150 participants, atteints d'herpès labial	-Propolis d'Europe centrale -Baume à lèvres avec extrait de propolis (GH 2002) de concentration en propolis : 1%, 0,5%, 0,1%		Les patients ont été divisés en 3 selon la concentration en propolis du baume à lèvres : -groupe 1 : 0,1% -groupe 2 : 0,5% -groupe 3 : 1%  Ils ont dû en appliquer sur les lèvres 5 fois par jours.	-Mesure du temps nécessaire pour l'épithélialisation de la lésion -Suivi de l'évolution des symptômes de l'herpès (douleur grâce à une échelle EVA, brûlure, démangeaisons, tension et gonflement grâce à une échelle d'évaluation verbale).  Les données ont été mesurées à J0, J2 ou J3, J5 ou J6 et J8 ou J9 pour les patients non guéris à J6.	- <u>Epithélialisation des tissus</u> : différence significative entre les 3 groupes. La cicatrisation est plus rapide avec le groupe 2. - <u>Douleur</u> : réduction rapide, significative, de la douleur pour les 3 groupes, sans différence significative entre eux. - <u>Brûlure, démangeaisons, tension et gonflement</u> : réduction significative pour les 3 groupes, sans différence significative entre eux. Démangeaisons : 1 cas pour le groupe 1 et 2, et 2 pour le groupe 3. → Le baume à lèvre avec une concentration en extrait de propolis à 0,5%, possède le meilleur rapport bénéfice/risque
Arenberger et al. – 2018 [90]	-379 participants, atteints d'herpès labial au stade érythémateux / papulaire	-Propolis d'Europe centrale -Baume à lèvres avec extrait de propolis à 0,5% (GH 2002)	-Aciclovir 5%	Les patients ont été divisés en 2 selon le baume à lèvres utilisé : -groupe 1 : propolis 0,5% -groupe 2 : aciclovir 5%  Ils ont dû appliquer 0,2 grammes de baume 5 fois par jour, sur les lèvres.	-Analyse du stade de l'herpès : par mesure du temps nécessaire pour terminer l'épithélialisation des tissus. -Suivi de l'évolution des symptômes de l'herpès (douleur grâce à une échelle EVA //, brûlure, démangeaisons, tension et gonflement grâce à une échelle d'évaluation verbale) -Evaluation globale de l'efficacité : avec une échelle d'évaluation verbale	- <u>Epithélialisation des tissus</u> : le traitement à la propolis est significativement supérieur au traitement à l'aciclovir : guérison plus rapide et moins de risque de développer des vésicules ou des érosions. - <u>Douleur</u> : réduction significative de la douleur pour les 2 groupes, avec une supériorité significative pour le groupe 1. - <u>Brûlure, démangeaisons, tension et gonflement</u> : réduction continue pour les 2 groupes, mais significativement plus rapide pour le groupe 1, dès le

					<p>-Evaluation des effets indésirables</p> <p>Les mesures ont été réalisées tous les jours, pendant 5 jours, voire 10 jours maximum si nécessité d'un traitement prolongé.</p>	<p>2<sup>ème</sup> jour.  <u>Evaluation globale de l'efficacité</u> : significativement meilleure pour le groupe 1.</p>
<p>Jautova et al. – 2019 [91]</p> <p>Etude en double aveugle</p>	<p>-400 participants, atteints d'herpès labial au stade vésiculaire</p>	<p>-Propolis d'Europe centrale          -Baume à lèvres avec extrait de propolis à 0,5% (GH 2002)</p>	<p>-Aciclovir 5%</p>	<p>Les patients ont été divisés en 2 selon le baume à lèvres utilisé :</p> <p>-groupe 1 : propolis 0,5%          -groupe 2 : aciclovir 5%</p> <p>Ils ont dû appliquer 0,2 grammes de baume 5 fois par jour, sur les lèvres.</p>	<p>-Analyse du stade de l'herpès : par mesure du temps nécessaire pour terminer l'épithélialisation des tissus.          -Suivi de l'évolution des symptômes de l'herpès (douleur grâce à une échelle EVA //, brûlure, démangeaisons, tension et gonflement grâce à une échelle d'évaluation verbale)          -Evaluation globale de l'efficacité : avec une échelle d'évaluation verbale          -Evaluation des effets indésirables</p> <p>Les mesures ont été réalisées tous les jours, pendant 5 jours, voire 10 jours maximum si nécessité d'un traitement prolongé.</p>	<p>-<u>Epithélialisation des tissus</u> : le traitement à la propolis est significativement supérieur au traitement à l'aciclovir.          -<u>Douleur</u> : réduction significative de la douleur pour les 2 groupes, avec une supériorité significative pour le groupe 1 : plus de douleur 1 jour plus tôt que le groupe 2.          -<u>Brûlure, démangeaisons, tension et gonflement</u> : réduction continue pour les 2 groupes, mais significativement plus rapide pour le groupe 1.          -<u>Evaluation globale de l'efficacité</u> : très significativement meilleure pour le groupe 1.          -<u>Effets indésirables</u> : ras</p>

## ANNEXE 7 : Etudes chez l'Homme de l'effet de la propolis sur stomatite sous-prothétique

Groupe d'étude et année	Nombre de participants et pathologie	Origine de la propolis et forme galénique	Témoins et contrôles utilisés	Mise en œuvre	Paramètres mesurés et méthode d'analyse	Résultats
Santos et al. – 2005 [94]	-20 participants, atteints de stomatite prothétique, porteurs de prothèse complète	-Propolis verte du Brésil -EEP 20%	-Solution de nystatine	Les patients ont divisé en 2 groupes selon la solution utilisée : EEP (n=12) et solution de nystatine (n=8).  Les patients, après le nettoyage habituel de leur prothèse et de leur cavité buccale, ont dû sécher la zone infectée et appliquer localement le traitement, 4 fois par jour, pendant 7 jours.	-Evaluation clinique des lésions à J0 et J7.	<u>Evaluation clinique</u> : Régression des lésions chez tous les patients traités, dans les 2 groupes, sans différence significative entre eux.
Santos et al. – 2008 [93]	30 participants, atteints de stomatite prothétique, porteurs prothèse complète	-Propolis verte du Brésil -gel de propolis (sans éthanol)	-Gel de myconazole (Daktarin)	Les patients ont été divisés en 2 groupes selon le gel utilisé : propolis (n=15) ou Daktarin (n=15).  Les patients, après le nettoyage habituel de leur prothèse et de leur cavité buccale, ont dû appliquer le gel 4 fois par jour, pendant 7 jours.	-Evaluation clinique des lésions : avec une classification de l'érythème palatin (de 0 à 3), par un même praticien, à J0 et J7. -Evaluation des effets secondaires	<u>Erythème</u> : A J7, rémission complète (score 0) de l'érythème et de l'œdème palatin chez tous les patients, sans différence significative entre les 2 groupes. <u>Effet secondaire</u> : aucun
Pina et al. - 2017 [95]	-40 participants	-Propolis brésilienne : de plusieurs régions avec une prédominance de propolis verte -Gel mucoadhésif contenant un extrait de propolis EPP-AF 2%	Gel miconazole 2%	Les patients ont été divisés en 2 groupes (n=20) selon le gel utilisé.  Après le nettoyage habituel de leur prothèse et de leur cavité buccale, ils ont dû s'appliquer une solution de CHX 0,12% sur la base de la prothèse, l'enlever, et appliquer une couche fine de gel dans l'intrados de la prothèse, 3 fois par jours, pendant 14 jours.	-Evaluation de la charge fongique : par la numération et l'identification de CFU (Colony Forming Unit) -Evaluation clinique des symptômes de la stomatite prothétique : avec la classification de Newton  Les données ont été mesurées à J1, J7 et J14.	<u>Réduction de la charge fongique</u> : significative pour le groupe « miconazole » mais pas pour le groupe « propolis ».  <u>Symptômes cliniques</u> : taux de guérison clinique de 70%, à J14, pour les 2 groupes.

## **ANNEXE 8 : Etudes chez l'Homme de l'effet de la propolis sur le lichen plan**

<b>Groupe d'étude et année</b>	<b>Nombre de participants et pathologie</b>	<b>Origine de la propolis et forme galénique</b>	<b>Témoins et contrôles utilisés</b>	<b>Mise en œuvre</b>	<b>Paramètres mesurés et méthodes d'analyse</b>	<b>Résultats</b>
Zounooz et al. – 2015 <b>[97]</b>	-25 participants, atteints de lichen plan oral ulcéreux	-Propolis sous forme de gélules de 500mg	Comparaison avec les résultats à J0.	Les participants ont dû prendre pendant 30 jours, une gélule de propolis.	-Evaluation des niveaux sériques d'IL-17 -Evaluation de la douleur et de la sensation de brûlure : par l'EVA - Evaluation de la taille maximale des lésions	Réduction significative du niveau d'IL-17, de la douleur et de la taille maximale des lésions après 30 jours de traitement.
Joshy et al. – 2018 <b>[98]</b>	-27 participants, avec un lichen plan oral atrophique ou érosif (28 à 60 ans)	-Gel de propolis 5%	-Contrôle : acétonide de triamcinolone 0 1%	Les participants ont été divisés en 2 groupes, selon le gel utilisé : -groupe propolis (n=12) -groupe contrôle (n=15)  Ils ont dû appliquer la pâte 3 fois par jours, pendant 15 jours.	-Evaluation des symptômes du lichen plan buccal : à l'aide d'une échelle numérique (allant de 0 à 10, le pire confort oral imaginable) -Suivi des signes cliniques du lichen plan buccal : à partir un d'examen buccaux réguliers à J0, J7 et J14. -Evaluation des effets secondaires	- <u>Douleur</u> : réduction complète de l'intensité de la douleur, à J14, pour les 2 groupes, sans différence significative. - <u>Erythème</u> : amélioration du score de l'érythème pour les deux groupes, à J14, sans différence significative entre eux. - <u>Effets secondaires</u> : aucun

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

---

**Vu le Président du Jury,**

**VU ET PERMIS D'IMPRIMER**

**Vu le Doyen,**

**Pr Assem SOUEIDAN**



**BREMOND (Théa)** – Les effets biologiques de la propolis sur les muqueuses buccales – 94 f ; 17 ill ; 7 tabl ; 30 cm (Thèse : Chir. Dent. ; Nantes ; 2022).

**RESUME :**

Au fil des millénaires, l'Homme a appris à utiliser les produits de la ruche au profit de sa santé. Parmi eux, la propolis, qui est une matière résineuse récoltée et traitée par les abeilles sur les plantes. Il existe de nombreux types de propolis qui dépendent notamment de la zone géographique de la ruche, de la race d'abeille, de la diversité de la flore locale et de la saison. De ce fait, la composition des différents types de propolis est extrêmement complexe et variable. Celle-ci procure à toutes les propolis de multiples effets biologiques.

Grâce à leurs nombreuses propriétés biologiques (antimicrobienne, anti-inflammatoire, immunomodulatrice, ...), elles pourraient servir d'alternative dans la prise en charge des pathologies des muqueuses buccales. Cette revue de la littérature présente les différentes propriétés biologiques des propolis, et les données actuelles sur leur utilisation dans le traitement des maladies parodontales, ainsi que dans le traitement d'autres pathologies des muqueuses buccales : les mucites buccales radio et chimio-induites, les aphtes buccaux et les aphtoses, l'herpès oro-labial, la stomatite candidosique et le lichen plan buccal. Les résultats sont prometteurs et nécessitent des études plus poussées.

**RUBRIQUE DE CLASSEMENT :** Pathologie buccale et péri-buccale

**MOTS CLEFS MESH :**

- Propolis – Propolis
- Apithérapie - Apitherapy
- Thérapeutique - Therapeutics
- Maladies parodontales – Parodontal diseases
- Muqueuse buccale – Mouth mucosa

**JURY**

Président : Professeur SOUEIDAN Assem

Assesseur : Docteur SERISIER Samuel

Assesseur : Docteur BLEU Oriane

Directeur : Docteur RENARD Emmanuelle