



HAL
open science

Traitement de l'aphtose buccale récidivante et idiopathique de l'adulte par probiotiques : étude interventionnelle randomisée en double aveugle versus placebo

Pierre-Michel Dugourd

► **To cite this version:**

Pierre-Michel Dugourd. Traitement de l'aphtose buccale récidivante et idiopathique de l'adulte par probiotiques : étude interventionnelle randomisée en double aveugle versus placebo. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02386674

HAL Id: dumas-02386674

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02386674>

Submitted on 29 Nov 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Nice Sophia Antipolis

Faculté de Médecine de Nice

**TRAITEMENT DE L'APHTOSE BUCCALE RECIDIVANTE ET IDIOPATHIQUE DE L'ADULTE
PAR PROBIOTIQUES : ETUDE INTERVENTIONNELLE RANDOMISEE EN DOUBLE AVEUGLE
VERSUS PLACEBO**

Thèse d'exercice de Médecine

Spécialité : **Dermatologie et Vénérologie**

Présentée et publiquement soutenue le 03 octobre 2019 à Nice

Par Monsieur **DUGOURD Pierre-Michel**

Université de Nice Sophia Antipolis

Faculté de Médecine de Nice

**TRAITEMENT DE L'APHTOSE BUCCALE RECIDIVANTE ET IDIOPATHIQUE DE L'ADULTE
PAR PROBIOTIQUES : ETUDE INTERVENTIONNELLE RANDOMISEE EN DOUBLE AVEUGLE
VERSUS PLACEBO**

Thèse d'exercice de Médecine

Présentée et publiquement soutenue le 03 octobre 2019 à la faculté de Médecine de Nice

Par Monsieur **DUGOURD Pierre-Michel (Marie, Maxence)**

Né le 07 mai 1991 à Nice

Pour obtenir le **diplôme d'Etat de Docteur en Médecine**

Spécialité : **Dermatologie et Vénérologie**

Examineurs de la thèse :

Président : Monsieur le Professeur LACOUR Jean-Philippe

Assesseurs : Monsieur le Professeur BAHADORAN Philippe

Madame le Professeur LUPI Laurence

Monsieur le Docteur SANNAJUST Jean-Philippe

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur PASSERON Thierry

Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen

Pr. BAQUÉ Patrick

Vice-doyens

**Pédagogie
Recherche
Etudiants**

**Pr. ALUNNI Véronique
Pr DELLAMONICA jean
M. JOUAN Robin**

Chargé de mission projet Campus

Pr. PAQUIS Philippe

Conservateur de la bibliothèque

Mme AMSELLE Danièle

Directrice administrative des services

Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires

M. RAMPAL Patrick
M. BENCHIMOL Daniel

Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Geogres	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (51.04)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	LEVRAUT Jacques	Médecine d'urgence (48.05)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)

Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophtalmologie (55.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BOZEC Alexandre	ORL- Cancérologie (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Méd. In ; Gériatrie (53.01)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)

Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
Mme	BUREL-VANDEBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (52.03)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
M.	MONTAUDIE Henri	Dermatologie (50.03)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M.	SAVOLDELLI Charles	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie (55.03)
Mme	SEITZ-POLSKI barbara	Immunologie (47.03)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice**PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS**

M. HOFLIGER Philippe Médecine Générale (53.03)

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

M. DARMON David Médecine Générale (53.03)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme LANDI Rebecca Anglais

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M. DURAND Matthieu Urologie (52.04)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M. GARDON Gilles Médecine Générale (53.03)

Mme MONNIER Brigitte Médecine Générale (53.03)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme CASTA Céline Médecine Générale (53.03)

M. GASPERINI Fabrice Médecine Générale (53.03)

M. HOGU Nicolas Médecine Générale (53.03)

Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

Constitution du jury en qualité de 4ème membre

Professeurs Honoraires

M ALBERTINI Marc	M. GÉRARD Jean-Pierre
M. BALAS Daniel	M. GILLET Jean-Yves
M. BATT Michel	M. GRELLIER Patrick
M. BLAIVE Bruno	M. GRIMAUD Dominique
M. BOQUET Patrice	M. HARTER Michel
M. BOURGEON André	M. JOURDAN Jacques
M. BOUTTÉ Patrick	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LAZDUNSKI Michel
Mme BUSSIERE Françoise	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. LE FICHOUX Yves
M. CANIVET Bertrand	Mme LEBRETON Elisabeth
M. CASSUTO Jill-patrice	M. MARIANI Roger
M. CHATEL Marcel	M. MASSEYEFF René
M. COUSSEMENT Alain	M. MATTEI Mathieu
Mme CRENESSE Dominique	M. MOUIEL Jean
M. DARCOURT Guy	Mme MYQUEL Martine
M. DELLAMONICA Pierre	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DELMONT Jean	M. PRINGUEY Dominique
M. DEMARD François	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. DESNUELLE Claude	M. SCHNEIDER Maurice
M. DOLISI Claude	M. TOUBOL Jacques
Mme EULLER-ZIEGLER Liana	M. TRAN Dinh Khiem
M . FRANCO Alain	M VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. FREYCHET Pierre	M. ZIEGLER Gérard
M. GASTAUD Pierre	

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques	M. GIUDICELLI Jean
M. BASTERIS Bernard	M. MAGNÉ Jacques
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie	Mme MEMRAN Nadine
Mme DONZEAU Michèle	M. MENGUAL Raymond
M. EMILIOZZI Roméo	M. PHILIP Patrick
M. FRANKEN Philippe	M. POIRÉE Jean-Claude
M. GASTAUD Marcel	Mme ROURE Marie-Claire

REMERCIEMENTS :

A mon maître et président de jury de thèse, **M. le Professeur Jean-Philippe Lacour,**

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. J'ai énormément de respect pour vous, et je suis fier de faire partie de votre équipe. Vous êtes un exemple pour nous tous, en terme de sens clinique, de connaissances, de professionnalisme, de relationnel avec les patients, de justesse et d'humilité. Vous avez su me guider et me conseiller dans mon orientation en dermatologie interventionnelle et je vous en suis très reconnaissant.

A mon maître et juge, **M. le Professeur Philippe Bahadoran,**

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail de thèse. Vos grandes connaissances cliniques et fondamentales en dermatologie, ainsi que votre sens de la pédagogie constituent un socle important pour le service et notre formation. Merci pour votre disponibilité, et votre apprentissage de la dermoscopie et de la microscopie confocale.

A mon maître et juge, **Mme le Professeur Laurence Lupi,**

Je suis honoré que vous participiez au jury de cette thèse, et je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Il est le fruit d'une étroite collaboration entre le service de dermatologie et d'odontologie du CHU de Nice. Ce travail n'aurait jamais abouti sans l'aide de toute votre équipe et je vous en suis très reconnaissant.

A mon maître et juge, **M. le Docteur Jean-Philippe Sannajust,**

Je suis touché que vous participiez au jury de cette thèse. J'éprouve beaucoup de respect pour vous. Ces 6 mois travaillés à vos côtés ont été un véritable tournant dans ma façon d'envisager la dermatologie et la médecine en général. Au-delà de votre enseignement chirurgical, votre sens de l'écoute, votre générosité et votre bienveillance pour les patients resteront un exemple pour moi.

A mon directeur de thèse, **M. le Professeur Thierry Passeron,**

Je suis heureux et je vous remercie de m'avoir donné l'opportunité de réaliser ce travail sous votre direction. J'éprouve énormément de respect pour vous. C'est un immense honneur d'avoir pu travailler sur ce projet avec vous et j'espère qu'il y en aura d'autres. Vous transmettez votre passion pour la dermatologie d'une manière incroyable, et c'est une chance pour nous tous de pouvoir profiter de votre savoir.

Je remercie mes maitres en Dermatologie et Chirurgie Dermatologique :

M. le Docteur **Henri Montaudié**, pour votre enseignement en onco-dermatologie, votre gentillesse et votre disponibilité.

M. le Docteur **Pascal Del Giudice**, pour votre accueil et votre enseignement en dermatologie-infectieuse. J'ai énormément appris à vos côtés.

M. le Docteur **Thomas Hubiche**, pour tes précieux conseils. Tu as su me guider et m'orienter lorsque nous avons parlé de mon attrait pour la chirurgie dermatologique.

Mme le Docteur **Florence le Duff**, pour ta gentillesse, ta douceur et ton enseignement extrêmement riche.

Messieurs les Docteurs **Rémi Foissac et Jonathan Fernandez**, merci pour vos conseils, votre confiance, et votre compagnonnage en dermatologie chirurgicale.

Je remercie aussi Mesdames les Docteurs **Christine Chiaverini, Emeline Castella, Sylvie Lagrange, Nathalie Cardot-Leccia** et Messieurs les Docteurs **Davide Guardoli et François Pochet**.

Je remercie également les **Docteurs Catherine Scavenec et Mickaël Bartolomeo**, pour leur accueil au sein du service de chirurgie maxillo-faciale et ORL du Centre Hospitalier de Draguignan.

M. le Docteur **Olivier Cogrel**, pour ton accueil et ton enseignement en dermatologie chirurgicale et en musique classique. Ce fût un plaisir et une chance de travailler à tes côtés, et j'espère que nous allons continuer à travailler sur d'autres projets.

Mme le **Professeur Marie Beylot-Barry**, de m'avoir donné l'opportunité de travailler au sein de votre équipe pendant 6 mois, et de m'avoir fait découvrir un autre aspect extrêmement riche de la dermatologie. Je remercie également toute l'équipe de dermatologie chirurgicale de Bordeaux (Messieurs les Docteurs **Jean-Michel Amici, Jean-Charles Martin, Patrick Guillot, Vincent Orlandini**, et Mesdames les Docteurs **Itzia Peyrot, Nathalie Lalanne**) ainsi que toute l'équipe infirmière et secrétaire du service pour leur gentillesse.

Je remercie le Docteur **Eric Fontas** qui a réalisé l'analyse statistique de ce travail ainsi que toutes les équipes **du Département de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI)**, qui ont participé à l'élaboration de ce travail, et aux patients qui ont participé à l'étude.

A mes chefs de cliniques et amies :

Fériel Boukari, merci vraiment pour tout. Je ne trouve pas de mots assez forts pour te remercier à la hauteur de tout ce que tu m'as donné et appris pendant ces années où nous avons travaillé ensemble et j'espère qu'il y en aura beaucoup d'autres ! Mon internat n'aurait jamais été le même sans toi. Tu es vraiment une personne incroyable et je suis vraiment heureux d'être devenu ton ami.

Alexandra Picard, ta gentillesse et ta bienveillance à mon égard m'ont porté pendant toutes ces années. Ton empathie et ta façon de travailler resteront un exemple pour moi. Merci pour ta patience et ton écoute, j'ai adoré travailler à tes côtés et j'espère que ce n'est que le début !

Laura Troin, tu m'as accompagné à mes débuts, tu m'as donné confiance et je t'en remercie. C'est un bonheur de t'avoir eue comme co-interne puis par la suite comme chef ! Je te souhaite beaucoup de bonheur tant dans ta vie professionnelle que personnelle.

Alicia Sfecci, pour ton humeur joyeuse et ton compagnonnage en chirurgie dermatologique !

Marine Cavalié, pour ton dynamisme et ton enseignement en ectoparasitoses cutanées !

Hélène Martin, pour ta bonne humeur et ton énergie débordante ! Cette thèse est le fruit d'un travail d'équipe et il n'aurait jamais abouti sans toi, je t'en remercie.

Sophie Moulin, pour ta douceur, ton calme et ta gentillesse. J'ai vraiment de la chance d'être ton futur co-chef.

A mes co-internes :

La team dermato : **Adrien** (tes « sanchades » nous manquent, reviens nous vite !) **Marine** (ma JPP jusqu'au bout !), **Yoann** (pour nos craquages quotidiens !), **Matthieu R** (un petit tennis ça te dit ?), **Azzam** (où est passé ton sourire all-bright ?!), **Ahmad** (pour nos premiers pas d'interne !), **Aurélie** (pour ta profonde sensibilité), **Matthieu A** (mon futur médecin généraliste), **Lucille** (il aura fallu 10 ans pour qu'on apprenne à se connaître !), **Guillaume** (pour ton style inimitable), **Ines** (ta gentillesse incroyable), et aussi **Charline**, **Laura** et **Diane**.

L'équipe de Fréjus-City : **Le Bischoff** et **Nico**, quel bonheur d'avoir partagé ces 6 mois en coloc avec vous ! Mes pensées vont aussi à **Rox**, et **Béré**, pour tous les fous rires que l'on a partagés tous les 5 (ventrigriss ?), et pour tous ceux qui arrivent !

La dream team de Dragui-Beach : **Dédé, Antho, Laurencie, Bilal**, des rencontres formidables, je vous adore ! En témoignent tous ces moments que l'on partage ensemble ! Une pensée également pour **Momo B** !

Un petit mot à mes bordelais préférés : **Adeline, Jérémy, Vivien**, vous êtes les bienvenus sur la côte d'Azur !

Mes pensées vont aussi à mes collègues et amis internes niçois : **Momo L**, mon binôme de toujours, si j'en suis là aujourd'hui c'est aussi grâce à toi car on a tout fait ensemble depuis nos premières années de fac ! Tu n'es pas seulement le cardiologue le plus cool de la planète, tu es surtout un mec en or avec une main sur le cœur, et je suis heureux de faire partie de tes amis. **Mathilde**, pour m'avoir materné au début de mes années de fac ! Tu as toujours été bienveillante avec moi. Je n'ai aucun doute sur le fait que nous allons continuer à partager de super moments ! Embrasse les « piquettes » pour moi ! **JB**, mon partenaire de muscu ! Grâce à toi je n'ai pas pris un seul kilo de muscle en 10 ans, mais ces séances de sports se sont finalement transformées en amitié, alors je n'ai aucun regret ;)

Mes pensées vont aussi à **Bertrand, Michael L, Céline, Greg, Alex, Colin**, pour toutes ces années passées à vos côtés, surtout sur le parvis de la Fac ! C'est un réel plaisir d'avoir partagé ces années d'études avec vous !

Merci à toutes les équipes du service de dermatologie : vous faites un travail incroyable et c'est un plaisir de travailler avec vous au quotidien :

Les consultations : **Mme Valin, Sandrine N, Stéphanie G, Valérie, Christelle S, Mickaël, Danielle, Christelle D, Sylvie, Agnès, Magalie, Christine, Catherine, Sandrine C, Jessyca, Dr Khemis, Sonia, Ali ...**

L'équipe du 5ème : **Mme Chandelier, Sophie, Olivia, Anne, Catherine, Vilma, Elsa, Laura, Pascale, Julie, Samia, Jade, Stéphanie L, Vanessa, Virginie, Nanette, ...**

Le Centre laser : **Nathalie, Isabelle, Céline, Audrey, Nicole**

A **Sandra et Isa** qu'on n'oublie pas à l'archet 3 !

A ma famille

Mes parents, pour votre soutien sans faille, de mon premier coloriage à l'école maternelle jusqu'à cette thèse de médecine (dédicace pour papa « le bac c'est demain ! »), et pour votre amour infini. Vous êtes mon inspiration de tous les jours. On ne se le dit jamais assez alors j'en profite : je vous aime du fond du cœur.

A mes frères et sœurs **Céline, Nicolas, Isabelle et Olivier** pour votre bienveillance, et tout l'amour que vous m'avez donné depuis mon plus jeune âge ! Je suis extrêmement fier de pouvoir dire que j'ai 4 grands frères et sœurs comme vous !

A mes neveux et nièces, **Alexandre, Tanguy, Clémence, Yona**, avec qui j'ai grandi et passé toute mon enfance.

Mes pensées vont aussi à mes cousins **Nicolas et Alexis**. Une pensée également à **Sarah, Arielle et Régis**, avec qui j'ai partagé toutes mes vacances dans ma jeunesse. Une pensée également à **Susan, Robert et Ben**.

A ma **Chloé**, mon petit bout de femme. Je ne te le dirai jamais assez, je suis tellement heureux de t'avoir rencontrée. Merci pour ton soutien, ton sourire, et tous ces souvenirs que nous allons continuer de créer ensemble. J'ai une chance incroyable de t'avoir à mes côtés. Je t'aime.

A mes amis de toujours, avec qui j'ai grandi :

Damien, tantôt grand frère quand tu me donnes les meilleurs conseils pragmatiques pour avancer, tantôt petit frère quand je suis obligé de te remettre le cerveau à l'endroit. Au début, tu me détestais, et puis finalement on a fini par habiter ensemble (aucun entre 2 avec toi ;) ! Merci pour tout, tu m'as construit, et tu m'as évité énormément de consultations chez le psy !!

Bastien, je suis toujours autant fasciné par tout cet amour que tu donnes aux autres. T'avoir à mes côtés est une chance et une force, je suis heureux d'avoir grandi avec toi. Tu sais déjà tout le bien que je pense de toi, ne change rien.

Adibou, je ne regrette pas de t'avoir forcé la main pour devenir ton pote ! Je sentais un bon potentiel quand je t'ai rencontré au lycée et je ne me suis pas trompé. Trop d'anecdotes pour pouvoir les raconter en quelques lignes. Quand est-ce qu'on refait une colo à Estaing ?

Gildas, une montagne de muscles et un cœur en or. Tu as une force en toi incroyable, tu aimes les choses simples de la vie, j'éprouve énormément de respect et d'admiration pour toi.

Kévin, notre globetrotteur préféré ! Heureux que tu aies finalement décidé de revenir vivre à Nice, tu nous manquais trop à l'autre bout de la planète ! Je te souhaite beaucoup de bonheur, tant dans ta vie professionnelle que personnelle.

Guillaume, je suis toujours aussi sensible à ton sens de l'humour précis et décalé. Tu es un exemple de persévérance. Je souhaite que tous tes projets aboutissent comme tu l'entends, tu le mérites amplement.

Mathilde, notre globetrotteuse préférée ! Un peu triste que tu aies finalement décidé d'habiter dans le Nord (Est ?) :p ! Tu fais partie du socle, de la fondation de toute cette troupe, on ne te remerciera jamais assez. Merci aussi de m'avoir donné l'opportunité de « manger » autant de pastèques chez toi ☺

Aurore, encore un peu et tu vas finir par craquer et me rejoindre en médecine ! Mais dépêche-toi quand même, sinon je vais réellement avoir une longueur d'avance ! Je te souhaite toute la réussite que tu mérites, aussi bien dans ta vie professionnelle que personnelle.

Marie, ta gentillesse n'a pas de limite, je suis sûr tu trouveras tout le bonheur que tu mérites.

Une pensée émue à mes plus vieux amis, que j'ai la chance de continuer à voir :

Mathieu, je crois qu'on a fait les 400 coups ensemble depuis notre plus jeune âge ! J'en garde un souvenir impérissable, et je suis heureux que tu sois à mes côtés aujourd'hui !

Mandy, petite ou grande sœur de cœur depuis plus de 15 ans ! Je te souhaite plein de bonheur dans ta vie, et promis, on va essayer de se voir un peu plus !

Jérôme D, j'ai grandi avec toi, et j'ai vécu les moments les plus importants de ma vie d'ado à tes côtés ! J'espère que nous allons continuer à nous voir régulièrement, tu m'as manqué ces dernières années !

Jérôme C, une pensée pour toi qui bosses à l'autre bout du globe ! Tu nous manques ici !

Nico, finalement c'est aussi grâce à toi que j'en suis là, puisque tu m'as donné tous tes bouquins en P1 ! Je suis heureux qu'on arrive encore à se voir, rien n'a changé depuis qu'on se connaît, de nos premiers cours de tennis jusqu'à aujourd'hui, en passant par les colos de ski avec **Micka** et **Guillaume** ! Tout plein de bonheur avec ta petite famille !

Nono, que de souvenirs ! Heureux qu'on ait gardé contact pendant toutes ces années collèges - lycée, alors que tu partais déjà loin de Nice lorsqu'on s'est connu ! C'est toujours un plaisir immense de te voir même si les occasions sont plus rares qu'à l'époque.

Anaïs, Andréa, Guillaume S, Aurélie, Claire, Aurore L, Obé, pour tous ces souvenirs et ces moments partagés avec vous !!

J'embrasse aussi, **Maïa, Manue, Maïlis, Hugo, Pamphile, Camille D, Tania, Sofia**.

TABLE DES MATIERES :

Abréviations	17
Résumé	18
Introduction	20
Matériel et méthodes	23
Design de l'étude.....	23
Population.....	23
Randomisation.....	23
Intervention	24
Critères d'évaluation	24
Calcul du nombre de sujets nécessaires	25
Statistiques	25
Résultats	26
Discussion	29
Bibliographie.....	31
Tableaux	34
Tableau 1 : Description des patients à l'inclusion.....	34
Tableau 2 : Analyse d'évolution du nombre d'aphtes entre M0/M3	35
Tableau 3 : Analyse de l'évolution du nombre d'aphtes entre M0/M6 et M3/M6	36
Tableau 4 : Analyse de l'évolution de la douleur.....	37
Tableau 5 : Analyse de l'évolution de la qualité de vie	39
Figures	40
Figure 1 : Flow Chart	40
Figure 2 : Evolution du nombre d'aphtes sur toute la période de l'étude	41
Annexes.....	42
Annexe 1 : Echelle visuelle analogique de douleur	42
Annexe 2 : Echelle visuelle analogique de satisfaction	42
Annexe 3 : Questionnaire OHIP-14	43
Annexe 4 : Research letter (article soumis)	44

Abréviations

ANCOVA : Analyse de Covariance

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CRF : Case Report Form

DRCI : Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation

EVA : Echelle Visuelle Analogique

ITTm : Intention de traiter modifiée

M0-1-2-3-6 : Mois 0-1-2-3-6

OHIP 14 : Oral Health Impact Profile 14

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

QdV : Qualité de Vie

Résumé

Introduction : L'aphtose buccale récidivante et idiopathique est une pathologie fréquente ayant un fort impact sur la qualité de vie des sujets atteints. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité d'un traitement par probiotique dans l'aphtose buccale récidivante et idiopathique de l'adulte après 3 mois de traitement.

Patients et Méthodes : Un essai randomisé monocentrique en groupe parallèle, en double aveugle, contre placebo, a été réalisé dans le service de Dermatologie du CHU de Nice. Les critères d'inclusion étaient les patients majeurs et atteints d'aphtose buccale idiopathique. Les traitements étaient des sachets pour suspension buvable. Le probiotique utilisé était le *Lactobacillus rhamnosus Lcr35*. La posologie était de 4 sachets par jour dans les 2 groupes. La durée de traitement était de 3 mois avec 3 mois additionnels de suivi. Le critère d'évaluation principal était l'évolution du nombre d'aphtes lors du 3^e mois par rapport au mois précédant le début du traitement.

Résultats : 19 patients (9 patients groupe placebo ; 10 patients groupe probiotique) étaient randomisés. 2 patients étaient exclus. L'analyse en intention de traiter modifiée (ITTm) incluait 17 patients (8 groupe placebo ; 9 groupe probiotique). L'évolution moyenne du nombre d'aphtes était de $-3,55 \pm 1,80$ IC95% [-7,42 ; 0,32] $p = 0,0693$ dans le groupe placebo versus $-0,73 \pm 1,69$ IC95% [-4,35 ; 2,88] $p = 0,67$ dans le groupe probiotique. La différence d'évolution moyenne entre les 2 groupes était de $-2,81$ IC95% [-8,52 ; 2,89] $p = 0,3076$.

Conclusion : Les probiotiques ne semblent pas efficaces dans le traitement de l'aphtose buccale idiopathique récidivante de l'adulte.

Mots clefs : aphtose ; probiotique ; essai randomisé

Abstract

Background: Recurrent idiopathic apthosous stomatitis (RIAS) is a frequent disorder that induces a marked alteration of the quality of life of affected individuals. The objective of this study was to assess the efficacy of probiotics on recurrent apthous ulcerations in adults.

Patients and Methods: Monocentric randomized parallel group, double blind, placebo-controlled, study was conducted in the Department of Dermatology of Nice University hospital over a two years period. Eligible participants were all adults aged 18 or over with history of recurrent apthous ulcerations. Treatment was a powder for oral suspension. Probiotic group received *Lactobacillus rhamnosus Lcr35*. The daily dosage was 4 sachets for each group. Duration of treatment and post-treatment follow-up were 3 months each. The primary endpoint was the number of canker sores' evolution during the three months of treatment compared to baseline.

Results: 19 patients (9 placebo group; 10 probiotic group) were randomized. 2 patients were excluded from analysis because they didn't start the treatment, leaving 17 patients (8 placebo group ; 9 probiotic group) for the modified intention to treat analysis. The average decrease of canker sores in placebo group was $-3,55 \pm 1,80$ IC95% [-7,42 ; 0,32] $p = 0,0693$, versus $-0,73 \pm 1,69$ IC95% [-4,35 ; 2,88] $p = 0,67$ in probiotic group. There is no significant difference between the 2 groups ($-2,81$ IC95% [-8,52 ; 2,89] $p = 0,3076$).

Conclusion: Probiotics do not seem effective in the treatment of recurrent apthous ulceration in adults.

Keywords: aphtosis; probiotics; randomized trial

Introduction

L'aphtose buccale récidivante et idiopathique de l'adulte est une pathologie fréquente, touchant 5 à 25% de la population mondiale(1). Elle se caractérise par la récurrence de multiples ulcérations douloureuses de la muqueuse buccale à fond jaunâtre, à base infiltrée et aux bords nets cerclés par un halo érythémateux(2). Bien que d'évolution spontanément favorable, le caractère douloureux des aphtes ainsi que leur évolution récidivante sur des périodes parfois prolongées sont à l'origine d'une demande thérapeutique importante.

Quelles que soient la forme clinique ou la sévérité de l'aphtose, des mesures hygiéno-diététiques (éviction de certains aliments, hygiène buccale...) sont recommandées. De nombreux traitements locaux sont utilisés à visée antalgique, anti inflammatoire et antiseptique. Les dermocorticoïdes locaux sont souvent considérés comme le traitement de choix des poussées(3-5). Ces traitements topiques ont une efficacité très variable d'un malade à l'autre et sont essentiellement symptomatiques, n'agissant pas sur l'évolution de la maladie. Dans un but suspensif de réduction du nombre et de la durée des poussées, plusieurs traitements systémiques ont été proposés. Ainsi, la colchicine est utilisée depuis longtemps dans l'aphtose. Néanmoins, l'efficacité de cette molécule n'est pas clairement démontrée car les deux seules études prospectives randomisées évaluant la colchicine contre placebo publiées dans la littérature ne concernaient qu'un petit effectif de malades et concernaient des aphtes associés à la maladie de Behçet(6), ou étaient menées en ouvert et sur une durée courte(7). Le thalidomide est le seul traitement dont l'efficacité dans l'aphtose en matière de rémission complète a été confirmée par une étude multicentrique(8). Bien que spectaculaire, son efficacité n'est que transitoire avec des rechutes à l'arrêt. Son utilisation est limitée par ses effets secondaires qui font réserver ce traitement aux formes les plus sévères d'aphtoses récurrentes idiopathiques. Enfin d'autres traitements sont couramment prescrits malgré une efficacité très inconstante et non démontrée dans des études de bonne qualité méthodologique : vitamine C, chromoglycate de sodium, dapsone, pentoxifylline.

La physiopathologie de l'aphtose reste aujourd'hui mal élucidée. Elle est probablement multifactorielle impliquant entre autres des facteurs génétiques, environnementaux, traumatiques et immunologiques(9). Des agents microbiologiques et notamment bactériens pourraient également être impliqués dans la physiopathologie de l'aphtose soit en exerçant un rôle pathogène direct, soit en agissant comme sources d'antigènes à l'origine d'une réaction immunologique croisée avec l'épithélium de la muqueuse buccale(10). Ainsi certaines espèces

de streptocoques tels que les *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus oralis* et *Streptococcus mitis* ont été suspectés comme agents causaux dans les aphtes(10–12). De plus il a été mis en évidence chez les patients atteints d'aphtose, l'existence d'une réaction immunologique croisée entre des protéines *heat shock* (HSP65) produites par certaines souches de streptocoques oraux (*Streptococcus sanguis* notamment) et l'épithélium de la cavité orale(13). D'autres germes tels que *Helicobacter pylori* ont également été retrouvés dans les lésions d'aphtose et suspectés dans leur développement(14). Alors que la pathogénicité exacte des agents bactériens dans la genèse de l'aphtose reste encore mal élucidée et que les études échouent à identifier un agent causal spécifique(15), émerge le concept de dysbiose du microbiote oral comme pouvant être à l'origine de nombreuses pathologies de la cavité orale dont l'aphtose.

On appelle microbiote l'ensemble des micro-organismes vivant dans un environnement spécifique (appelé microbiome)(16). Il est aujourd'hui communément admis que l'association entre l'hôte et son microbiote est à l'origine de bénéfices mutuels, on parle de symbiose. Chez l'homme ceci est parfaitement connu depuis plusieurs années avec le microbiote intestinal. Ainsi de nombreuses études ont montré un déséquilibre du microbiote intestinal, appelé dysbiose, dans certaines pathologies digestives(17) (maladies inflammatoires et chroniques de l'intestin, syndrome du côlon irritable, cancer colorectal) mais aussi systémiques (obésité, diabète, syndrome métabolique)(18,19). Cette dysbiose se définit par une diminution de la diversité florale et/ou une augmentation d'agents bactériens pathogènes au détriment d'agents bactériens bénéfiques(20). Le microbiote oral n'a fait l'objet d'études que plus tardivement. Il est caractérisé par la présence de plus de 700 espèces bactériennes différentes dont les principales sont celles des genres *Gemella*, *Granulicatella*, *Streptococcus*, et *Veillonella*(21). De manière parallèle au microbiote intestinal avec lequel il est en continuité, il a été mis en évidence qu'une dysbiose de la flore orale pouvait être à l'origine de certaines pathologies de la muqueuse buccale telles que les caries ou les troubles parodontaux(22,23). D'autres travaux ont montré que le microbiote oral des patients atteints d'aphtose est significativement différent par rapport à celui de sujets témoins(24). Ainsi Bankvall et al ont récemment montré que bien que la diversité de la flore bactérienne orale des patients atteints d'aphtose soit comparable à celle des témoins, sa composition était significativement différente. Cette différence était par ailleurs majorée chez les sujets présentant des aphtes au moment des prélèvements suggérant le rôle potentiel du microbiote oral dans la genèse des aphtes(25). Les espèces bactériennes potentiellement impliquées n'ont cependant pas été identifiées. Bien que ne démontrant aucun lien de causalité direct, ces études s'ajoutent aux données de la littérature faisant suspecter

l'implication des agents bactériens dans l'aphtose au travers non pas d'un rôle pathogène direct, mais davantage d'un phénomène de dysbiose du microbiote oral.

Les probiotiques sont définis comme des organismes vivants, habituellement présents dans le tube digestif et capables de produire un effet bénéfique pour leur hôte en ce sens qu'ils agissent en corrigeant les dysbioses des microbiotes(26). Ils sont utilisés depuis plusieurs décennies dans des indications notamment gynécologiques et gastro-entérologiques(27–29). Leur activité repose en partie sur leur capacité à renforcer la diversité de la flore bactérienne intestinale, à l'enrichir de bactéries bénéfiques et à réduire le nombre de bactéries pathogènes. Ils possèdent également des fonctions barrières et immuno-modulatrices(30). De par leur bénéfice potentiel et leur innocuité constatée, leur champ d'application tend à s'élargir. Ainsi les maladies de la cavité buccale, fréquemment liées à un déséquilibre du microbiote oral, en constituent des indications de choix. C'est le cas principalement des pathologies dentaires (carie, périodontite, gingivite) pour lesquelles quelques études pilotes ont suggéré le bénéfice potentiel des probiotiques(31).

Dans l'aphtose, aucune étude utilisant les probiotiques n'a été réalisée jusqu'à ce jour. Pourtant, à la lumière des récentes données de la littérature concernant les intrications entre microbiote oral et aphtose, les probiotiques, par l'ensemble de leurs mécanismes d'action (rétablissement de l'équilibre du microbiote, réduction des agents pathogènes, renforcement des bactéries bénéfiques, fonction barrière et activité immuno-modulatrice), pourraient constituer une alternative thérapeutique intéressante. Cette hypothèse est d'ailleurs largement relayée à l'heure actuelle sur internet par l'intermédiaire de nombreux forums santé qui conseillent vivement de consommer de manière quotidienne des probiotiques afin de rétablir l'équilibre bactérien de la cavité buccale.

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'un traitement par probiotique (*Lactobacillus rhamnosus* Lcr35®, Bacilor®) dans l'aphtose buccale récidivante et idiopathique de l'adulte comparativement à un placebo après 3 mois de traitement.

Matériel et méthodes

Design de l'étude : Cette étude prospective, interventionnelle, monocentrique, randomisée en double aveugle, groupe parallèle, contre placebo a été réalisée dans le service de Dermatologie du Centre Hospitalier Universitaire de Nice sur une période de 2 ans (Mai 2017 à Mai 2019). L'étude a été approuvée par le Comité de Protection des Personnes Sud Méditerranéen V (N°2015-003944-38), l'agence française de médecine (151212A-32) et référencée dans Clinicaltrials.gov (NCT02789605).

Population : Les critères d'inclusion étaient les patients âgés de 18 ans ou plus avec une histoire validée de poussées récurrentes d'aphtes, avec au minimum 1 aphte par mois au cours des 6 derniers mois. La prise d'une contraception efficace pendant la durée de l'étude était obligatoire. Enfin, tous les patients devaient être affiliés à un régime de la sécurité sociale. Les critères de non inclusion étaient l'immunodépression connue congénitale ou acquise, la prise d'un traitement pouvant induire une immunodépression générale, la prise d'un autre probiotique pour une autre raison, la survenue d'aphtes dans le cadre d'une maladie de système (maladie de Crohn, maladie de Behçet ...), la prise concomitante d'un traitement pouvant interagir sur l'évolution des aphtes (corticoïdes systémiques, immuno-modulateurs ...) durant les 3 derniers mois, et enfin les personnes vulnérables (femmes enceintes ou allaitantes, mineurs, majeurs sous tutelle ou curatelle...).

Randomisation : La randomisation était réalisée de manière centralisée au Département de la Recherche Clinique et de l'Innovation du CHU de Nice (DRCI). Après signature par le patient du consentement éclairé, l'investigateur transmettait le fax d'inclusion (avec la première lettre du nom, la première lettre du prénom et la date de naissance) au centre de méthodologie de l'étude (DRCI) qui en retour lui adressait le numéro d'inclusion et le bras de randomisation. Aucune stratification de la randomisation n'était prévue dans cette étude. La liste de randomisation était réalisée selon la méthode des blocs, suivant un ratio 1:1, à l'aide du logiciel nQuery Advisor® v 7.0. Les probiotiques ou le placebo étaient dispensés au patient sous forme de sachet. Ils étaient identiques en matière de forme, texture, couleur et goût. Chaque patient a reçu un numéro d'attribution par ordre de randomisation et a reçu les sachets dans les boîtes préemballées correspondantes. Les patients, les médecins, les évaluateurs de résultats et les analystes de données ont été laissés aveugles à l'attribution.

Intervention : Les traitements se présentaient sous forme de poudre pour suspension buvable et la posologie était de 4 sachets par jour dans les 2 groupes. La durée de traitement était de 3 mois avec une période de suivi de 3 mois supplémentaires. Le traitement probiotique utilisé était le *Lactobacillus rhamnosus Lcr35*®, (Bacilor®, laboratoires Lyocentre). 1 sachet dose représentait une source de 1,5 milliards de *Lactobacillus rhamnosus Lcr35*®. 1 boîte de Bacilor® contenait 10 sachets-dose. La posologie de 4 sachets/jour a été choisie car elle correspondait à la plus forte dose possible autorisée avec ce traitement. Afin de permettre la collecte des données relatives à l'étude, un cahier d'observation (CRF) spécifique était réalisé. Pendant toute la durée de l'étude, les patients étaient autorisés à appliquer jusqu'à 2 fois par jour maximum du propionate de clobétasol gel sur les aphtes en cas de douleurs importantes. Chaque tube de propionate de clobétasol gel consommé par le patient était comptabilisé.

Critères d'évaluation : Les patients étaient vus en consultation tous les mois, afin de recueillir le nombre mensuel d'aphtes, la douleur moyenne, le nombre d'applications de propionate de clobétasol gel, le nombre de sachets oubliés, les effets indésirables potentiels. 5 visites principales étaient prévues (M0, M1, M2, M3 et M6). L'impact sur la qualité de vie était évalué à M0, M3 et M6. La satisfaction du patient (concernant l'efficacité et la tolérance du traitement) était évaluée seulement après les 3 mois de traitement.

Le critère d'évaluation principal était le nombre mensuel de nouveaux aphtes (événements incidents), relevé à M3 versus M0. Le nombre d'aphtes incidents dans le mois précédent était noté à chaque visite. Chaque nouvel aphte était relevé par le patient et noté dans un carnet spécifique à l'étude qui lui était remis.

Les critères d'évaluation secondaire étaient : le nombre mensuel d'aphtes relevé par le patient pendant les 3 mois de suivi après traitement ; la douleur moyenne occasionnée par les aphtes sur le mois précédent (estimée au moyen d'une échelle visuelle analogique (EVA) calibrée de 0 à 100 mm, non hachurée, marquée à chaque extrémité, d'un côté « absence de douleur » et de l'autre « douleur maximale imaginable » (Annexe 1)) ; la satisfaction des patients quant à l'efficacité et la tolérance du traitement par probiotique était étudiée au moyen d'une EVA calibrée de 0 à 100 mm, non hachurée, marquée à chaque extrémité, d'un côté « pas satisfait du tout » et de l'autre « très satisfait » (Annexe 2), à la fin du traitement à 3 mois (M3) ; la qualité de vie (QdV) orale des patients était étudiée en utilisant le questionnaire OHIP 14 (Oral Health Impact Profile 14)(32). Il s'agissait d'un score de 14 questions. Plus le score était élevé plus la qualité de vie était altérée. Ce questionnaire était rempli par le patient à J0, M3 et M6. Aucune

version française n'étant disponible, la traduction la plus fidèle possible a été réalisée (Annexe 3) ; les effets indésirables rapportés et classés en grades selon les critères de l'OMS.

Calcul du nombre de sujets nécessaires : Une différence de 2 aphtes par mois nous a apparu cliniquement significative. Ainsi pour détecter cette différence entre les 2 groupes avec un intervalle de confiance de 5% et une puissance de 90%, un échantillon de 7 patients par groupe était nécessaire. Nous avons décidé d'inclure au moins 10 patients par groupe pour anticiper les perdus de vue.

Statistiques : Nous avons utilisé un modèle d'analyse de covariance (ANCOVA) pour le critère d'évaluation principal et les critères secondaires, excepté l'impact sur la qualité de vie qui a été comparé entre les 2 groupes par un test de Wilcoxon.

Résultats

Les patients éligibles à l'étude ont été recrutés entre Janvier 2018 et Janvier 2019. Les patients étaient suivis tous les mois pendant toute la durée de l'étude. 50 patients ont été présélectionnés. Finalement, 19 patients remplissaient l'ensemble des critères et ont été soumis à randomisation. 9 patients ont été assignés au groupe placebo et 10 patients au groupe probiotique. 4 patients n'ont pas suivi l'étude jusqu'à son terme. Dans le groupe placebo, 1 patient n'a pas débuté le traitement. Dans le groupe probiotique, 1 patient a été exclu avant de débuter le traitement (pas de sécurité sociale française) et 2 patients n'ont pas suivi l'étude jusqu'à son terme (1 perdu de vue, et 1 refus de poursuite du protocole). Les 2 patients n'ayant jamais débuté le traitement ne feront pas partie des analyses car l'étude est en *intention de traiter modifiée* donc les patients inclus dans l'analyse doivent avoir reçu au moins une dose de traitement. Au final, 17 patients ont été inclus dans l'analyse finale, 8 dans le groupe placebo et 9 dans le groupe probiotique (Figure.1).

L'âge moyen des patients était de 36,4 ans dans le groupe placebo versus 55,9 ans dans le groupe probiotique. La durée moyenne d'évolution de l'aphtose était de 12,9 ans dans le groupe placebo versus 15,5 ans dans le groupe probiotique. Le nombre moyen de nouveaux aphtes dans le mois précédant la randomisation était de 11,9 dans le groupe placebo versus 4,2 dans le groupe probiotique. 4 patients avaient déjà reçu des dermocorticoïdes dans le groupe placebo, pour une efficacité moyenne de 1,3 (échelle de 0 à 10), versus 0 dans le groupe probiotique. 2 patients avaient déjà reçu de la colchicine dans le groupe placebo versus 4 patients dans le groupe probiotique pour une efficacité moyenne de 2 et 2,8 respectivement. 2 patients avaient déjà reçu des corticoïdes par voie orale dans les 2 groupes pour une efficacité moyenne de 7,5 dans le groupe placebo versus 2 dans le groupe probiotique. Aucun patient n'avait déjà reçu de thalidomide pour l'aphtose. 6 patients avaient déjà reçu des traitements « autres » avant l'inclusion, 1 dans le groupe placebo et 5 dans le groupe probiotique. Dans le groupe placebo, le patient a reçu de la chlorhexidine gluconate en bains de bouche (Eludril®), et des bains de bouches bicarbonatés pour une efficacité évaluée à 0. Dans le groupe probiotique, les patients ont reçu de la chlorhexidine gluconate en bains de bouche (Eludril®), du solupred orodispersible, des bains de bouche à l'aspirine, du chlorhydrate de lidocaïne crème et du salicylate de choline en gel pour des efficacités de respectivement 5, 1, 1, 4 et 0. Toutes ces caractéristiques sont présentées dans le Tableau 1.

L'analyse principale était en *intention de traiter modifiée* et impliquait tous les patients randomisés qui avaient reçu au moins une dose de traitement. L'analyse *per protocole* n'a impliqué que 11 patients.

Concernant le critère de jugement principal, il n'y avait pas de différence significative de l'évolution du nombre d'aphtes entre l'inclusion (J0) et la fin du traitement (M3) entre les 2 groupes. L'évolution moyenne du nombre d'aphtes en ITTm après ajustement dans le modèle ANCOVA était de $-3,55 \pm 1,80$ IC95% [-7,42 ; 0,32] $p = 0,0693$ dans le groupe placebo versus $-0,73 \pm 1,69$ IC95% [-4,35 ; 2,88] $p = 0,67$ dans le groupe probiotique. La différence d'évolution moyenne du nombre d'aphtes entre les 2 groupes était de $-2,81$ IC95% [-8,52 ; 2,89] $p = 0,3076$. En analyse *per protocole*, l'évolution moyenne du nombre d'aphtes était de $-0,57 \pm 2,53$ IC95% [-6,41 ; 5,25] $p = 0,8249$ dans le groupe placebo versus $-0,95 \pm 1,80$ IC95% [-5,11 ; 3,20] $p = 0,6107$ dans le groupe probiotique. La différence d'évolution moyenne entre les 2 groupes était de $0,38$ IC95% [-7,45 ; 8,21] $p = 0,1312$ (Tableau 2 et Figure 2).

Concernant les critères de jugement secondaire, il n'y avait pas de différence significative de l'évolution du nombre d'aphtes entre J0 et M6 entre les 2 groupes. L'évolution moyenne du nombre d'aphtes en ITTm après ajustement dans le modèle ANCOVA était de $-3,93 \pm 0,79$ IC95% [-5,62 - -2,23] $p = 0,00002$ dans le groupe placebo versus $-2,95 \pm 0,74$ [-4,53 - -1,37] $p = 0,0013$ dans le groupe probiotique. La différence d'évolution moyenne entre les 2 groupes était de $-0,98$ IC95% [-3,48 - 1,52] $p = 0,4150$. Il n'y avait pas non plus de différence d'évolution moyenne du nombre d'aphtes entre les 2 groupes de traitement entre M3 et M6 : $1,11$ IC95% [-1,37 - 3,59] $p = 0,3542$ (Tableau 3).

Concernant l'évolution de la douleur, après ajustement dans le modèle ANCOVA, il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes, entre M0 et M3 ($2,03$ IC95% [-26,79 - 30,85] $p = 0,8807$), entre M0 et M6 ($1,04$ IC95 [-31,22 - 33,30] $p = 0,9452$), et entre M3 et M6 ($-1,12$ IC95% [-23,85 - 21,60] $p = 0,9159$) (Tableau 4).

Concernant l'analyse de la satisfaction des patients à M3, il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes en matière d'efficacité ($p = 0,4640$) et de tolérance ($p = 0,4164$) du traitement.

Concernant l'analyse de la QdV, 3 patients ont vu leur QdV se détériorer entre J0 et M3 dans le groupe placebo, 1 a été stable et 4 se sont améliorés. Dans le groupe probiotique, 1 patient a vu sa QdV se détériorer, et 6 se sont améliorés. Il n'y avait pas de différence significative de l'évolution moyenne de la QdV entre les 2 groupes entre M0 et M3 ($-0,37$ IC95% [-1,28 - 0,54]

$p = 0,3973$). Entre J0 et M6, dans le groupe placebo, 1 patient a vu sa QdV se détériorer et 7 se sont améliorés. Dans le groupe probiotique, 1 patient s'est détérioré et 6 se sont améliorés. Cependant, il n'y avait pas de différence significative de l'évolution moyenne de la QdV entre les 2 groupes entre M0 et M6 (0,09 IC95% [-0,78 – 0,96] $p = 0,8278$) (Tableau 5).

2 effets indésirables ont été notés au cours de l'étude. Un cas de bronchite non grave dans le groupe probiotique et un cas de reflux gastro-œsophagien non grave dans le groupe placebo, probablement sans lien avec le traitement.

La compliance a été déterminée dans cette étude comme étant la prise de 296 sachets de traitement sur les 336 théoriques (4/jour sur 12 semaines) soit 40 oublis maximum.

Dans le groupe placebo, 4 patients ont été classés comme non compliants. Dans le groupe probiotique, tous les patients ont été classés comme compliants.

Discussion

Si certaines études pilotes ont suggéré une efficacité des probiotiques dans certaines pathologies buccales, telles que les caries, périodontites, gingivites (31), il n'y a aucune donnée disponible dans le traitement de l'aphtose buccale récidivante et idiopathique de l'adulte.

Malgré une excellente tolérance (moyenne de 93,13 / 100 pour le groupe placebo versus 88,43 / 100 pour le groupe probiotique) et une compliance correcte (excellente dans le groupe probiotique), nos résultats n'ont pas mis en évidence de différence significative sur le nombre d'aphtes incidents entre les 2 groupes de traitement. De même qu'aucune différence n'a été trouvée dans les évaluations de la douleur, de la qualité de vie ou de la satisfaction du traitement.

Une des limites potentielles de notre étude est le nombre relativement faible de sujets. Cependant, le nombre de sujets inclus correspond au nombre de sujets nécessaires calculés avant le début de l'étude qui avait pour objectif de montrer une différence moyenne d'au moins 2 aphtes par mois. Ce nombre avait été choisi car correspondant à une différence cliniquement significative pour les patients. Par ailleurs, les résultats ne montrent aucun signal en faveur de l'efficacité potentielle du probiotique que cela soit sur l'objectif principal et les objectifs secondaires.

La physiopathologie multifactorielle de l'aphtose pourrait expliquer l'absence d'efficacité observée dans notre étude, qui n'a ciblé qu'un seul des facteurs potentiellement responsables. Une étude récente rappelle ainsi l'importance de traiter la maladie dans sa globalité pour espérer obtenir des résultats sur le long terme(33).

Dans le cadre de notre étude, nous avons choisi d'utiliser comme probiotique le *Lactobacillus Rhamnosus Lcr35*®. En effet, cette souche offre de multiples avantages : ses propriétés anti bactériennes, via des mécanismes d'inhibition de l'adhérence de certains agents bactériens pathogènes(34), et immunomodulatrices(35), ont été démontrées *in vitro*. Sa tolérance est excellente, et la quantité et qualité des bactéries sont relativement bien conservées dans ce produit. En effet ce dernier facteur peut varier de manière importante entre les différents types de probiotiques. Néanmoins, il faut noter que l'efficacité thérapeutique des probiotiques est encore discutable. Une analyse Cochrane effectuée en 2018(36) a conclu que dans 10 des 14 revues systématiques d'essais cliniques, les données étaient insuffisantes pour déterminer si les probiotiques amélioreraient certaines affections gastro-intestinales. Plus récemment, deux essais publiés dans le *New England Journal of Medicine* n'ont pas démontré l'efficacité des probiotiques (*Lactobacillus rhamnosus*) chez les enfants atteints de gastro-entérite(37,38).

Une approche plus personnalisée de la consommation des probiotiques a été proposée par Zmora et al(39). Ils ont caractérisé métagénomiquement le microbiome gastro-intestinal de muqueuse humaine et ont mis en évidence qu'il n'était que partiellement corrélé à celui de leurs selles. Après consommation de probiotiques, les individus ont présenté des schémas de colonisation muqueuse spécifique, qui dépendraient des caractéristiques prédictives de base de l'hôte et de son microbiome. Cette étude souligne que la consommation de masse empirique des probiotiques est limitée, et qu'une approche personnalisée serait plus intéressante puisque certains individus seraient capables d'absorber les probiotiques alors que d'autres non. La consommation de probiotiques pourrait éventuellement modifier la flore digestive, mais peu de données sont disponibles concernant l'impact des probiotiques sur la flore buccale.

En 2012, le nombre de consommateurs de probiotiques aux Etats-Unis s'élevait à 4 millions, soit 4 fois plus qu'en 2007(40). Cela représenterait une dépense de près de 2,4 milliards de dollars. A l'heure actuelle, l'hypothèse d'une action des probiotiques sur la flore buccale est largement relayée sur internet par l'intermédiaire de nombreux forums santé, qui conseillent vivement de consommer de manière quotidienne des probiotiques afin de rétablir l'équilibre bactérien de la cavité buccale. Certains témoignages de patients sont d'ailleurs encourageants. Il est intéressant de noter que les deux groupes ont montré une amélioration dans le critère principal et la plupart des critères secondaires. Ces résultats soulignent l'importance de l'effet placebo dans cette pathologie et expliquent probablement les nombreux témoignages positifs rapportés avec la prise de probiotiques dans le cadre de l'aphtose. Ces données soulignent, si cela était encore nécessaire, la nécessité absolue de réaliser des études en double insu versus placebo pour déterminer l'efficacité de nouvelles approches thérapeutiques.

Conclusion

L'aphtose buccale idiopathique et récidivante de l'adulte est une dermatose chronique ayant un fort impact sur la qualité de vie et pour laquelle nous ne disposons pas de traitement réellement efficace et bien toléré. Les patients ont donc tendance à se tourner vers d'autres options thérapeutiques, tels que les probiotiques, malgré l'absence d'étude de bonne qualité méthodologique. Nos résultats montrent l'absence d'efficacité des probiotiques (*Lactobacillus rhamnosus*) dans le traitement de l'aphtose buccale idiopathique récidivante de l'adulte.

Bibliographie

1. Giannetti L, Diago AM dello, Muzio LL. Recurrent apthous stomatitis. *Minerva Stomatologica* [Internet]. juin 2018 [cité 29 nov 2018];(3). Disponible sur: <https://www.minervamedica.it/index2.php?show=R18Y2018N03A0125>
2. Ship II. Epidemiologic aspects of recurrent apthous ulcerations. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1972;33(3):400–406.
3. Browne RM, Fox EC, Anderson RJ. Topical triamcinolone acetonide in recurrent apthous stomatitis. A clinical trial. *Lancet*. 16 mars 1968;1(7542):565-7.
4. Pimlott SJ, Walker DM. A controlled clinical trial of the efficacy of topically applied fluocinonide in the treatment of recurrent apthous ulceration. *Br Dent J*. 19 mars 1983;154(6):174-7.
5. Liu C, Zhou Z, Liu G, Wang Q, Chen J, Wang L, et al. Efficacy and Safety of Dexamethasone Ointment on Recurrent Aphthous Ulceration. *The American Journal of Medicine*. mars 2012;125(3):292-301.
6. Aktulga E, Altaç M, Müftüoğlu A, Ozyazgan Y, Pazarlı H, Tüzün Y, et al. A double blind study of colchicine in Behçet's disease. *Haematologica*. juin 1980;65(3):399-402.
7. Katz J, Langevitz P, Shemer J, Barak S, Livneh A. Prevention of recurrent apthous stomatitis with colchicine: An open trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. sept 1994;31(3):459-61.
8. Revuz J, Guillaume J-C, Janier M, Hans P, Marchand C, Souteyrand P, et al. Crossover study of thalidomide vs placebo in severe recurrent apthous stomatitis. *Archives of dermatology*. 1990;126(7):923–927.
9. Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter S. Number VI Recurrent apthous stomatitis. *Oral Diseases*. janv 2006;12(1):1-21.
10. Barile MF, Graykowski EA, Driscoll EJ, Riggs DB. L form of bacteria isolated from recurrent apthous stomatitis lesions. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. 1963;16(11):1395–1402.
11. Hoover CI, Greenspan JS. Immunochemical comparison of cell-wall antigens of various viridans streptococci, including strain 2A2 + 3 hot from recurrent oral apthous ulceration in man. *Archives of Oral Biology*. 1983;28(10):917-22.
12. Narikawa S, Suzuki Y, Takahashi M, Furukawa A, Sakane T, Mizushima Y. *Streptococcus oralis* previously identified as uncommon « *Streptococcus sanguis* » in Behçet's disease. *Arch Oral Biol*. août 1995;40(8):685-90.
13. Lehner T, Lavery E, Smith R, Van Der Zee R, Mizushima Y, Shinnick T. Association between the 65-kilodalton heat shock protein, *Streptococcus sanguis*, and the corresponding antibodies in Behçet's syndrome. *Infection and Immunity*. 1991;59(4):1434–1441.

14. Leimola-Virtanen R, Happonen R-P, Syrjänen S. Cytomegalovirus (CMV) and *Helicobacter pylori* (HP) found in oral mucosal ulcers. *Journal of oral pathology & medicine*. 1995;24(1):14–17.
15. Greenspan JS, Gadol N, Olson JA, Hoover CI, Jacobsen PL, Shillitoe HJ, et al. Lymphocyte function in recurrent aphthous ulceration. *Journal of Oral Pathology and Medicine*. sept 1985;14(8):592-602.
16. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The Human Microbiome Project. *Nature*. 18 oct 2007;449(7164):804-10.
17. Kobozev I, Reinoso Webb C, Furr KL, Grisham MB. Role of the enteric microbiota in intestinal homeostasis and inflammation. *Free Radical Biology and Medicine*. mars 2014;68:122-33.
18. Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. 26 sept 2012;490(7418):55-60.
19. Harris K, Kassis A, Major G, Chou CJ. Is the Gut Microbiota a New Factor Contributing to Obesity and Its Metabolic Disorders? *Journal of Obesity*. 2012;2012:1-14.
20. Chan YK, Estaki M, Gibson DL. Clinical Consequences of Diet-Induced Dysbiosis. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2013;63(s2):28-40.
21. Aas JA, Paster BJ, Stokes LN, Olsen I, Dewhirst FE. Defining the Normal Bacterial Flora of the Oral Cavity. *Journal of Clinical Microbiology*. 1 nov 2005;43(11):5721-32.
22. Sakamoto M. Application of terminal RFLP analysis to characterize oral bacterial flora in saliva of healthy subjects and patients with periodontitis. *Journal of Medical Microbiology*. 1 janv 2003;52(1):79-89.
23. Wade WG. The oral microbiome in health and disease. *Pharmacological Research*. mars 2013;69(1):137-43.
24. Donatsky O, Justesen T, Lind K, Vestergaard BF. Microorganisms in recurrent aphthous ulcerations. *European Journal of Oral Sciences*. nov 1977;85(6):426-33.
25. Bankvall M, Sjöberg F, Gale G, Wold A, Jontell M, Östman S. The oral microbiota of patients with recurrent aphthous stomatitis. *Journal of Oral Microbiology*. janv 2014;6(1):25739.
26. McGuire MK, McGuire MA. Human Milk: Mother Nature's Prototypical Probiotic Food? *Advances in Nutrition*. 1 janv 2015;6(1):112-23.
27. Isolauri E, Salminen S, Ouwehand AC. Microbial-gut interactions in health and disease. *Probiotics*. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. avr 2004;18(2):299-313.
28. Madsen KL, Doyle JS, Jewell LD, Tavernini MM, Fedorak RN. *Lactobacillus* species prevents colitis in interleukin 10 gene-deficient mice. *Gastroenterology*. 1999;116(5):1107–1114.

29. O'Mahony L, Feeney M, O'Halloran S, Murphy L, Kiely B, Fitzgibbon J, et al. Probiotic impact on microbial flora, inflammation and tumour development in IL-10 knockout mice. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 22 août 2001;15(8):1219-25.
30. Matsumoto M, Aranami A, Ishige A, Watanabe K, Benno Y. LKM512 yogurt consumption improves the intestinal environment and induces the T-helper type 1 cytokine in adult patients with intractable atopic dermatitis. *Clinical & Experimental Allergy*. mars 2007;37(3):358-70.
31. Bizzini B, Pizzo G, Scapagnini G, Nuzzo D, Vasto S. Probiotics and oral health. *Curr Pharm Des*. 2012;18(34):5522-31.
32. Slade GD. Derivation and validation of a short-form oral health impact profile. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*. août 1997;25(4):284-90.
33. Chiang C-P, Yu-Fong Chang J, Wang Y-P, Wu Y-H, Wu Y-C, Sun A. Recurrent aphthous stomatitis – Etiology, serum autoantibodies, anemia, hematinic deficiencies, and management. *Journal of the Formosan Medical Association [Internet]*. nov 2018 [cité 8 juill 2019]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0929664618307435>
34. Forestier C, De Champs C, Vatoux C, Joly B. Probiotic activities of *Lactobacillus casei rhamnosus*: in vitro adherence to intestinal cells and antimicrobial properties. *Research in Microbiology*. 2001;152(2):167–173.
35. Evrard B, Coudeyras S, Dosgilbert A, Charbonnel N, Alamé J, Tridon A, et al. Dose-Dependent Immunomodulation of Human Dendritic Cells by the Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* Lcr35. *Heimesaat MM, éditeur. PLoS ONE*. 18 avr 2011;6(4):e18735.
36. Parker EA, Roy T, D'Adamo CR, Wieland LS. Probiotics and gastrointestinal conditions: An overview of evidence from the Cochrane Collaboration. *Nutrition*. janv 2018;45:125-134.e11.
37. Freedman SB, Williamson-Urquhart S, Farion KJ, Gouin S, Willan AR, Poonai N, et al. Multicenter Trial of a Combination Probiotic for Children with Gastroenteritis. *New England Journal of Medicine*. 22 nov 2018;379(21):2015-26.
38. Schnadower D, Tarr PI, Casper TC, Gorelick MH, Dean JM, O'Connell KJ, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG versus Placebo for Acute Gastroenteritis in Children. *New England Journal of Medicine*. 22 nov 2018;379(21):2002-14.
39. Zmora N, Zilberman-Schapira G, Suez J, Mor U, Dori-Bachash M, Bashiardes S, et al. Personalized Gut Mucosal Colonization Resistance to Empiric Probiotics Is Associated with Unique Host and Microbiome Features. *Cell*. sept 2018;174(6):1388-1405.e21.
40. Abbasi J. Are Probiotics Money Down the Toilet? Or Worse? *JAMA*. 19 févr 2019;321(7):633.

Tableaux**Tableau 1. Description des patients à l'inclusion.**

	n	Bras Placebo (n=9)	n	Bras Probiotique (n=10)
		%		%
Age (years), Mean (\pm SD)	9	36.4 (12.2)	10	55.9 (17.5)
Sex				
Male	4	44.4	4	40.0
Female	5	55.6	6	60.0
New aphtae last month Mean (\pm SD)	9	11.9 (10.8)	10	4.2 (1.93)
Time since aphtosis diagnosis (years), Mean (\pm SD)	9	12.9 (11.7)	10	15.5 (16.9)
Dermocorticoids use				
Yes	4	44.4	0	0
No	5	55.6	10	100
Efficiency	4	1.3 (1.5)	-	-
Colchicin use				
Yes	2	22.2	4	40
No	7	77.8	6	60
Efficiency	2	2.0 (2.8)	4	2.8 (2.1)
Corticoids use				
Yes	2	22.2	2	20
No	7	77.8	8	80
Efficiency	2	7.5 (3.5)	2	2 (2.8)
Thalidomid use				
Yes	0	0	0	0
No	9	100	10	100
Efficiency	-	-	-	-
Other treatment use				
Yes	1	11.1	5	50
No	8	88.9	5	50
Efficiency	1	0	5	2.2 (2.2)

Tableau 2 : Analyse du critère de jugement principal : évolution du nombre d'aphtes entre M0 et M3

Analyse ITTm (données imputées)

	V1 (J0) (n=8)	V4 (M3) (n=8)	Diff_J0/ M3 (n=8)	p*
Aphtes, Placebo moyenne ± ET	13,13 ± 10,80	10,63 ± 14,86	-2,50 ± 6,02	0,3076
	V1 (J0) (n=9)	V4 (M3) (n=9)	Diff_J0/ M3 (n=9)	
Aphtes, Probiotique moyenne ± ET	4,33 ± 2,00	2,67 ± 2,00	-1,67 ± 3,39	

* : Le p présenté est celui associé à la variable traitement (bras de l'étude) dans le modèle d'ANCOVA comparant l'évolution J0/M3 du nombre d'aphtes entre les groupe. L'analyse réalisée est une ANCOVA avec comme variable expliquée la différence du nombre d'aphtes entre J0 et M3 (nombre à M3 – nombre à J0) et comme variable d'intérêt le groupe de traitement, ajustée sur le nombre d'aphtes à J0.

Analyse per protocol

	V1 (J0) (n=4)	V4 (M3) (n=4)	Diff_J0/M3 (n=4)	p*
Aphtes, Placebo moyenne ± ET	16,74 ± 14,93	17,75 ± 19,41	1,00 ± 5,48	0,1312
	V1 (J0) (n=7)	V4 (M3) (n=7)	Diff_J0/ M3 (n=7)	
Aphtes, Probiotique moyenne ± ET	4,57 ± 2,07	13,93 ± 14,58	-1,86 ± 3,89	

* : Le p présenté est celui associé à la variable traitement (bras de l'étude) dans le modèle d'ANCOVA comparant l'évolution J0/M3 du nombre d'aphtes entre les groupe. L'analyse réalisée est une ANCOVA avec comme variable expliquée la différence du nombre d'aphtes entre J0 et M3 (nombre à M3 – nombre à J0) et comme variable d'intérêt le groupe de traitement, ajustée sur le nombre d'aphtes à J0.

Tableau 3 : Evolution du nombre d'aphtes entre M0/M6 et M3/M6**Evolution du nombre d'aphtes M0/M6, ITTm**

	V1 (J0) (n=8)	V7 (M6) (n=8)	Diff_J0/ M6 (n=8)	p*
Aphtes, Placebo moyenne ± ET	13,13 ± 10,80	7,75 ± 7,87	-5,38 ± 4,37	0,4150
	V1 (J0) (n=9)	V7 (M6) (n=9)	Diff_J0/ M6 (n=9)	
Aphtes, Probiotique moyenne ± ET	4,33 ± 2,00	2,67 ± 1,87	-1,67 ± 0,87	

* : Le p présenté est celui associé à la variable traitement (bras de l'étude) dans le modèle d'ANCOVA comparant l'évolution J0/M6 du nombre d'aphtes entre les groupe. L'analyse réalisée est une ANCOVA avec comme variable expliquée la différence du nombre d'aphtes entre J0 et M6 (nombre à M6 – nombre à J0) et comme variable d'intérêt le groupe de traitement, ajustée sur le nombre d'aphtes à J0.

Evolution du nombre d'aphtes M3/M6, ITTm

	V4 (M3) (n=8)	V7 (M6) (n=8)	Diff_M3/ M6 (n=8)	p*
Aphtes, Placebo moyenne ± ET	10,63 ± 14,86	7,75 ± 7,87	-2,88 ± 7,43	0,3542
	V4 (M3) (n=9)	V7 (M6) (n=9)	Diff_M3/ M6 (n=9)	
Aphtes, Probiotique moyenne ± ET	2,67 ± 2,00	2,67 ± 1,87	0,0 ± 3,08	

* : Le p présenté est celui associé à la variable traitement (bras de l'étude) dans le modèle d'ANCOVA comparant l'évolution M3/M6 du nombre d'aphtes entre les groupe. L'analyse réalisée est une ANCOVA avec comme variable expliquée la différence du nombre d'aphtes entre M3 et M6 (nombre à M6 – nombre à M3) et comme variable d'intérêt le groupe de traitement, ajustée sur le nombre d'aphtes à M3.

Tableau 4 : Analyse de l'évolution de la douleur*Evolution de la douleur M0/M3, données collectées*

	V1 (J0) (n=8)	V4 (M3) (n=8)	Diff_ J0/ M3 (n=8)	p*
Douleur, Placebo moyenne ± ET	48,88 ± 18,13	35,13 ± 12,69	-13,75 ± 25,93	0,8807
	V1 (J0) (n=9)	V4 (M3) (n=7)	Diff_ J0/ M3 (n=7)	
Douleur, Probiotique moyenne ± ET	52,33 ± 29,40	37,29 ± 24,05	-22,29 ± 29,92	

* : Le p présenté est celui associé à la variable traitement (bras de l'étude) dans le modèle d'ANCOVA comparant l'évolution J0/M3 de la douleur entre les groupe. L'analyse réalisée est une ANCOVA avec comme variable expliquée la différence du score douleur entre J0 et M3 (nombre à M3 – nombre à J0) et comme variable d'intérêt le groupe de traitement, ajustée sur la valeur de l'EVA douleur à J0.

Evolution de la douleur M0/M6, données collectées

	V1 (J0) (n=8)	V7 (M6) (n=8)	Diff_ J0/ M6 (n=8)	p*
Douleur, Placebo moyenne ± ET	48,88 ± 18,13	38,88 ± 19,72	-10,00 ± 24,07	0,9452
	V1 (J0) (n=9)	V7 (M6) (n=7)	Diff_ J0/ M6 (n=7)	
Douleur, Probiotique moyenne ± ET	52,33 ± 29,40	41,71 ± 35,36	-17,86 ± 36,86	

* : Le p présenté est celui associé à la variable traitement (bras de l'étude) dans le modèle d'ANCOVA comparant l'évolution J0/M6 de la douleur entre les groupe. L'analyse réalisée est une ANCOVA avec comme variable expliquée la différence du score douleur entre J0 et M6 (nombre à M6 – nombre à J0) et comme variable d'intérêt le groupe de traitement, ajustée sur la valeur de l'EVA douleur à J0.

Evolution de la douleur M3/M6, données collectées

	V4 (M3) (n=8)	V7 (M6) (n=8)	Diff_M3/ M6 (n=8)	p*
Douleur, Placebo moyenne ± ET	35,13 ± 12,69	38,88 ± 19,72	3,75 ± 19,02	0,9159
	V4 (M3) (n=7)	V7 (M6) (n=7)	Diff_M3/ M6 (n=7)	
Douleur, Probiotique moyenne ± ET	37,29 ± 24,05	41,71 ± 35,36	4,43 ± 21,19	

* : Le p présenté est celui associé à la variable traitement (bras de l'étude) dans le modèle d'ANCOVA comparant l'évolution M3/M6 de la douleur entre les groupe.

Tableau 5 : Analyse de l'évolution de la qualité de vie*Evolution de la QdV M0/M3, données collectées*

	V1 (J0) (n=8)	V4 (M3) (n=8)	Diff_J0/ M3 (n=8)	p*
QdV, Placebo moyenne ± ET	21,25 ± 12,66	14,00 ± 8,38	-7,25 ± 12,83	0,3973
	V1 (J0) (n=9)	V4 (M3) (n=7)	Diff_J0/ M3 (n=7)	
QdV, Probiotique moyenne ± ET	27,78 ± 11,43	12,00 ± 10,92	-15,29 ± 16,86	

* : Le p présenté est celui associé à la variable traitement (bras de l'étude) dans le modèle d'ANCOVA comparant l'évolution J0/M3 de la QdV entre les groupe. L'analyse réalisée est une ANCOVA avec comme variable expliquée la différence du score QdV entre J0 et M3 (nombre à M3 – nombre à J0) et comme variable d'intérêt le groupe de traitement, ajustée sur la valeur du score QdV à J0.

Evolution de la QdV M0/M6, données collectées

	V1 (J0) (n=8)	V7 (M6) (n=8)	Diff_J0/ M6 (n=8)	p*
QdV, Placebo moyenne ± ET	21,25 ± 12,66	12,38 ± 7,41	-8,88 ± 11,00	0,8278
	V1 (J0) (n=9)	V7 (M6) (n=7)	Diff_J0/ M6 (n=7)	
QdV, Probiotique moyenne ± ET	27,78 ± 11,43	14,00 ± 12,10	-13,29 ± 11,27	

* : Le p présenté est celui associé à la variable traitement (bras de l'étude) dans le modèle d'ANCOVA comparant l'évolution J0/M6 de la QdV entre les groupe. L'analyse réalisée est une ANCOVA avec comme variable expliquée la différence du score QdV entre J0 et M6 (nombre à M6 – nombre à J0) et comme variable d'intérêt le groupe de traitement, ajustée sur la valeur du score QdV à J0.

Figures

Figure 1 : Flow chart

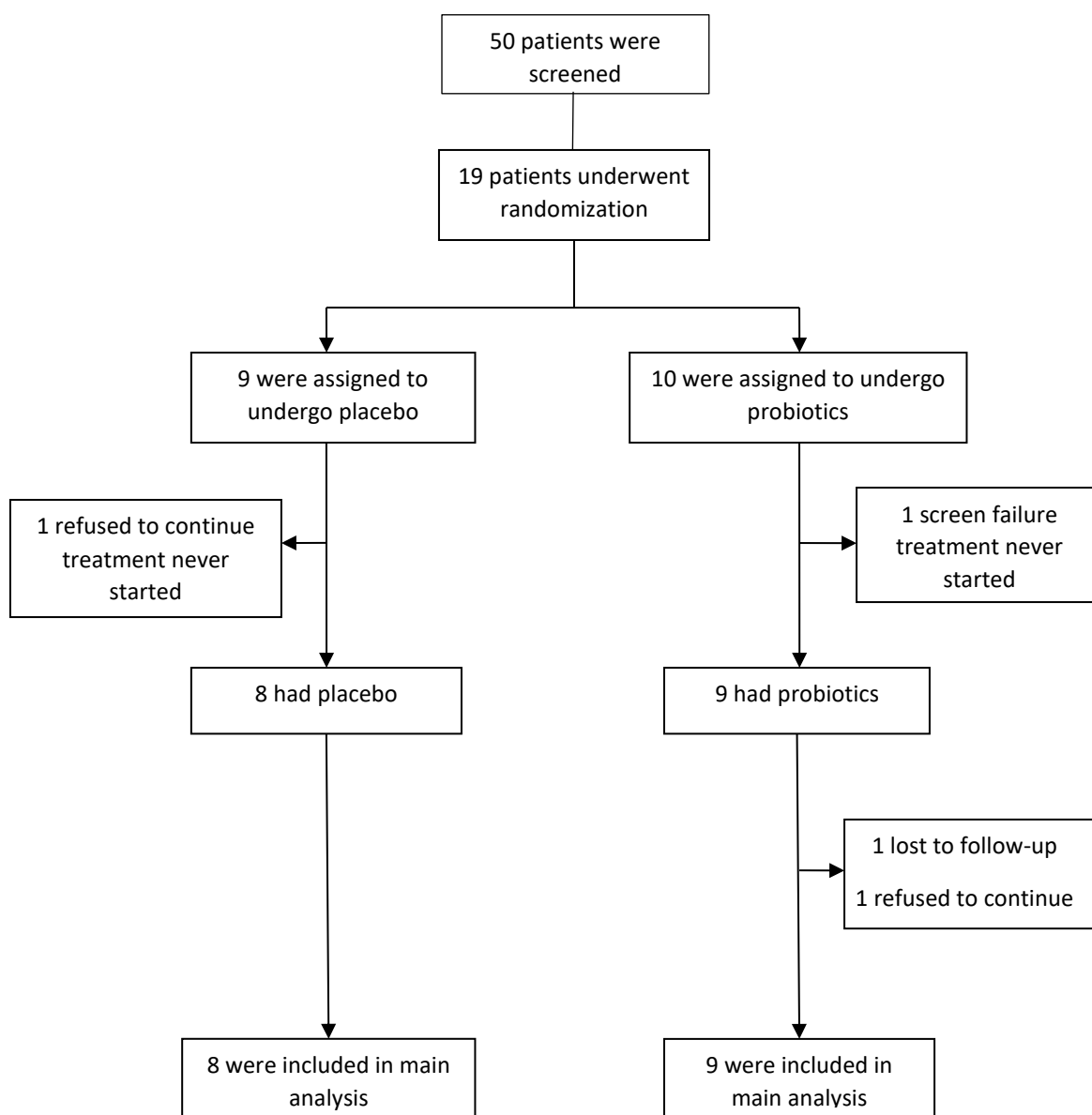
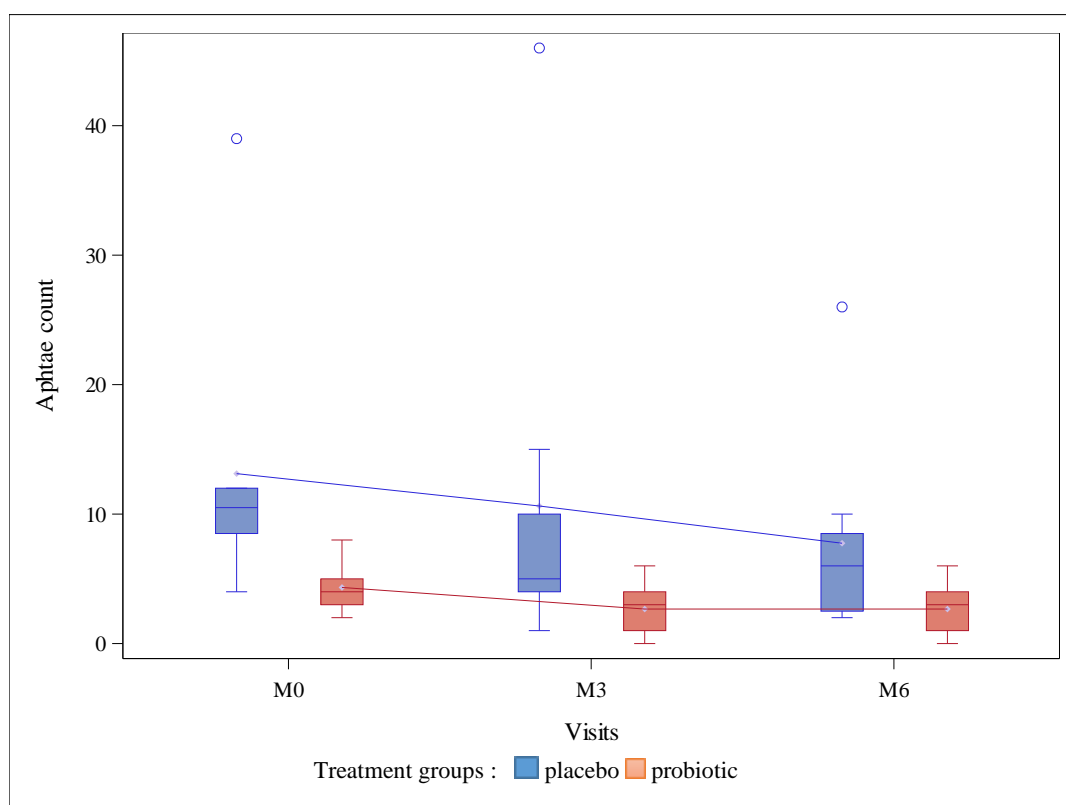
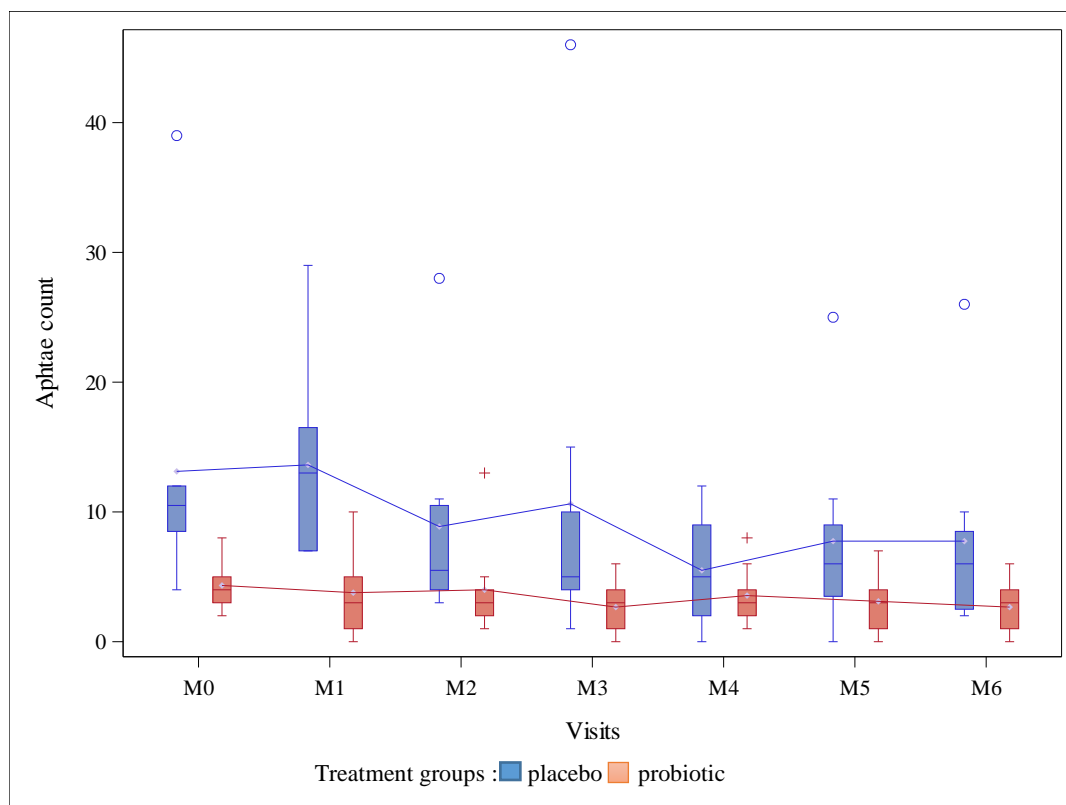
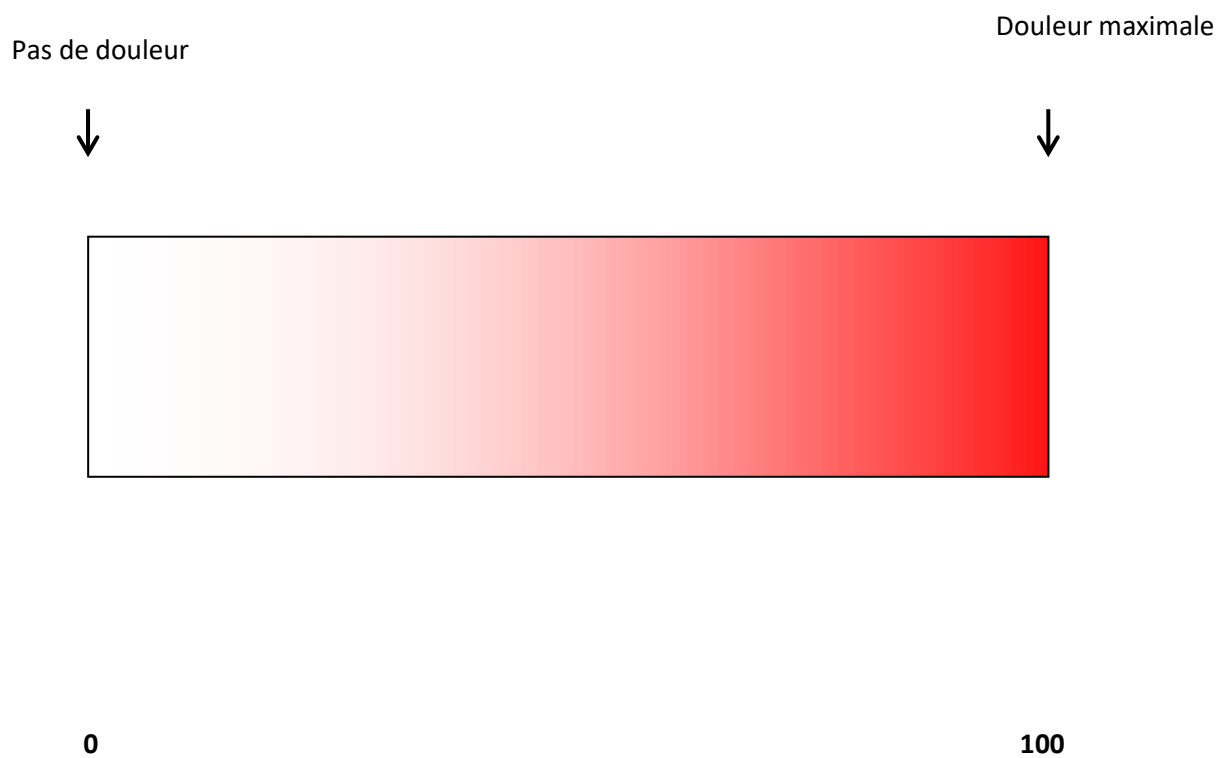


Figure 2 : Evolution du nombre d'aphtes sur toute la période de l'étude

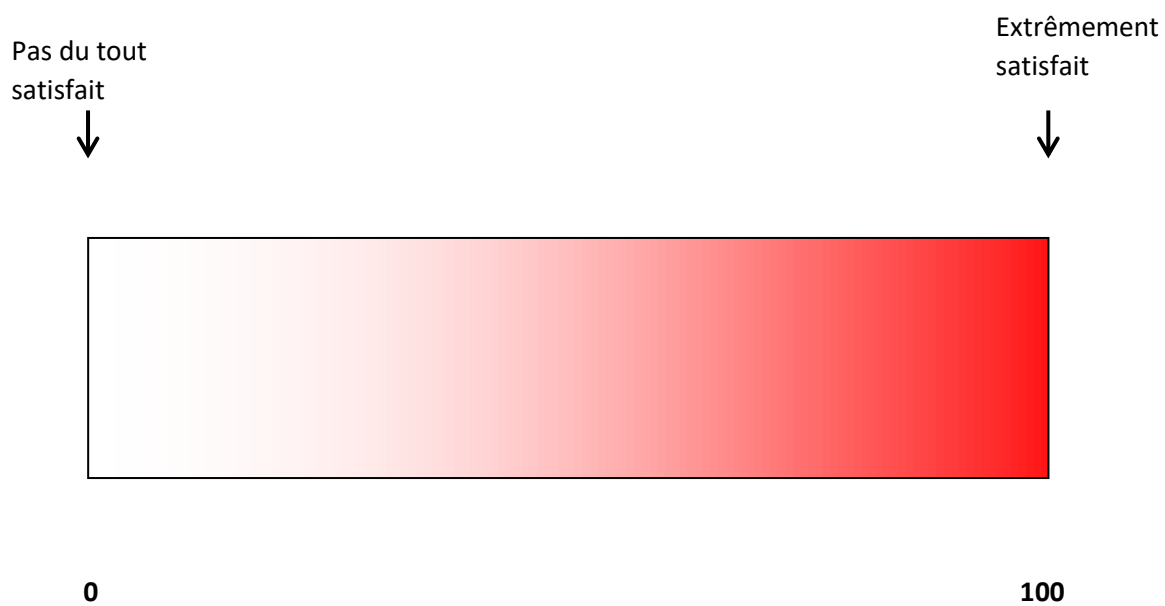


Annexes

Annexe 1 : Echelle visuelle analogique de douleur



Annexe 2 : Echelle visuelle analogique de satisfaction



Annexe 3 : Questionnaire OHIP-14 : Le patient doit répondre aux questions par l'une des réponses suivantes : jamais (1), presque jamais (2), occasionnellement (3), assez souvent (4), très souvent (5).

1. Questionnaire OHIP-14	1	2	3	4	5
Limitation fonctionnelle					
1) Avez-vous eu des difficultés à prononcer certains mots à cause d'un problème lié à vos dents, votre bouche ou vos prothèses?					
2) Avez-vous remarqué que votre sens du goût avait diminué suite à un problème lié à vos dents, votre bouche ou vos prothèses?					
Douleur physique					
3) Avez-vous eu des douleurs dans la bouche?					
4) Vos dents, votre bouche ou vos prothèses ont-elles été inconfortables pour manger certains aliments?					
Inconfort psychologique					
5) Avez-vous été dérangé/gêné par vos dents, votre bouche ou vos prothèses?					
6) Vous êtes-vous senti tendu (nerveux) à cause de problème avec vos dents, votre bouche ou vos prothèses?					
Incapacité physique					
7) Votre alimentation a-t-elle été insatisfaisante suite à un problème avec vos dents, votre bouche ou vos prothèses?					
8) Avez-vous dû interrompre un repas à cause d'un problème avec vos dents, votre bouche ou vos prothèses?					
Incapacité psychologique					
9) Avez-vous eu des difficultés à vous détendre (à être relax) à cause d'un problème avec vos dents, votre bouche ou vos prothèses?					
10) Avez-vous été un peu embarrassé/cnnuyé à cause d'un problème lié à vos dents, votre bouche ou vos prothèses?					
Incapacité sociale					
11) Avez-vous été un peu irritable en compagnie d'autres personnes à cause d'un problème lié à vos dents, votre bouche ou vos prothèses?					
12) Avez-vous eu des difficultés à faire votre travail habituel à cause d'un problème lié à vos dents, bouche ou prothèses?					
Handicap					
13) Avez-vous ressenti que la vie en général était moins satisfaisante à cause d'un problème lié à vos dents, bouche ou prothèses?					
14) Avez-vous eu une incapacité fonctionnelle totale suite à un problème lié à vos dents, votre bouche ou vos prothèses?					

Annexe 4: Research letter (Article soumis)**Efficacy of probiotics on recurrent idiopathic aphthous stomatitis in adults: a placebo-controlled randomized trial.**

P.-M. Dugourd¹, H. Martin¹, E. Fontas², M. Velin¹, H. Montaudié^{1,3}, JP. Lacour¹, T. Passeron^{1,3}

1. Université Côte d'Azur, service de Dermatologie, Centre Hospitalier Universitaire Nice, Nice, France
2. Université Côte d'Azur, Centre Hospitalier Universitaire Nice. Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation. Nice, France
3. Université Côte d'Azur, INSERM U1065, équipe 12, C3M, Nice France

Corresponding author:

Thierry Passeron, MD, PhD

Department of Dermatology, 151 route St Antoine De Ginestiere, 06200 Nice, France

Phone : +33 4 92 03 64 88

Fax: +33 4 92 03 65 60

Funding sources: The placebo and probiotics were provided by Lyocentre laboratories

Conflicts of Interest: None declared

IRB approval status: Comité de Protection des Personnes Sud Méditerranéen V. N° 2015-003944-38). National French Agency for Medicine approval: 151212A-32)

ClinicalTrial.gov registry: NCT02789605

Manuscript word count: 744 words

Abstract word count: 0

References: 7

Figures: 1

Table: 0

Keywords: Aphthous ulcers, probiotics, Lactobacillus rhamnosus, clinical trial

Sir, recurrent idiopathic aphthous stomatitis (RIAS) is a frequent disorder that induces a marked alteration of the quality of life of affected individuals. If hygiene dietary rules are recommended in all cases, many topical treatments are proposed in the acute phase but none of them influence the chronic course of the disease ¹. For recurrent cases the therapeutic options are limited. Colchicine is often used for decreasing the rate and intensity of the flares, but its efficacy has been reported only in one open trial ² and in one study against low dose of prednisone ³, but none versus placebo. On the other hand, a multicenter placebo controlled trial has demonstrated the efficacy of thalidomide ⁴. However, despite its potent efficacy, the use of thalidomide is limited by its side-effects and this treatment is usually reserved for the most severe cases. For milder cases of RIAS, the therapeutic options remain limited and patients who suffer from this disorder often seek for alternative treatments. Interestingly, a dysbiosis in mucosal and salivary microbiota has been reported in RIAS ⁵. The objective of this study was to assess the efficacy of probiotics on RIAS in adults.

We performed a monocentric randomized parallel group, double blind, placebo-controlled, study in the Department of Dermatology of Nice University hospital over a two years period. Eligible participants were aged 18 or over, with history of RIAS. After central randomization, patients were allocated to received oral suspension of 1.5 billions *Lactobacillus rhamnosus* Lcr35® (Bacilor®, Lyocentre laboratories) or placebo, 4 times a day for 3 months. If needed, patients could use clobetasol cream for maximum twice a day. The tubes were weighted at the end of the study to quantify their consumption. Patients were then followed for 3 additional months. The primary endpoint was the number of canker sores in the third month of treatment as compared to the month before the onset of the study. The secondary end points were the number of canker sores during the 3 months follow-up, the pain induced by the lesions (assessed using a visual analogic scale (VAS)), the satisfaction of the patients (assessed by a VAS) and the quality of life evaluated by the Oral Health Impact Profile 14 questionnaire ⁶. In order to detect a difference of 2 lesions per month between the two groups with an alpha risk of 5% and a beta risk of 90%, we calculated that 7 patients were needed in each group. Analysis of Covariance (ANCOVA) was used for the main and secondary endpoints, except for the impact on the quality of life that was assessed using Wilcoxon test.

A total of 50 patients were screened and 19 patients were randomized (9 in placebo group; 10 in probiotic group). Two patients were excluded from analysis because they didn't start the treatment, and 17 patients (8 placebo group; 9 probiotic group) were thus included in the intention to treat analysis. The mean duration of the disease was 12.9 years in the placebo

group and 15.5 years in the probiotic group. After 3 months of treatment, the average decrease of canker sores in placebo group was -3.55 ± 1.80 IC95% [-7.42; 0.32], $p=0.07$, versus -0.73 ± 1.69 IC95% [-4.35; 2.88], $p=0.67$ in probiotic group. There is no significant difference between the 2 groups (-2.81 IC95% [-8.52; 2.89], $p=0.3$). After 6 months, the average decrease of canker sores compared to baseline in placebo group was -3.93 ± 0.79 IC95% [-5.62 - -2.23], $p<0.001$, versus -2.95 ± 0.74 [-4.53 - -1.37], $p=0.0013$ in probiotic group. There is no significant difference between the 2 groups (-0.98 IC95% [-3.48 - 1.52] $p=0.4$). No statistical differences were also noted between the two groups when assessing the consumption of topical steroids, the pain, the satisfaction, and the quality of life. The compliance was good in the two groups. No serious side effect was reported.

Probiotics have been reported to be potentially useful in patients with cavities, periodontitis and gingivitis⁷. Although, no trial has been performed in RIAS, probiotics are increasingly used by patients and sometimes recommended by pharmacists and physicians in this indication. It is interesting to note that a significant improvement was observed in both groups at 3 and 6 months, compared to baseline. This emphasizes the strong placebo effect in RIAS. Thus, great care should be taken for treatments that are not assessed in a placebo-controlled trial. Taken together our results do not support the use of probiotics in the treatment of recurrent aphthous ulceration in adults.

References

- 1 Cui RZ, Bruce AJ, Rogers RS, 3rd. Recurrent aphthous stomatitis. *Clinics in dermatology* 2016; **34**: 475-81.
- 2 Katz J, Langevitz P, Shemer J *et al.* Prevention of recurrent aphthous stomatitis with colchicine: an open trial. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1994; **31**: 459-61.
- 3 Pakfetrat A, Mansourian A, Momen-Heravi F *et al.* Comparison of colchicine versus prednisolone in recurrent aphthous stomatitis: A double-blind randomized clinical trial. *Clin Invest Med* 2010; **33**: E189-95.
- 4 Revuz J, Guillaume JC, Janier M *et al.* Crossover study of thalidomide vs placebo in severe recurrent aphthous stomatitis. *Archives of dermatology* 1990; **126**: 923-7.
- 5 Kim YJ, Choi YS, Baek KJ *et al.* Mucosal and salivary microbiota associated with recurrent aphthous stomatitis. *BMC Microbiol* 2016; **16 Suppl 1**: 57.
- 6 Slade GD. Derivation and validation of a short-form oral health impact profile. *Community Dent Oral Epidemiol* 1997; **25**: 284-90.
- 7 Bizzini B, Pizzo G, Scapagnini G *et al.* Probiotics and oral health. *Current pharmaceutical design* 2012; **18**: 5522-31.

SERMENT D'HIPPOCRATE :

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me le demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque. »