

UNIVERSITE DE STRASBOURG

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2017

N° 22

THESE

Présentée pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire
Le 23 mars 2017.

Par

HAFDI Lamia

Née le 27/02/1991 à STRASBOURG.

INTÉRÊT DES PROBIOTIQUES COMME TRAITEMENT
ADJUVANT DES MALADIES PARODONTALES

Président : Professeur HUCK Olivier

Assesseurs : Professeur CLAUSS François

Docteur FIORETTI Florence

Docteur MARTIN-CABEZAS Rodrigo

A mon président de thèse, Professeur Olivier HUCK, vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse et je vous en suis très reconnaissante. Votre expérience et votre enseignement m'ont guidé au cours de mes années d'études. Permettez moi de vous exprimer ici toute ma considération ainsi que l'assurance de mon profond respect.

A mon jury de thèse, Professeur François CLAUSS, je vous remercie d'avoir accepté de siéger à ma soutenance. Ce fut un grand plaisir d'avoir pu assister à votre enseignement théorique et pratique. Votre rigueur et vos connaissances ont été pour moi des qualités essentielles. Soyez assuré de ma gratitude et de ma profonde estime.

A mon jury de thèse, Docteur Florence FIORETTI, je vous remercie de la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de me faire l'honneur de siéger dans ce jury de thèse. J'ai pu apprécier votre gentillesse, la qualité de votre pédagogie et de votre enseignement durant mes années d'études. Veuillez recevoir l'expression de mon plus profond respect.

A mon directeur de thèse, Docteur Rodrigo MARTIN-CABEZAS, je vous remercie d'avoir accepté de diriger ce travail. Ce fut un grand plaisir et un grand honneur d'avoir réalisé ce projet à vos côtés. Je suis également très reconnaissante de votre gentillesse, de votre confiance et de votre patience. Veuillez trouver toute ma reconnaissance ainsi que mon plus profond respect à votre égard.

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont été là pour moi pendant ces belles années d'études, car elles ont été sublimes grâce à vous.

A mes parents, vous êtes les piliers de ma vie et sans vous je ne serais pas ce que je suis. Merci encore pour votre soutien dans tout ce que j'ai entrepris.

A ma grande sœur Ibtissam, tout ce que l'on a partagé depuis notre enfance et durant ces études resteront gravé à jamais, merci pour toutes ces années de folies.

A mes frères Samir et Yacine, merci pour ces moments de bonheurs et de votre soutien durant ces années d'études.

A mes grands-mères, votre sagesse et votre expérience de la vie m'ont beaucoup inspiré durant ces dernières années, je vous en remercie.

A mes grands-pères, je regrette que vous ne soyez plus parmi nous pour assister à ma soutenance, qui je sais, aurait été une immense fierté.

A mon mari Hicham, je te remercie pour ton calme et ta patience durant ces années de mariage, ainsi que ton soutien dans tout ce que j'ai entrepris.

A mes amis, Nedjma, Olfa, Janetta, Amel, Marie-Claire, Karima, Mounia, Hayette, Prescillia, Guy, Damien et Khalil, merci pour tout nos bons moments passés.

Une petite pensée pour Chanel, mon animal de compagnie durant quinze belles années et qui nous a quitté depuis peu.

Enfin, à toi, mon fils Adam, que je porte encore dans mon ventre mais que j'aime déjà si fort, je te dédie ces quelques lignes car même si tu n'es pas encore né, tu me rend déjà plus heureuse chaque jour.

Merci à tout ce petit monde, je vous aime.

TABLES DES MATIERES

TABLES DES MATIERES	4
LISTE DES FIGURES	6
LISTE DES TABLES	7
LISTES DES ABREVIATIONS	8
INTRODUCTION	10
GENERALITES	11
I. Les maladies parodontales	12
1. Définition des maladies parodontales	12
a. La gingivite.....	12
b. La parodontite.....	13
2. Etiologie de la maladie parodontale	14
3. Traitements des maladies parodontales	18
a. Le détartrage – surfaçage radiculaire	18
b. Les traitements adjuvants.....	19
II. Les probiotiques	20
1. Définition	20
2. Mécanismes d'action des probiotiques	21
a. Régulation de la réponse immunitaire	21
b. Substances anti-microbiennes produites par les probiotiques	22
c. Exclusion compétitive	22
3. L'application des probiotiques en médecine	23
4. L'application des probiotiques en parodontologie.....	24
5. Principales souches bactériennes utilisées en parodontologie.....	27
REVUE SYSTEMATIQUE DE LA LITTERATURE	31
I. Méthodes	32
1. Stratégie de recherche.....	32
a. Critères d'éligibilité.....	32
b. Recherche de résultats et évaluation	33
c. Synthèse des données	33
II. Résultats	34
1. Caractéristiques de l'étude	35
2. Résultats de la revue systématique	40
a. Traitement de la gingivite.....	40
b. Traitement de la parodontite chronique.....	41
c. Traitement de la parodontite agressive.....	42

META-ANALYSE.....	44
I. Effet des probiotiques à court terme.	47
1. Réduction de la profondeur des poches	47
2. Résultat de méta-analyse des poches parodontales modérées.	48
3. Résultat de la méta-analyse des poches parodontales profondes.	49
4. Gain d'attache.....	50
5. Saignement au sondage	51
II. Effet des probiotiques à long terme.....	52
1. Réduction de profondeur de poches parodontales en moyenne.	52
2. Résultat de la méta-analyse des poches parodontales modérées.	52
3. Résultat de la méta-analyse des poches parodontales profondes.	53
4. Résultat de la méta-analyse du gain d'attache.....	53
5. Résultat de la méta-analyse concernant le saignement au sondage.	54
DISCUSSION	55
I. Comparaison des résultats avec les revues ou méta-analyse précédente.	
56	
II. Comparaison avec d'autres thérapeutiques adjuvantes.	58
CONCLUSION	62
BIBLIOGRAPHIE.....	65

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1: GINGIVITE (SERVICE DE PARODONTOLOGIE, STRASBOURG)	13
FIGURE 2 : PARODONTITE (SERVICE DE PARODONTOLOGIE, STRASBOURG).....	13
FIGURE 3: MODELE CONTEMPORAIN D'INTERACTIONS HOTE-MICROBE DANS LA PATHOGENESE DE LA PARODONTITE. (MEYLE & CHAPPLE, 2015).....	15
FIGURE 4 : MODELE SPATIOTEMPOREL DE COLONISATION BACTERIENNE. (LINDHE P 233 ADAPTEE DE L'ARTICLE KOLENBRANDER ET AL, 2006)	16
FIGURE 5 : ROLE DES BACTERIES PATHOGENES ET DE LA DYSBIOSE DANS LA PARODONTITE. (JIAO <i>ET AL</i> , 2014)	16
FIGURE 6 : DIFFERENTS COMPLEXES DECRITS PAR SOCRANSKY <i>ET AL</i> , 2005	17
FIGURE 7 : GRAPHIQUE MONTRANT L'EVOLUTION DE LA PPD ET CAL DE 3 A 24 MOIS APRES LA PHASE DE TRAITEMENT DSR. (GOODSON <i>ET AL</i> , 2012).....	18
FIGURE 8 : EFFET CUMULATIF DE DIFFERENTS FACTEURS SUR LA REPONSE AU TRAITEMENT. (TOMASI <i>ET AL</i> , 2007).....	19
FIGURE 9 : SCHEMA EXPLIQUANT LES MECANISMES D'ACTION DES PROBIOTIQUES. ADAPTE DE STAMATOVA & MEURMAN, 2009.	23
FIGURE 10 : DIFFERENTS AVANTAGES DE L'UTILISATION DES PROBIOTIQUES POUR LA SANTE. PARVEZ <i>ET AL</i> , 2006.....	24
FIGURE 11 : PROBIOTIQUE ADMINISTRE SOUS FORME DE GEL (PROLACSAN ®).....	26
FIGURE 12 : PERIOBALANCE ® (GUM, SUNSTAR, SUISSE).	28
FIGURE 13 : PRODENTIS ® DE BIOGAIA.....	29
FIGURE 14 : DIAGRAMME DE RECHERCHE ET D'INCLUSION DES ETUDES.	34
FIGURE 15: EFFET SUR LA PROFONDEUR DES POCHE A COURT TERME.....	47
FIGURE 16: EFFET SUR LA PROFONDEUR DE POCHE A COURT TERME (POCHES MODEREES).	48
FIGURE 17 : EFFET SUR LA PROFONDEUR DE POCHE A COURT TERME (POCHES PROFONDES).	49
FIGURE 18 : EFFET SUR LE GAIN D'ATTACHE A COURT TERME.....	50
FIGURE 19 : EFFET SUR LE SAIGNEMENT AU SONDRAGE A COURT TERME.	51
FIGURE 20 : EFFET SUR LA REDUCTION DE LA PROFONDEUR DES POCHE A LONG TERME (EN MOYENNE)	52
FIGURE 21: EFFET SUR LA REDUCTION DE LA PROFONDEUR DE POCHE A LONG TERME (POCHES MODEREES).....	52
FIGURE 22 : EFFET SUR LA REDUCTION DE LA PROFONDEUR DES POCHE A LONG TERME (POCHES PROFONDES).....	53
FIGURE 23 : EFFET SUR LE GAIN D'ATTACHE A LONG TERME.....	53
FIGURE 24 : EFFET SUR LE SAIGNEMENT AU SONDRAGE A LONG TERME.	54

LISTE DES TABLES

TABLE 1 : LES ESPECES LES PLUS COURAMMENT UTILISEES DANS LES PREPARATIONS PROBIOTIQUES (PARVEZ <i>ET AL</i> , 2006.).....	20
TABLE 2 : AVANTAGES ET INCONVENIENTS DES DIFFERENTES FORMES DE PROBIOTIQUES. .	26
TABLE 3 : CARACTERISTIQUES DES ETUDES INCLUSES DANS LA REVUE SYSTEMATIQUE.	39
TABLE 4 : DONNEES INCLUES DANS LA META-ANALYSE A COURT TERME.	46
TABLE 5 : DONNEES INCLUES DANS LA META-ANALYSE A LONG TERME.	46
TABLE 6 : TABLEAU COMPARATIF DES RESULTATS OBTENUS LORS DE LA META-ANALYSE DE L'ARTICLE DE MARTIN-CABEZAS <i>ET AL</i> , 2016 AVEC LES RESULTATS OBTENUS DANS CETTE THESE.	56
TABLE 7 : TABLEAU COMPARATIF DES RESULTATS OBTENUS DANS DIFFERENTES THERAPIES ADJUVANTES DU TRAITEMENT PARODONTALE (A COURT TERME).	61

LISTES DES ABREVIATIONS

Aa : *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*

ADM : Différences moyennes pondérées

AFFSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

aPDT : Thérapie photodynamique antimicrobienne

BOP : Saignement au sondage

C : Groupe contrôle

CAL : Perte d'attache Clinique

CFU : Unité Faisant Colonie.

Cg : *Campylobacter gracilis*

CI : Intervalle de Confiance

Cr : *Campylobacter rectus*

Cs : *Campylobacter showae*

DAMP : Damage-associated molecular patterns

DSR : Détartrage Surfaçage radiculaire

En : *Eubacterium nodatum*

FAO : Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture

GCF : Fluide gingival

Gi : Index gingival

IL : Interleukine

J : Jour

L. : *Lactobacillus*

LPS : Lipopolysaccharide

Lr : *Lactobacillus reuteri*.

Ls: *Lactobacillus salivarius*

Min : Minutes

MMPs : Métalloprotéinase matricielle

MR : multi-radiculée

N : Nombre de personnes dans l'étude.

NK : Natural Killer

NS : Non Fumeur

OMS : Organisation mondiale de la santé

OR : Odds Ratio

PD : Profondeur de poche

PI : Indice de plaque

Pi : *Prevotella intermedia*

Pg : *Porphyromonas gingivalis*

PGE2 : Prostaglandine E2

PL+ : Présence de plaque

PL- : Absence de plaque

Pm : *Peptostreptococcus micros*

PMNs : Polymorphonucléaires

Pn : *Nigrescens Prevotella*

S : Fumeur

So : *Streptococcus oralis*

SR : mono-radiculée

Sr : *Streptococcus rattus*.

Su : *Streptococcus uberis*

T : Groupe test

Td : *Treponema denticola*

Tf : *Tannerella forsythia*

TLR : Récepteur Toll Like

TNF : Facteur de nécrose tumorale

INTRODUCTION

La maladie parodontale est une maladie inflammatoire d'origine infectieuse. Elle reste très répandue dans la population adulte à ce jour. Le traitement parodontal non chirurgical est considéré comme le gold-standard dans la gestion de la parodontite chronique. Il se compose principalement d'instructions relatives à l'hygiène buccale et d'une décontamination des surfaces non-chirurgicales (DSR) et/ou chirurgicales.

Le but du traitement parodontal est d'éliminer les biofilms bactériens adhérents et non-adhérents, ainsi que les dépôts de tartre. Une amélioration est généralement observée trois mois après la phase de traitement non-chirurgical, que ce soit la réduction de la profondeur parodontale de poche (PPD) ou le gain d'attache clinique (CAL).

Cependant, dans certains cas, en particulier dans les poches profondes ou sur les sites difficilement accessibles, comme les dents pluriradiculées par exemple, le DSR seul ne fournira pas toujours les résultats souhaités ($PPD \leq 4$ mm). Ainsi, d'autres thérapeutiques ont émergé afin d'améliorer les résultats du traitement non-chirurgical, ceci afin de réduire à la fois la nécessité de chirurgie (antibiotiques, thérapie photodynamique, etc.). Une approche en particulier consiste à moduler la composition du biofilm buccal nouvellement formé par l'administration de probiotiques en plus du DSR.

L'objectif de ce travail a été d'analyser l'influence clinique, à court et long terme, des probiotiques comme thérapie adjuvante au DSR en réalisant une revue systématique de la littérature et une méta-analyse. Les résultats de celle-ci seront comparés aux résultats trouvés dans la littérature. Les conséquences sur la prise en charge des patients et les protocoles de traitement seront discutés.

GENERALITES

I. Les maladies parodontales

1. Définition des maladies parodontales

Les maladies parodontales sont des pathologies inflammatoires d'origine infectieuse entraînant la destruction du parodonte, comprenant la gencive et les structures d'ancrage de la dent: ligament alvéolo-dentaire, cément et os alvéolaire. Les maladies parodontales sont très répandues et peuvent affecter jusqu'à 90% de la population mondiale (Pihlstrom *et al*, 2005). Il existe deux types principaux de maladies parodontales : la gingivite et la parodontite.

a. La gingivite

La gingivite est une inflammation de la gencive (Glossary of Periodontal Terms, American Academy of Periodontology). Les gingivites induites par la plaque dentaire sont les formes les plus répandues et sont des infections bactériennes non spécifiques (Albandar & Tinoco 2002). En revanche, les gingivites non induites par la plaque sont beaucoup moins fréquentes et comprennent les lésions causées par certaines bactéries (*Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum*, streptocoques), virus (*herpes simplex* 1 et 2), infections fongiques (*C.albicans*, *C. glabrata*) et divers types de traumatismes (Holmstrup, 1999).

La gingivite affecte 50 à 90 % des adultes. Elle est caractérisée par des signes d'inflammation tels que rougeur, œdème, hypertrophie ou hyperplasie, saignements spontanés ou provoqués, mais n'entraîne pas de perte d'attache. C'est une pathologie réversible si une hygiène bucco-dentaire efficace est rétablie (Pihlstrom *et al*, 2005).



Figure 1: Gingivite (Service de parodontologie, Strasbourg)

b. La parodontite

Les parodontites sont caractérisées par une inflammation qui touche les tissus parodontaux profonds et entraîne la destruction du tissu conjonctif et de l'os alvéolaire. Elle est associée à la formation de poches parodontales, signe pathognomonique de cette pathologie. La parodontite sévère peut entraîner une rétraction tissulaire importante, une douleur et un inconfort, une altération de la mastication, et peut aller jusqu'à la perte dentaire (Pihlstrom et al, 2005). Les dommages sont irréversibles.



Figure 2 : Parodontite (Service de parodontologie, Strasbourg)

2. Etiologie de la maladie parodontale.

La santé parodontale peut être considérée comme un état d'équilibre dans lequel la population bactérienne cohabite avec l'hôte (Newmann, 1996). Toutefois, il arrive que cet équilibre soit rompu, on parlera alors de dysbiose.

La maladie parodontale résulte de l'apparition d'un biofilm pathogène entraînant une réaction inflammatoire qui serait à l'origine de la destruction des tissus parodontaux, mais également de l'action directe des bactéries via certains facteurs de virulence, comme le LPS. Cependant, d'autres facteurs de risque entrent en compte comme des facteurs génétiques, comportementaux et environnementaux (Meyle & Chapple, 2015). Dans un parodonte sain, les facteurs de virulence des bactéries entraînent une réponse immunitaire de l'hôte. Cette réponse immunitaire est efficace et permet le retour à un état sain du parodonte. Ainsi, l'inflammation contribue à la réponse de l'hôte, permettant de répondre à l'action directe des bactéries et, de ce fait, à un maintien d'un environnement sain. Cependant, il se peut qu'à un certain degré de la maladie parodontale, les voies de réponses de l'hôte finissent par devenir dysfonctionnelles et inefficaces. Dans le cas de la gingivite, l'action directe des bactéries entraîne une inflammation chronique qui va permettre une réponse proportionnelle de l'hôte, avec notamment l'activation des cellules T et B. En revanche, pour la parodontite, il y a une aggravation du phénomène. L'action directe des bactéries va entraîner une réponse inflammatoire insuffisante qui devient alors destructrice des tissus par l'activation de cytokines, d'un stress oxydatif, de prostaglandines... A ce stade, il y a une dysbiose entraînant le maintien d'un biofilm devenu pathologique.

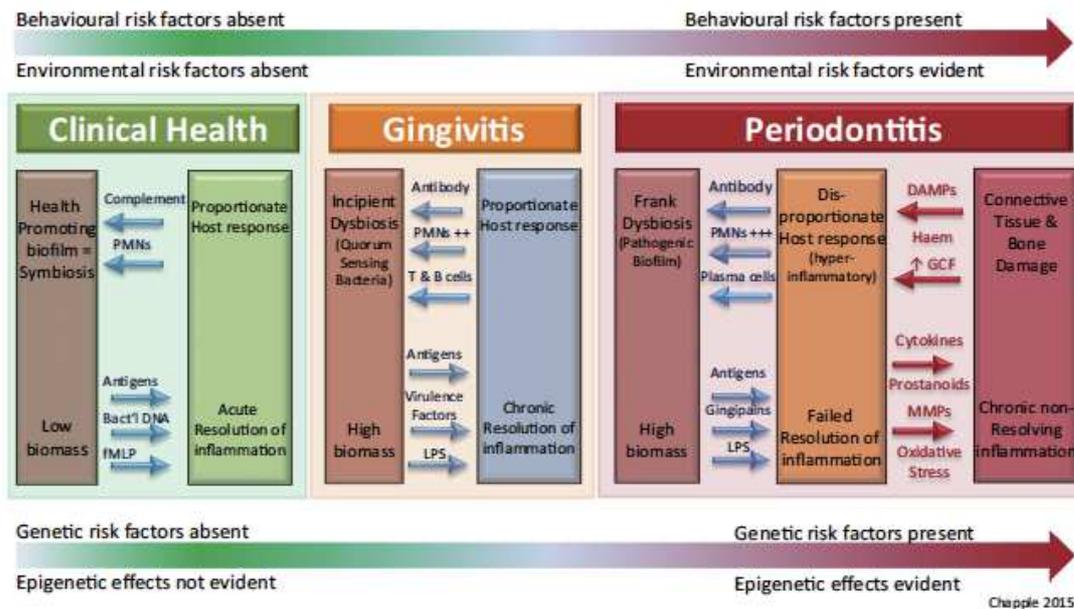


Figure 3: Modèle contemporain d'interactions hôte-microbe dans la pathogenèse de la parodontite. (Meyle & Chapple, 2015)

La formation du biofilm débute par un film de conditionnement des protéines et de glycoprotéines, et est adsorbé rapidement à la surface de la dent (pellicule d'émail acquise) après le brossage. La formation de plaque implique l'interaction entre colonisateurs bactériens pionniers, tels que certaines espèces de streptocoques (*S.oralis*, *S.sanguinis*), et cette pellicule (Marsh & Bradshaw, 1995).

Par la suite, les colonisateurs secondaires adhèrent aux premiers colonisateurs déjà attachés (co-agrégation) par des interactions moléculaires spécifiques (Marsh & Bradshaw, 1995). Une bactérie jouerait le rôle d'échafaudage entre les colonisateurs: il s'agirait de *Fusobacterium nucleatum* (Kolenbrander *et al*, 2006.)

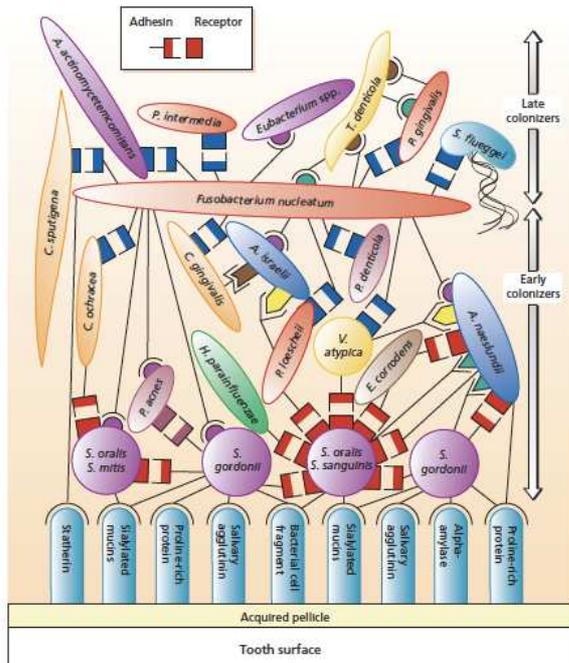


Figure 4 : Modèle spatiotemporel de colonisation bactérienne. (Lindhe p 233 adaptée de l'article Kolenbrander et al, 2006)

Plusieurs bactéries pathogènes possèdent la capacité d'utiliser la réponse de l'hôte afin d'optimiser leur acquisition de sources d'énergie (Jiao *et al*, 2014). En effet, plus ces organismes vont émerger, plus la réponse de l'hôte sera importante. Ce processus va alors apporter certains nutriments qui encouragent la prolifération de ces pathogènes, ce qui maintient cet état de dysbiose (Meyle & Chapple, 2015).

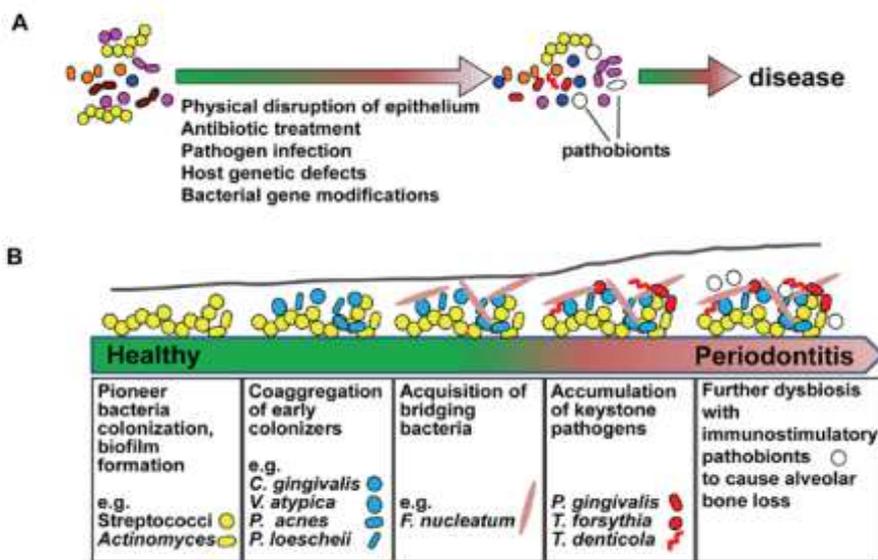


Figure 5 : Rôle des bactéries pathogènes et de la dysbiose dans la parodontite. (Jiao *et al*, 2014)

Socransky *et al* ont regroupé les bactéries selon des complexes (Socransky *et al*, 1998). Il en existe six :

- Le complexe jaune constitué principalement de streptocoques, *S.gordonii*, *S.intermedius*, *S.mitis*, *S.oralis*, *S.sanguis*
- Le complexe vert : *E.corrodens*, *C.gingivalis*, *C.sputigena*, *C.ochracea*, *C.conciscus*, *A.actino.a*
- Le complexe violet : *Veillonella parvula* et *Actinomyces odontolyticus*.
- Des espèces spécifiques d'*Actinomyces*

Ces groupes d'espèces sont les premiers colonisateurs de la surface dentaire, dont la croissance précède habituellement la multiplication des complexes orange et rouge, à prédominance Gram négative.

- Le complexe orange : *Cg*, *Cr*, *Cs*, *En*, *Pi*, *Pn*, *Pm* et les sous espèces de *Fn*.
- Le complexe rouge : *Pg*, *Tf* et *Td*

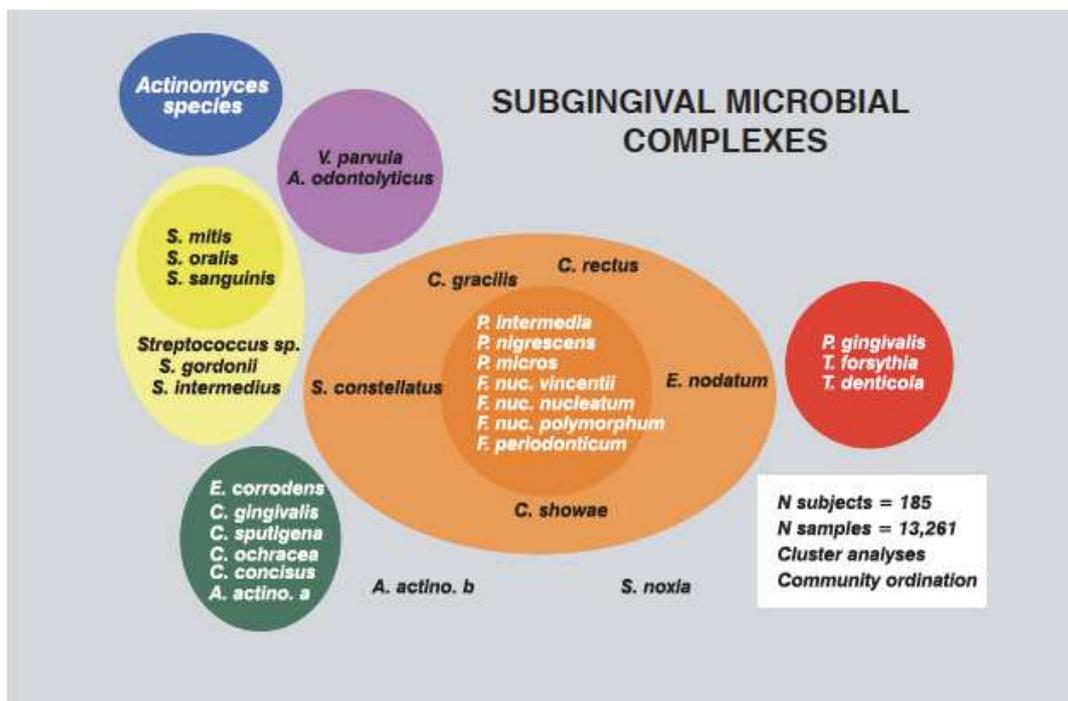


Figure 6 : Différents complexes décrits par Socransky *et al*, 2005

Lorsque les bactéries sont au sein du biofilm, elles sont généralement moins sensibles aux antibiotiques et aux désinfectants que lorsqu'elles sont sous forme planctonique, et peuvent être donc être de dix à mille fois plus résistantes (Olson *et al*, 2002).

3. Traitements des maladies parodontales.

Le traitement parodontal comprend tout d'abord une thérapeutique initiale, non chirurgicale, constituée par le détartrage – surfaçage radiculaire (DSR), suivi d'une réévaluation. Selon la profondeur des poches résiduelles après le traitement initial, un traitement chirurgical peut être indiqué (Claffey *et al*, 2004).

a. Le détartrage – surfaçage radiculaire

C'est une thérapeutique qui a pour objectif l'élimination du biofilm bactérien supra et sous-gingival, Cette étape, associée à une instruction de mesures d'hygiène bucco-dentaire, vise à réduire la charge bactérienne afin d'obtenir une flore buccale saine, ce qui aboutira ensuite à une diminution de l'inflammation au niveau gingival (Claffey *et al*, 2004). Une amélioration clinique, associée à la réduction de la profondeur des poches ainsi qu'une amélioration du niveau d'attache, est observée trois mois après la phase de traitement DSR. Cette amélioration atteint un plateau 3 – 6 mois après le traitement non-chirurgical, et les résultats restent stables sur le long-terme (Figure 7) (Goodson *et al*, 2012).

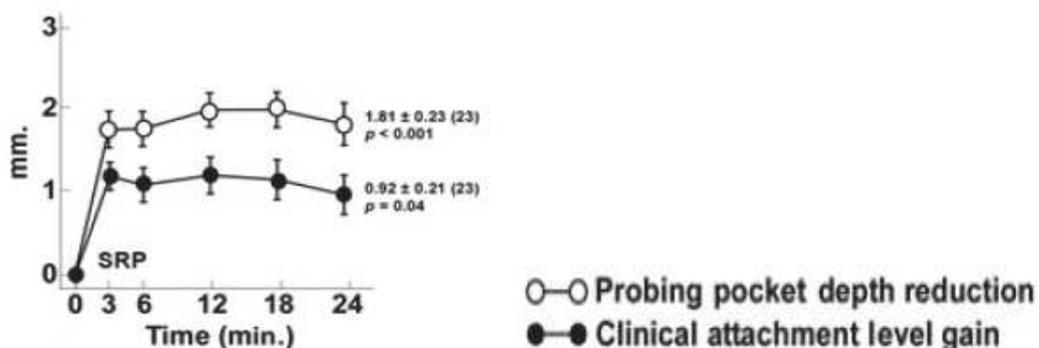


Figure 7 : Graphique montrant l'évolution de la PPD et CAL de 3 à 24 mois après la phase de traitement DSR. (Goodson *et al*, 2012)

b. Les traitements adjuvants

Certains facteurs locaux (poches profondes, dents multiradiculées...) ou environnementaux (tabac) ont un effet cumulatif sur la réponse au traitement. (Tomasi *et al*, 2007).

Tomasi *et al*, 2007 ont ainsi démontré que la réduction de la profondeur de poche initiale est sous l'influence de plusieurs paramètres initiaux tels que la profondeur initiale, la consommation tabagique (Fumeur / Non-fumeur), la complexité de l'anatomie radriculaire (multiradiculée / monoradiculée), la quantité de plaque (présence de plaque / sans plaque).

Par exemple, un site initial de dix millimètres au niveau d'une dent monoradiculée, sans présence de plaque ni tabagisme associé, peut être réduit à 5,5 millimètres, trois mois après le DSR. Cependant la même profondeur, sur un site monoradiculé avec la présence de plaque et de tabagisme, restera autour de 9 millimètres (Figure 8).

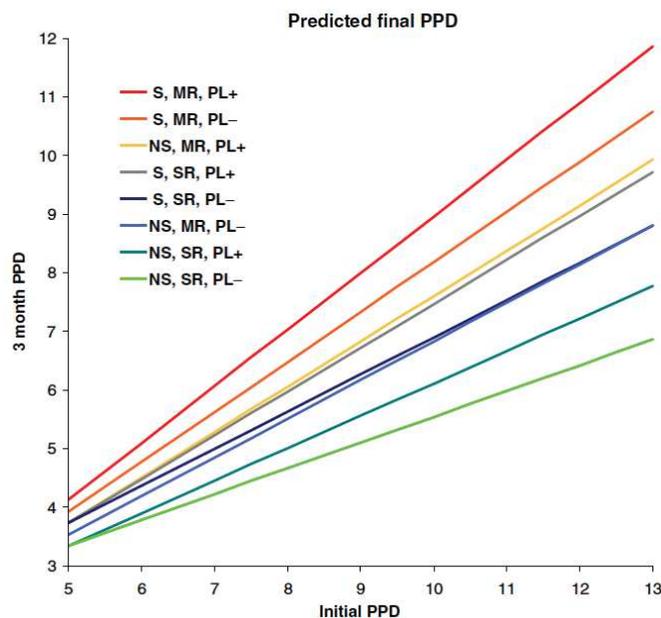


Figure 8 : Effet cumulatif de différents facteurs sur la réponse au traitement. (Tomasi *et al*, 2007).

Le DSR seul ne permet pas toujours la réduction de la profondeur de poche résiduelle ≤ 4 mm, définie comme la profondeur du sulcus physiologique. Des traitements adjuvants ont été proposés tels que l'antibiothérapie, l'utilisation d'antiseptiques, le laser ou la thérapie photodynamique, afin d'améliorer les résultats obtenus par le DSR. (Yen *et al*, 2008).

Récemment, l'administration des probiotiques a été proposée afin de moduler la composition du biofilm buccal, d'établir une flore compatible avec la santé parodontale, et d'éviter le risque de développement de résistances bactériennes (Teughels *et al*, 2011).

II. Les probiotiques

1. Définition

Les probiotiques sont des micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantités adéquates, confèrent un avantage pour la santé de l'hôte (FAO / OMS, 2001) (Table 1). Les organismes les plus couramment utilisés dans les préparations probiotiques sont le groupe des lactobacilles et le groupe des bifidobactéries (Stamatova & Meurman, 2009). Ces bactéries lactiques se trouvent en grand nombre dans l'intestin des être humains en bonne santé. L'utilisation des *Streptococcus* a été également proposée (Parvez *et al*, 2006).

<i>Lactobacillus</i> sp.	<i>Bifidobacterium</i> sp.	<i>Enterococcus</i> sp.	<i>Streptococcus</i> sp.
<i>L. acidophilus</i>	<i>B. bifidum</i>	<i>Ent. faecalis</i>	<i>S. cremoris</i>
<i>L. casei</i>	<i>B. adolescentis</i>	<i>Ent. faecium</i>	<i>S. salivarius</i>
<i>L. delbrueckii</i> ssp. (<i>bulgaricus</i>)	<i>B. animalis</i>		<i>S. diacetyllactis</i>
<i>L. cellobiosus</i>	<i>B. infantis</i>		<i>S. intermedius</i>
<i>L. curvatus</i>	<i>B. thermophilum</i>		
<i>L. fermentum</i>	<i>B. longum</i>		
<i>L. lactis</i>			
<i>L. plantarum</i>			
<i>L. reuteri</i>			
<i>L. brevis</i>			

Table 1 : Les espèces les plus couramment utilisées dans les préparations probiotiques (Parvez *et al*, 2006.)

2. Mécanismes d'action des probiotiques.

Les mécanismes d'action des probiotiques sont liés d'une part à leur capacité à moduler la réponse immunitaire de l'hôte, et d'autre part, à inhiber la croissance des micro-organismes pathogènes. Cette inhibition de pathogènes s'explique par une compétition sur les sites d'adhérence, et/ou par la production de molécules antimicrobiennes. (Stamatova & Meurman, 2009).

Ces mécanismes varient en fonction de la souche spécifique ou des combinaisons de souches utilisées, de la présence de prébiotiques et de la condition traitée, ainsi que du stade du processus pathologique dans lequel le probiotique est administré (Singh *et al*, 2013).

a. Régulation de la réponse immunitaire.

Les probiotiques peuvent agir sur une grande variété de cellules afin de moduler le système immunitaire favorisant une action anti-inflammatoire. Ces bactéries probiotiques ou leurs produits peuvent être reconnus par des cellules hôtes telles que des cellules épithéliales et immunitaires (Oelschlaeger, 2010). Les mécanismes par lesquels les probiotiques modulent l'immunité ont été largement étudiés sur les structures gastro-intestinales. Il est connu que les probiotiques peuvent réguler l'expression des récepteurs de la phagocytose et améliorer l'activité des cellules NK (Takeda *et al*, 2006).

Les espèces probiotiques ont montré leur capacité à modifier l'équilibre des cytokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires sécrétées par les cellules épithéliales. Ils régulent ainsi les réponses immunitaires en améliorant l'immunité et la modulation de l'inflammation induite par un pathogène, via des voies de signalisation régulées par les récepteurs de type TLR. Il a également été montré la modulation de la réponse immunitaire par l'intermédiaire de l'immunité adaptative (Teughels *et al*, 2011).

b. Substances anti-microbiennes produites par les probiotiques

Les bactéries probiotiques peuvent produire un large éventail de composés qui agissent comme agents antimicrobiens tels que l'acide lactique, le peroxyde d'hydrogène, des bactériocines (Oelschlaeger, 2010 ; Stamatova & Meurman, 2009).

L'activité antimicrobienne a été validée par diverses études *in vitro* et *in vivo*. Des activités fortes, dépendantes de l'espèce et de la souche, ont été observées contre les pathogènes parodontaux primaires. (Stamatova & Meurman, 2009).

Ishikawa *et al*, 2003 ont rapporté que l'apport quotidien de *L. salivarius* isolés chez des humains en bonne santé entraîne une diminution du nombre de bactéries anaérobiques. Une activité antimicrobienne spécifique à l'espèce a également été observée par Koll-Klais *et al*, en 2005 ; par exemple, les lactobacilles hétéro-fermentaires facultatifs représentaient les inhibiteurs les plus forts de *Aa*, de *Pg* et de *Pi*. De même, il a été constaté que la croissance de *Aa* était clairement affectée par les espèces probiotiques testées (Stamatova & Meurman, 2009). Cependant, il n'existe actuellement aucune étude fournissant des preuves concluantes de la nature chimique de la substance inhibitrice en question.

c. Exclusion compétitive

Le principe d'exclusion compétitive indique que deux espèces qui sont en concurrence pour les mêmes ressources ne peuvent pas coexister de façon stable. L'un des deux concurrents aura toujours un léger avantage qui mènera ensuite à l'extinction ou à un changement de cette espèce en une autre. Ce mécanisme peut se produire à deux niveaux : soit en empêchant l'adhésion des bactéries pathogènes, soit en compétition pour les mêmes nutriments (Teughels *et al*, 2011).

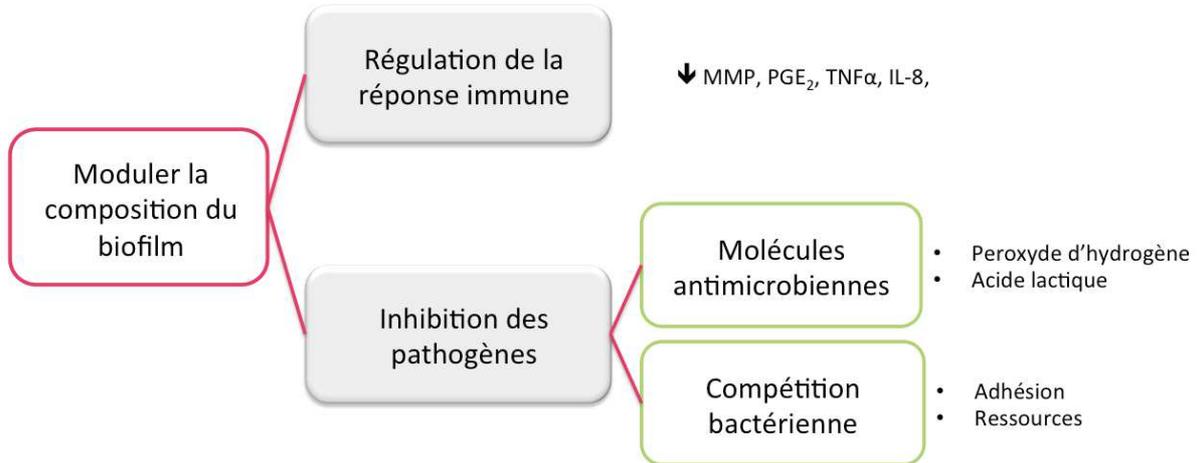


Figure 9 : Schéma expliquant les mécanismes d'action des probiotiques. Adapté de Stamatova & Meurman, 2009.

3. L'application des probiotiques en médecine

De nombreuses études ont été menées afin de prouver l'efficacité des probiotiques dans différents organes. La sphère gastro-intestinale reste le domaine prédominant en matière d'études. Des effets préventifs et thérapeutiques ont été observés aussi bien contre les diarrhées aiguës, bactériennes, ou associées à la prise d'antibiotiques, que la fibrose kystique, et certains cancers. De plus, les bactéries lactiques réduiraient les risques d'intolérance au lactose. D'autres bénéfices restent visibles, notamment dans la sphère uro-génitale, dans certains domaines comme les allergies et l'eczéma, mais aussi en prévention dans la survenue des otites moyennes aiguës chez l'enfant (Teughels *et al*, 2011).

La Figure 10 schématise l'ensemble des effets bénéfiques proposés par les probiotiques au niveau systémique. Ces avantages sont les effets métaboliques, l'immuno-modulation et la normalisation du microbiote intestinal qui vont améliorer la tolérance au lactose, permettre une diminution du cholestérol, renforcer l'immunité innée, soulager les symptômes d'allergie chez les nourrissons, et contrôler les maladies inflammatoires de l'intestin et du côlon irritable.

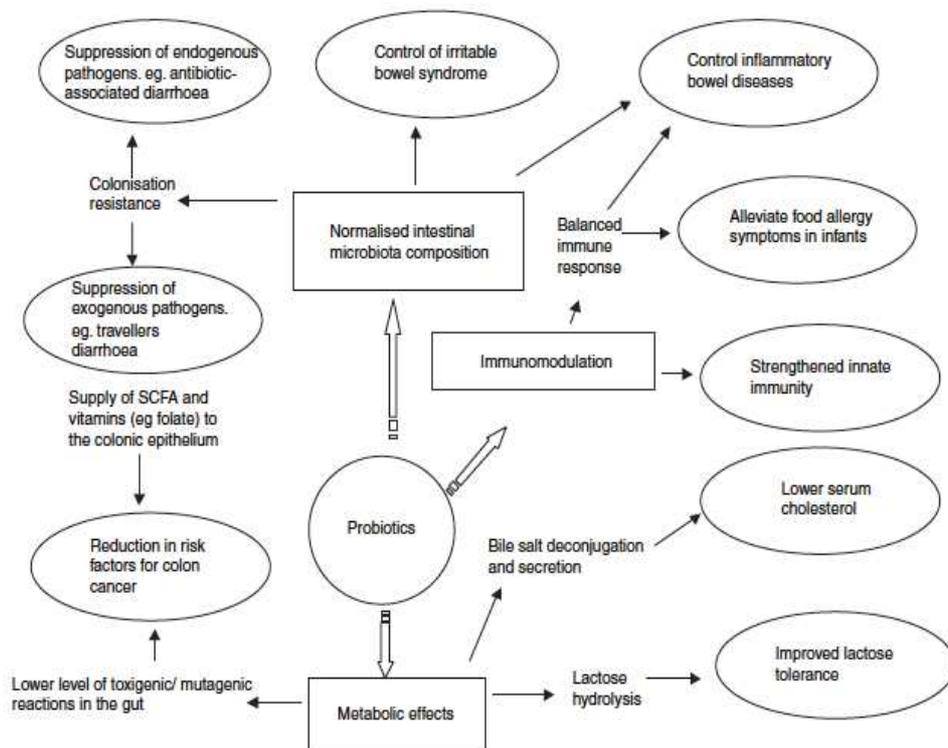


Figure 10 : Différents avantages de l'utilisation des probiotiques pour la santé. Parvez *et al*, 2006.

4. L'application des probiotiques en parodontologie.

La cavité buccale est influencée par des facteurs de santé générale. Le microbiote oral est au moins aussi complexe que les biofilms gastro-intestinaux ou le microbiote vaginal. Pour cela, il représente une cible thérapeutique difficile (Socransky & Haffajee, 2002). Les effets encourageants des probiotiques dans les différents domaines de la santé ont donné lieu récemment à l'introduction des probiotiques dans la santé bucco-dentaire (Teughels *et al*, 2008).

Les effets thérapeutiques des probiotiques au niveau du parodonte ont été étudiés *in vitro* et *in vivo* : Teughels *et al*, 2007 ont décrit que l'application de probiotiques adjuvante au DSR chez les chiens ayant une parodontite expérimentale donne lieu à une recolonisation retardée et réduite de pathogènes parodontaux, ainsi qu'à une réduction de l'inflammation. Cette étude a prouvé la réduction de la colonisation sous-gingivale et la réduction significative du BOP ($p = 0,03$).

Chez les humains, les réductions du saignement au sondage (BOP), de l'indice de plaque (PI) et de l'indice gingival (GI) après l'application des probiotiques ont été rapportés (Krasse *et al*, 2005 ; Twetman *et al*, 2009).

Modes d'administration des probiotiques

Les probiotiques sont disponibles sous différentes formes galéniques (comprimés, capsules ou poudres) et dans certains produits laitiers fermentés (yogourt et lait).

En ce qui concerne les probiotiques utilisés en parodontologie, on les retrouve sous forme de pastilles (Ince *et al*, 2015), de chewing-gum (Twetman *et al*, 2009), de bain de bouche (Penala S *et al*, 2016), de gel (Pandey *et al*, 2016) ou de boissons (Staab *et al*, 2009). Selon la forme d'administration du probiotique, le site d'action sera plus ou moins large. Ainsi, certains probiotiques, et notamment ceux sous forme de gel, ont un site d'action très ciblé, tandis que d'autres tels que les bains de bouche, chewing-gums, pastilles à dissoudre en bouche ou boissons présentent un site d'action beaucoup plus large, s'étendant à l'ensemble de la cavité buccale. La Table 2 synthétise les avantages et les inconvénients des différentes formes d'application.

En effet, des études ont montré que les bactéries parodontales peuvent être distribuées dans la bouche entière chez certains patients (Mombelli *et al*, 1991), y compris sur les sites non dentaires, tels que le dos de la langue ou les cryptes tonsillaires (Pavicic *et al*, 1994). Cependant, les probiotiques pourraient ne pas atteindre les sites les plus atteints, tels que les poches parodontales profondes. Hormis le site d'action, un autre facteur entre en compte : il s'agit de la compliance du patient. Lorsque le probiotique est administré sous forme de gel, l'application est effectuée uniquement par un professionnel, ce qui ne requiert pas forcément une compliance du patient. Cependant, l'application reste opérateur-dépendant et le patient doit tout de même venir consulter régulièrement. En revanche, l'utilisation de pastilles va dépendre de la motivation du patient et de sa compréhension quant aux instructions données par le professionnel. Le professionnel ne pourra pas être

certain que le traitement a été correctement suivi sans oubli. Cependant, le geste restera plus simple comme prendre un comprimé et le laisser dissoudre deux fois par jour (Ince *et al*, 2015), ou mâcher un chewing-gum pendant deux minutes, deux fois par jour pendant deux semaines (Tweetman *et al*, 2009).



Figure 11 : Probiotique administré sous forme de gel (ProlacSan ®)

	Avantages	Inconvénients
Gel	<ul style="list-style-type: none"> - Le probiotique est appliqué directement sur le site atteint - Atteinte des zones difficiles et profondes - L'application est faite par un professionnel 	<ul style="list-style-type: none"> - L'application est praticien dépendant - Plusieurs RDV nécessaires pour maintenir une concentration efficace.
Pastilles Bain de bouche Chewing- gum Boissons	<ul style="list-style-type: none"> - Distribution plus large des probiotiques dans la cavité buccale. - Le patient prend lui-même le traitement : la concentration de probiotiques peut être maintenue. 	<ul style="list-style-type: none"> - Le traitement est moins ciblé dans le site atteint : les poches profondes ne sont pas nécessairement atteintes. - Nécessite de la compliance et de la compréhension pour suivre les instructions.

Table 2 : Avantages et inconvénients des différentes formes de probiotiques.

5. Principales souches bactériennes utilisées en parodontologie.

La plus grande partie des études au niveau parodontal a porté sur l'utilisation de *L. reuteri* et/ou *L. salivarius*.

La bactérie *L. reuteri* fait référence au bactériologiste allemand Gérard Reuter qui a permis de faire la distinction entre *L. fermentum* et *L. reuteri*. C'est une bactérie lactique, qui appartient à la famille des *Lactobacillaceae*. On la retrouve naturellement dans le tractus gastro-intestinal des êtres humains mais également des animaux. Elle a été largement analysée pour son administration préventive à des individus en bonne santé ou pour sa capacité à coloniser l'intestin en tant qu'agent thérapeutique de diarrhée (Morita *et al*, 2008).

Le mécanisme le plus documenté concerne son activité antimicrobienne. *L. reuteri* a montré des propriétés antibactériennes en convertissant le glycérol en réutérine, une substance antimicrobienne à large spectre. Cette activité antibactérienne a été démontrée *in vitro* chez certaines bactéries pathogènes (*S. aureus*, *L. monocytogenes* ...) et chez *Candida albicans*, sans affecter le microbiote lié à la santé (Iniesta *et al*, 2012). Ainsi, il est capable d'inhiber la croissance d'un large spectre de micro-organismes, que ce soit des bactéries gram positives ou négatives, des levures, des parasites ou des champignons. Les souches *L. reuteri* peuvent également réguler les réponses immunitaires (Urbanska & Szajewska, 2014). Par exemple, certains produits associent deux souches de *L. reuteri*. C'est le cas de Prodentis qui est une combinaison brevetée du laboratoire Biogaia, composé de *L. reuteri* DSM 17938 et de *L. reuteri* ATCC PTA 5289.

L. salivarius a été, quant à lui, décrit par Rogosa en 1953 comme un *lactobacillus* homo-fermentatif (Rogosa *et al*, 1953). C'est une souche bactérienne, à gram positive, non sporadique que l'on retrouve dans le tractus intestinal humain et animal. Elle est aujourd'hui souvent utilisée en tant que probiotique (Shimauchi *et al*, 2008). Des études *in vitro* ont montré qu'une souche de *L. salivarius* (Ls-33) était très résistante aux conditions de faible pH, et pouvait survivre à la présence de la bile dans le duodénum (Dunne *et al*, 1999). Il a été démontré que cette souche présente

une bonne adhésion aux cellules des muqueuses épithéliales de l'intestin et joue un rôle important dans la prévention des pathologies gastro-intestinales par sa capacité à concurrencer les agents pathogènes. De plus, la production d'acide lactique est un élément clé pour la génération d'énergie dans des conditions d'anaérobies. Enfin, une régulation de l'immunité, ainsi que des propriétés anti-inflammatoires ont été démontrées (Shimauchi *et al*, 2008).

Exemples de probiotiques disponibles dans le commerce pour le traitement parodontal :

Un exemple de probiotique contenant le *L. reuteri* (*Prodentis*) est le Periobalance® de chez GUM (Sunstar, Suisse). Ces probiotiques sont vendus sous forme de pastilles ou de gomme à mâcher. La quantité de bactéries peut varier d'un lot à l'autre, mais un niveau minimum de 5×10^8 CFU de chaque souche / pièce est garanti (1×10^8 CFU de chaque souche / pièce à la fin de la durée de conservation de 18 mois).

Une prise quotidienne, de préférence après le brossage, tout en laissant agir dix minutes sans se rincer, est recommandée. Des études ont été menées (Krasse *et al*, 2005 ; Iniesta *et al*, 2012) sur l'utilisation de Periobalance® GUM chez des personnes atteintes de gingivites avec des résultats contradictoires en terme d'amélioration de paramètres cliniques tels que le saignement ou l'indice de plaque.



Figure 12 : Periobalance ® (GUM, Sunstar, Suisse).

La même combinaison de souches (Prodentis) est commercialisée par un autre laboratoire (Biogaia). Ce produit est disponible sous forme de gouttes et sous forme de pastilles ou gommages à mâcher.

- BioGaia ProDentis® gouttes: appliqué par le chirurgien-dentiste après un DSR.

- Pastilles BioGaia ProDentis® et gommages à mâcher: les patients les utilisent pendant trois mois comme un complément, tout en assurant une hygiène bucco-dentaire quotidienne.

Cette forme commerciale a été utilisée dans plusieurs études en tant que thérapie adjuvante au DSR (Vivekanda *et al*, 2010 ; Teughels *et al*, 2013 ; Tekce *et al*, 2015).



Figure 13 : Prodentis ® de BioGaia.

Un autre probiotique est le Wakamate D® ; Wakamoto Pharmaceutical Co., Tokyo, Japon. Ce probiotique contient $6,7 \times 10^8$ (CFU) / comprimé de *L. salivarius* WB21 et xylitol (280 mg / comprimé). Ces probiotiques étaient à l'origine disposés à contribuer à l'équilibre microbien intestinal en fournissant *L. salivarius* WB21.

L'objectif de cette thèse est d'étudier l'influence clinique des probiotiques comme thérapie adjuvante au DSR en comparaison au DSR seul dans le traitement des maladies parodontales.

**REVUE SYSTEMATIQUE DE LA
LITTERATURE**

I. Méthodes

1. Stratégie de recherche

La base de données MEDLINE a été employée pour cette recherche. Les articles écrits en anglais jusqu'à avril 2016 ont été analysés.

La recherche a été conduite avec les mots clés et les opérateurs booléens suivantes :

((Periodontitis OR Chronic periodontitis OR Periodontal disease OR Periodont OR probing pocket depth OR periodontal pocket) AND (Intervention OR Therapy OR Treatment)) OR (Scaling and root planning OR SRP OR non-surgical periodontal therapy OR non-surgical therapy OR Periodontal treatment OR Periodontal therapy) AND (Probiotic OR Probiotic* OR Probiotic therapy OR Probiotic effect OR Probiotic treatment))*

a. Critères d'éligibilité

Critères d'inclusion :

Une étude est considérée comme incluable dans cette méta-analyse si elle répond aux critères suivants:

- Evaluation du traitement des patients atteints de maladies parodontales dans la phase initiale de traitement.
- Comparaison du (DSR + probiotiques) par rapport à (DSR + placebo) ou (DSR seul).

Critères d'exclusion :

Des études ont été exclues si une étude:

- Inclus des patients présentant une maladie systémique
- Etait dupliquée ou apparentée à des études secondaires
- Etait conduite dans une autre phase du traitement parodontal (maintenance)

Pour être aussi inclusif que possible, aucune restriction n'a été appliquée quant à la période de suivi des études ou à l'année de publication.

b. Recherche de résultats et évaluation

Le principal paramètre analysé est la profondeur de poche (PPD). Les paramètres secondaires ayant un intérêt sont le saignement au sondage (BOP) et la perte d'attache (CAL).

c. Synthèse des données

L'hétérogénéité entre les études a été testée et évalué par les test Q et I^2 . Une valeur p de Q statistique $<0,1$ a été définie comme un indicateur de l'hétérogénéité et des données ont été considérées comme hétérogènes pour une valeur de I^2 supérieure à 40%.

Les différences entre les groupes (DSR + probiotiques) et (DSR + placebo) ont été exprimées comme des différences moyennes pondérées (ADM) avec un intervalle de confiance à 95% (CI) pour les résultats continus en utilisant des modèles fixes et aléatoires. Les différences moyennes et les erreurs types ont été saisies pour chaque étude. Lorsque les données ne sont pas exprimées en terme de différences moyennes, la différence moyenne a été calculée ainsi qu'une estimation de l'écart-type en utilisant la formule $rd = \sqrt{(r1^2 / n1 + r2^2 / n2)}$. Les analyses ont été effectuées en utilisant le logiciel Review Manager (Version 5.2. Cochrane

Collaboration, 2013, Oxford, Royaume-Uni). Différentes sous-analyses ont été réalisées en fonction de la souche bactérienne utilisée en tant que probiotique. L'impact sur les profondeurs des poches a été stratifié en fonction des poches modérées et profondes.

II. Résultats.

Cent dix-huit articles potentiellement pertinents ont été trouvés, quatre-vingt-quinze articles ont été exclus après avoir lu le titre et le résumé. Après évaluation complète des vingt-trois articles restants, deux articles ont été exclus car ils traitaient des mucosites / péri-implantites. Par conséquent, vingt-et-un articles remplissaient les critères d'inclusion et ont été inclus dans cette revue systématique. Sept ont été inclus dans la méta-analyse (Figure 14).

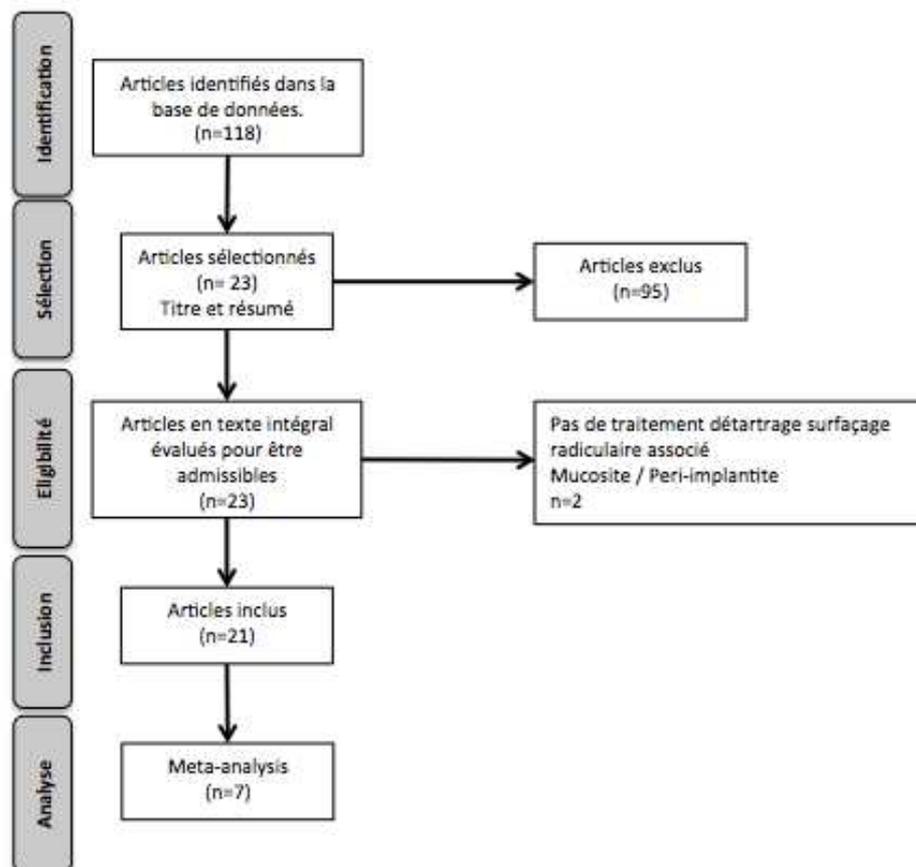


Figure 14 : Diagramme de recherche et d'inclusion des études.

1. Caractéristiques de l'étude

La table 3 résume les caractéristiques principales des études identifiées et prend en compte la souche bactérienne utilisée, le mode d'administration ainsi que les principaux résultats obtenus.

Auteur	Année	Type d'étude	N	Groupes	Diagnostique	Bactérie	Voie d'administration	Posologie	Thérapie parodontale associée	Suivi	Résultat
Penala S <i>et al</i> , J Res Pharma Pract	2016	Essai clinique randomisé	32	-Probiotiques en sous gingivale - Placebo	Parodontite chronique	<i>L. reuteri</i> <i>L.salivarius</i>	Bain de bouche	15 j	DSR	Clinique et microbiologique à j0, 1 et 3 mois	Probiotiques adjuvants offrent un bénéfice clinique de réduction de la profondeur de la poche dans les poches modérées + une diminution des paramètres malodorants oraux.
Morales <i>et al</i> , J Periodontol	2016	Essai clinique randomisé	28	- DSR + probiotiques - DSR + placebo	Parodontite chronique	<i>L. rhamnosus</i>	Sachet	1 fois par j pendant 3 mois après DSR	DSR	Clinique à j 0, 3, 6,9 et 12 mois	Administration de <i>L.rhamnosus</i> présente une amélioration clinique vs DSR seul.
Nadkerny PV J Indian Soc Periodontol	2015	Essai clinique randomisé	45	- Bain de bouche+ probiotiques Sporlac plus® -Bain de bouche à la Chlorhexidine -Témoin (sérum)	Gingivite chronique	<i>L. acidophilus</i> ; <i>rhamnosus</i> ; <i>sporogenes</i> - Bifido-bacterium <i>longum</i> -Saccharomyces <i>boulardii</i>	Bain de bouche	1 min 2 fois par j 30 min après le brossage	Education à l'hygiène bucco dentaire.	Clinique, 2 et 4 semaines après	Pas de différence significative entre bain de bouche avec probiotiques et Chlorhexidine.
Laleman <i>et al</i> J Clin periodontal	2015	Essai clinique randomisé	48	-DSR + placebo -DSR + probiotiques	Parodontite chronique	<i>S.oralis</i> KJ13, <i>S.uberis</i> KJ12 <i>S.rattus</i> JH145	Pastilles	2 fois par j pendant 12 semaines	DSR	Clinique, microbiologique à 4, 8,12 et 24 semaines.	Aucune différence n'a été détectée
Ince <i>et al</i> , J Periodontol	2015	Essai clinique randomisé	30	- DSR + probiotiques - DSR + placebo	Parodontite chronique	<i>L. reuteri</i>	Pastilles	2 fois par jour pendant 3 semaines	DSR	Clinique, médiateurs inflammation (GCF) Jour : 21, 90, 180, 360 (1 an)	Amélioration PI, GI, BOP et PD significative du groupe probiotique vs placebo dans tous les RDV et amélioration du CAL à partir du j90 Réduction MMP8 et augmentation de TIMP1 jusqu'au j180.

Tekce <i>et al</i> , J Clin Periodontol	2015	Essai clinique randomisé	40	- DSR +probiotiques - DSR + placebo	Parodontite chronique	<i>L. reuteri</i>	Pastilles	2 fois par jour pendant 3 semaines	DSR	Clinique, microbiologique 21, 90,180 jours et 1 an	Amélioration PI, GI, BOP et PD significative du groupe probiotiques vs placebo dans toutes les évaluations. Réduction des bactéries anaérobies strictes dans toutes les évaluations sauf à j 360.
Toiviainen <i>et al</i> Clin Oral Investg	2015	Essai clinique randomisé	60	-Probiotiques -Placebo	Santé	- <i>L.rhamno- sus</i> GG -Bifidobacte- rium animalis	Pastilles	/	/	Clinique et microbiologique (salive) 4 semaines	PI et GI ont diminué significativement dans le groupe probiotiques et pas de diminution avec placebo Pas de changement du microbiote oral
Szkaradkiewicz <i>et al</i> , Arch Immunol Ther Exp (Warsz)	2014	Essai non randomisé	38	-Probiotiques -Placebo	Parodontite chronique modérée	<i>L.reuteri</i> (<i>Prodentis</i>)	Pastilles	2 fois par jours après le brossage des dents.	Nettoyage professionnel	Clinique, microbiologique et médiateurs inflammation (GCF)	Différence significative entre groupes après traitement pour PD, CAL et cytokines pro- inflammatoires en faveur du groupe de probiotiques
Teughels <i>et al</i> , J Clin Periodontol	2013	Essai clinique randomisé	30	-DSR+ probiotiques -DSR+ placebo	Parodontite chronique	<i>L.reuteri</i>	Pastilles	2 fois / jour pendant 12 semaines	Désinfection compète en une séance	Clinique et microbiologique 3, 6, 9 et 12 semaines	Plus de réduction PD (p<0.05) et gain d'attache (p<0.05) pour le groupe probiotiques Plus de réduction <i>Pg</i>
Karuppaiah <i>et</i> <i>al</i> , J Int Oral Health	2013	Essai clinique randomisé	21 6	-Probiotiques -Placebo	Santé. (Enfants 14 – 17 années)	Non-indiqué	Fromage blanc	30 jours	Education à l'hygiène orale	Clinique 4 semaines	Le groupe test est associé à une réduction significative du niveau de plaque en comparaison au groupe contrôle.
Hallström <i>et al</i> , Acta Odontol Scand	2013	Essai clinique randomisé	18	-Probiotiques -Placebo	Gingivite expérimentale en vestibulaire des molaires	<i>L. reuteri</i>	Pastilles	2 fois / jour	Nettoyage par un professionnel 5 fois/semaine.	Clinique, microbiologique et médiateurs inflammation (GCF) 3 semaines	Pas de différences d'inflammation, plaque ou microbiologiques entre les deux groupes.
Shah <i>et al</i> , J Clin Diagn Res	2013	Essai clinique randomisé	30	-Probiotiques -Probiotiques +Doxycycline - Doxycycline	Parodontite agressive	<i>L.brevis</i> CD2 (Inersan®)	Pastilles	2 semaines après DSR et pendant 14 jours	DSR	Clinique et microbiologique (salive) à 0 jours 2 semaines, 2 mois	Tous les traitements réduisent PI, GI, PD. Aa montre une diminution non- significative dans les trois groupes.

Vicario <i>et al</i> , Acta Odontol Scand	2013	Essai clinique randomisé	20	-Probiotiques -Placebo	Parodontite chronique modérée	<i>L. reuteri</i> (Prodentis)	Pastilles	1 fois /jour pendant 30 jours	Habitudes d'hygiène diététique et orale inchangée.	Clinique 1 mois	Amélioration significative (p<0.05) de PPD, BOP, PI dans le groupe de probiotiques .
Iniesta <i>et al</i> , J Clin Periodontol	2012	Essai clinique randomisé	40	-Probiotiques -Placebo	Gingivite	<i>L. reuteri</i>	Pastilles	1 fois / jour	Polissage + nouvelle brosse à dent. Ne pas changer les habitudes d'hygiène.	Clinique et microbiologique 8 semaines	Pas de différences cliniques entre les deux groupes. Réduction PI dans la salive et Pg sous-gingival à 4 mois dans le groupe probiotiques
Harini & Anegundi J Indian Soc Pedod Prev Dent	2010	Essai clinique randomisé	45	-Probiotiques -Chlorhexi- dine. -Placebo	Accumula- tion de plaque chez les enfants (6-8 années)	Non-indiqué	Bain de bouche	2 fois / jour, 30 min avant du brossage avec 15 ml pendant 60 seconds	Mesures d'hygiène bucco- dentaire habituelles, inchangées.	Clinique 14 jours	Moins PI pour Chlorhexidine et pour probiotiques par rapport au placebo. Probiotiques meilleur GI que Chlorhexidine
Vivekananda <i>et al</i> , J Oral Microbiol	2010	Essai clinique randomisé	30	Moitié de la bouche: -Probiotiques -Probiotiques + DSR -Placebo -Placebo + DSR	Parodontite chronique	<i>L.reuteri</i> Prodentis (2 souches)	Pastilles	1 x 10(8) CFU / souche pendant 21 jours	DSR+ éducation à l'hygiène orale (2 quadrants)	Clinique et microbiologique 42 jours	PI, GI dans le groupe DSR +probiotiques > probiotiques > DSR+ placebo > placebo PPD et CAL : le groupe DSR+ probiotiques a montré les meilleurs résultats.
Staab <i>et al</i> , J Clin Periodontol	2009	Essai clinique randomisé	50	-Probiotiques -Placebo	Gingivite Expérimen- tale	<i>L. casei</i>	Lait	1 fois / jour	Aucune instruction d'hygiène	Clinique et médiateurs inflammation (GCF)	Pas de différences pour PI entre les deux groupes.
Mayanagi <i>et al</i> , J Clin Periodontol	2009	Essai clinique randomisé	66	-Probiotiques -Placebo	Sans parodontite sévère	<i>L. salivarius</i> WB21	Pastilles	2.01 x 10(9) CFU / jour	Aucune instruction d'hygiène	Clinique et microbiologique J0, 4 et 8 semaines	Aa, Pg, Tf, Td, Pi ont diminué significativement dans la plaque sous-gingivale à 4 semaines (OR = 3.13) dans le groupe test.

Twetman <i>et al</i> , Acta Odontol Scand	2009	Essai clinique randomisé	42	-Probiotiques -Placebo	Gingivite modérée	<i>L. reuteri</i> (2 souches)	Chewing gum	1 x 10(8) CFU / gum 2 minutes pendant 2 semaines 2 gum / jour	Instructions d'hygiène bucco dentaire avec dentifrice fluoré	Clinique et médiateurs inflammation 1, 2 et 4 semaines	Réduction statistique pour les groupes avec probiotiques pour BOP. Réduction de TNF-alpha et IL8 (p<0.05) pour le groupe test à 1 et 2 semaines.
Shimauchi <i>et al</i> , J Clin Periodontol	2008	Essai clinique randomisé	66	-Probiotiques -Placebo	Pas de parodontite sévère	<i>L. salivarius</i> WB21	Pastilles	6.7 x 10(8) CFU / 3 fois / jour pendant 8 semaines	Aucune instruction d'hygiène	Clinique J0, 4 et 8 semaines	Le groupe probiotiques montre une amélioration du PI et PD .
Krasse <i>et al</i> , Swed Dent J	2006	Essai clinique randomisé	59	- LR-1 - LR-2 - Placebo	Gingivite modérée – sévère	<i>L.reuteri</i> (LR-1 ou LR-2)	Gomme à mâcher	2 x 10(8) CFU / jour	Education à l'hygiène orale,	Clinique à 2 semaines	GI : LR-2 montre une amélioration dans le groupe probiotiques p<0.00001) mais pas LR-1. PI : Réduction significative à j14 pour LR-1 (p<0.05) et LR-2 (p<0.01)

Table 3 : Caractéristiques des études incluses dans la revue systématique.

2. Résultats de la revue systématique

a. Traitement de la gingivite

Six études ont étudié l'impact de l'utilisation de probiotiques sur la gingivite (Nadkerny *et al*, 2015 ; Hallström *et al*, 2013 ; Iniesta *et al*, 2012 ; Staab *et al*, 2009 ; Twetman *et al*, 2009 ; Krasse *et al*, 2006).

Plusieurs souches de probiotiques ont été administrées durant ces différentes études. Le *L.reuteri* (Hallström *et al*, 2013 ; Iniesta *et al*, 2012 ; Twetman *et al*, 2009 ; Krasse *et al*, 2006), un ensemble de *Lactobacillus (acidophilus, rhamnosus, sporogenes)* combiné avec le *Bifidobacterim longum*, et le *Saccharomyces boulardii* (Nadkerny *et al*, 2015) ainsi que le *L. casei* (Staab *et al*, 2009).

Les probiotiques ont été administrés sous forme de bain de bouche (Nadkerny *et al*, 2015), pastilles (Iniesta *et al*, 2012 ; Hallström *et al*, 2013), gomme à mâcher (Twetman *et al*, 2009 ; Krasse *et al*, 2006) ou sous forme de lait (Staab *et al*, 2009). Deux études (Iniesta *et al*, 2012 ; Hallström *et al*, 2013) ont inclus un nettoyage par un professionnel au préalable, d'autres ont uniquement reçu des instructions à l'hygiène orale (Krasse *et al*, 2006 ; Twetman *et al*, 2009 ; Nadkerny *et al*, 2015). En revanche, dans l'étude de Staab *et al*, 2009, aucune instruction n'était à suivre. Les données cliniques ont été relevées, sur une durée allant de deux semaines (Krasse *et al*, 2006) à plus de quatre semaines (Nadkerny *et al*, 2015 ; Twetman *et al*, 2009 ; Iniesta *et al*, 2012). Certaines études (Twetman *et al*, 2009 ; Iniesta *et al*, 2012 ; Hallström *et al*, 2013 ; Staab *et al*, 2009) ont également pu relever des données microbiologiques. Les résultats de certaines études ne mettent pas en évidence d'amélioration de l'indice de plaque et d'inflammation en faveur du groupe ayant reçu les probiotiques (Nadkerny *et al*, 2015, Hallström *et al*, 2013, Iniesta *et al*, 2012 ; Staab *et al*, 2009). En revanche, d'autres études (Twetman *et al*, 2009, Krasse *et al*, 2006) ont constaté une amélioration de l'indice de saignement en faveur du groupe ayant eu les probiotiques. On relève donc ici des résultats contradictoires quant aux études menées. En ce qui concerne celles ayant pu mettre en évidence une amélioration de la profondeur de poche et de saignement, il s'agissait dans les deux études de gingivite : modérée dans l'étude Twetman *et al*, 2009 et de modérée à

sévère dans l'étude de Krasse *et al*, 2006. La bactérie utilisée comme probiotique dans les deux études était le *L. reuteri* sous formes de deux souches (*ATCC 55730* et *ATCC PTA 5289* pour Twetman *et al*, 2009 et *LR-1* ou *LR-2* dans l'étude de Krasse *et al*, 2006). Krasse *et al*, ont mis en évidence une efficacité pour réduire à la fois la gingivite et la plaque chez les patients présentant une gingivite modérée à sévère, tandis que Twetman *et al*, ont mis en évidence une réduction statistiquement significative du saignement dans le cas d'une gingivite modérée. Cependant, face aux résultats, on ne peut pas affirmer que les probiotiques ont un effet sur la gingivite.

b. Traitement de la parodontite chronique

Pour ce qui est de la parodontite chronique, onze études ont été décrites (Penala *et al*, 2016 ; Morales *et al*, 2016 ; Laleman *et al*, 2015 ; Ince *et al*, 2015 ; Tekce *et al*, 2015 ; Szkaradkiewicz *et al*, 2014 ; Teughels *et al*, 2013 ; Mayanagi *et al*, 2009 ; Vicario *et al*, 2013 ; Vivekanda *et al*, 2010 ; et Shimauchi *et al*, 2008)

La souche de probiotiques la plus utilisée reste le *L. reuteri* (Vivekanda *et al*, 2010 ; Vicario *et al*, 2013 ; Teughels *et al*, 2013 ; Szkaradkiewicz *et al*, 2014 ; Tekce *et al*, 2015 ; Ince *et al*, 2015 ;). Cependant, on retrouve d'autres probiotiques tels que le *L. salivarius* (Shimauchi *et al*, 2008 ; Mayanagi *et al*, 2009) ou le *L.rhamnosus* (Morales *et al*, 2016). D'autres auteurs ont associé plusieurs souches bactériennes: une association de *L. reuteri* et *L. salivarius* dans l'étude de Penala *et al*, 2016, ou l'association de streptocoques (*S. oralis*, *S. uberis* et *S. rattus*) dans l'étude de Lalemen *et al*, 2015.

Tous ont été administrés sous formes de pastilles, sauf dans l'étude de Penala *et al* où les probiotiques étaient sous forme de bain de bouche. Au préalable, pour la plupart des études, un DSR a été réalisé, suivi parfois d'instruction à l'hygiène bucco-dentaire. Dans certains cas, le DSR était réalisé en une seule séance, parfois en deux. De plus, certains réalisaient un nettoyage complet de la cavité buccale sur vingt-quatre heures (full-mouth desinfection) (Teughels *et al*, 2013) tandis que d'autres ont réalisé le traitement par quadrants (Vivekanda *et al*, 2010). En revanche, dans certaines études, aucun traitement au préalable n'a été effectué ni

d'instructions d'hygiène données aux participants (Shimauchi *et al*, 2008 ; Mayanagi *et al*, 2009 ; Vicario *et al*, 2013)

Les sévérités des parodontites n'ont pas toujours été décrites, en revanche, deux études ont exclu les sujets atteints d'une parodontite sévère (Shimauchi *et al*, 2008 ; Mayanagi *et al*, 2009).

Des données cliniques telles que les profondeurs de poches, l'indice de plaque, le saignement au sondage, le gain d'attache ainsi que les données microbiologiques ont été relevées à intervalle de temps variable selon les études. Certaines ont étudié l'effet des probiotiques à court terme (Teughels *et al*, 2013 ; Vivekanda *et al*, 2010), tandis que d'autre à plus long terme allant jusqu'à une année (Ince *et al*, 2015 ; Tekce *et al*, 2015 ; Morales *et al*, 2016).

Les résultats montrent une tendance à l'amélioration à court terme, concernant les profondeurs de poches ou le saignement. Cependant, cette amélioration varie selon les souches utilisées et la profondeur de poche. A long terme également, les résultats ne tendent pas vers une amélioration, que ce soit les profondeurs de poches ou le gain d'attache ; seul le saignement au sondage est amélioré dans le groupe ayant reçu les probiotiques.

c. Traitement de la parodontite agressive

Une seule étude a été relevée traitant l'effet des probiotiques sur la parodontite agressive. Il s'agit de l'étude de Shah *et al*, paru dans le journal Acta Odontologica Scandinava en 2013. Cette étude avait pour but d'évaluer l'efficacité du probiotique *L. brevis* CD2 (sous le nom commerciale de *Inersan*®) sur l'état clinique, les *Lactobacilli* et les *A. actinomycetemcomitans* par rapport à un antibiotique utilisé en parodontologie : la doxycycline. C'est une étude randomisée en double aveugle.

Pour cela, trois groupes ont été formés : l'un ayant recours uniquement au probiotiques, le deuxième en combinant les probiotiques avec la doxycycline et enfin le troisième groupe traité par l'antibiotique seul.

Les sujets présentaient des sites avec une profondeur de sondage et une perte de d'attache ≥ 5 mm, ainsi qu'une perte osseuse visible radiographiquement.

Tous les patients ont été invités à suivre le traitement pendant quatorze jours selon leur groupe :

- Ceux du groupe A ont consommé des pastilles probiotiques, *Inersan*® deux fois (1-0-1) par jour pendant quatorze jours. On leur a ordonné de placer les pastilles dans la cavité buccale pendant quelques minutes, afin de les dissoudre.
- Ceux du groupe B ont consommé des pastilles probiotiques, *Inersan*® deux fois (1-0-1) et un comprimé de doxycycline une fois (0-1-0) par jour pendant quatorze jours. Ils ont été chargés de placer les pastilles dans la cavité buccale pendant quelques minutes, leur permettant de se dissoudre et de consommer un comprimé de doxycycline.
- Ceux du groupe C ont consommé un comprimé de doxycycline une fois (0-1-0) par jour pendant quatorze jours.

Les paramètres cliniques et microbiologiques ont été enregistrés le jour 0, à deux semaines puis à deux mois. L'indice de la plaque (PI), l'indice gingival (Gi), la profondeur de poche (PPD) et le niveau d'attachement clinique (CAL) représentent les paramètres enregistrés lors de cette étude. Un DSR a été réalisé au préalable, au jour 0. Les patients ont ensuite reçu des instructions d'hygiène bucco-dentaire à pratiquer régulièrement tout en conservant leurs habitudes alimentaires. Deux semaines après le détartrage et surfaçage radiculaire, une première évaluation a été effectuée. La deuxième évaluation a eu lieu deux mois après.

Les résultats indiquent qu'il y a eu une réduction statistiquement significative de PI et Gi, mais également de PPD et CAL dans les trois groupes à deux mois par rapport au jour 0 ($p < 0,05$). Cependant, cela ne permet pas d'affirmer que l'utilisation des probiotiques apportait une meilleure amélioration des paramètres cliniques que l'utilisation d'antibiotiques.

META-ANALYSE

Au vu du nombre d'études qui reste aujourd'hui encore limité concernant la parodontite agressive, et en l'absence de consensus sur les procédures utilisées dans les différentes études traitant de la gingivite, une méta-analyse n'a pas pu être réalisée pour ces pathologies.

La méta-analyse a été conduite sur l'effet clinique de l'application des probiotiques comme traitement adjuvant au DSR dans la phase initiale de traitement de la parodontite chronique. Les paramètres cliniques analysés ont été : la réduction de la profondeur des poches (mm), l'amélioration du niveau d'attache (mm) ainsi que la réduction du saignement au sondage (%). Différentes sous-analyses ont été réalisées en fonction des différentes souches de bactéries utilisées comme probiotiques. Les analyses ont été classifiées en fonction de la durée du suivi : à court terme (jusqu'à trois mois) et long terme (suivi à un an).

Les tables 4 et 5 montrent les données incluses dans la réalisation des méta-analyses ainsi que les sous-classifications en fonction de la bactérie utilisée et la durée du suivi.

Court terme		Penala et al (T: 16 /C: 16)	Morales et al (T: 14 / C: 14)	Laleman, 2015 (T: 24 /C: 24)	Tekce, 2015 (T: 20 / C: 20)	Teughels (T: 15 /C: 15)	Vivekananda (T: 15 / C: 15)	Vicario et al (T: 10 /C: 10)
		3 m	3 m	3 m	3 m	3 m	1,5 m	1 m
Souche		<i>L. reuteri</i> + <i>L. salivarius</i>	<i>L. rhamnosus</i>	<i>S. oralis</i> + <i>S. uberis</i> + <i>S. rattus</i>	<i>L. reuteri</i>	<i>L. reuteri</i>	<i>L. reuteri</i>	<i>L. reuteri</i>
BOP	Contrôle	-	- 10.3 ± 14.6	-0.57±0.09	-66.8 ± 1.28	-50.95 ± 3.47	-32.5 ± 10.0	- 26 ± 7.03
	Test	-	- 12.9 ± 15.9	-0.60±0.12	-72.25 ± 1.95	-55.19 ± 4.17	-70.4 ± 10.7	7 ± 9.22
PPD globale	Contrôle	- 0.69 ± 0.38	- 0.4 ± 0.4	-1.34±0.33	-0.85 ± 0.32	- 1.39 ± 0.15	- 0.49 ± 0.39	-
	Test	- 0.76 ± 0.43	- 0.5 ± 0.2	-1.35±0.30	-1.44 ± 0.33	- 1.41 ± 0.25	- 1.31 ± 0.49	-
PPD modérée	Contrôle	- 1.36 ± 0.65	-	-1.54±0.35	-0.55 ± 0.28	- 1.72 ± 0.17	-	-
	Test	- 1.89 ± 0.25	-	-1.62±0.35	-0.8 ± 0.24	- 1.84 ± 0.22	-	-
PPD profonde	Contrôle	- 2.12 ± 0.70	-	-2.41±0.69	-1.88 ± 0.59	- 2.25 ± 0.27	-	-
	Test	- 2.56 ± 0.98	-	-2.37±0.83	-2.63 ± 0.35	- 2.88 ± 0.35	-	-
CAL globale	Contrôle	- 0.40 ± 0.19	- 0.7 ± 1.3	-0.70±0.30	-0.79 ± 0.32	- 0.76 ± 0.36	- 0.29 ± 0.51	-
	Test	- 0.42 ± 0.18	- 0.05 ± 0.1	-0.76±0.20	-1.18 ± 0.36	- 0.99 ± 0.22	- 1.09 ± 0.62	-

Table 4 : Données incluses dans la méta-analyse à court terme.

Long terme		Morales et al (T: 14 / C: 14)	Tekce et al, 2015 (T: 20 / C: 20)
		1 an	1 an
Souche		<i>L. rhamnosus</i>	<i>L. reuteri</i>
BOP	Contrôle	- 8.3 ± 18.4	69,6 ± 1,42
	Test	-11.7 ± 20.3	77,85 ± 1,93
PPD globale	Contrôle	- 0.4 ± 0.4	-0.57 ± 0.24
	Test	- 0.6 ± 0.3	-1.74 ± 0.62
PPD modérée	Contrôle	- 1.4 ± 0.4	-0.49±0.22
	Test	- 1.5 ± 0.4	-0.87±0.30
PPD profonde	Contrôle	- 1.0 ± 1.7	-1.64±0.86
	Test	- 1.0 ± 1.7	-2.85±0.47
CAL globale	Contrôle	- 0.09 ± 0.8	-0.53 ± 0.24
	Test	- 0.07 ± 0.5	-1.39 ± 0.26

Table 5 : Données incluses dans la méta-analyse à long terme.

I. Effet des probiotiques à court terme.

1. Réduction de la profondeur des poches

Six études ont été comparées pour évaluer la profondeur des poches parodontales moyennes dans les traitements de la parodontite chronique (Figure 15). Les résultats ont montré une réduction statistiquement significative en faveur du groupe ayant eu un DSR associé à la prise de probiotiques [- 0,26 mm, 95 % CI (- 0,50, - 0,01), $p=0,04$]. Cependant, dans les sous-analyses réalisées en fonction de la souche bactérienne, aucun résultat n'a atteint le niveau de significativité statistique et seulement *L. reuteri* a montré une tendance favorable au traitement avec l'utilisation de probiotiques ($p=0,06$).

Cette analyse compare les deux groupes sur le plan de la réduction de profondeur des poches en moyenne. Cette réduction peut ainsi sous-estimer l'impact du traitement sur certains types de poches spécifiques (Martin-Cabezas *et al*, 2016). Ainsi, une sous-analyse a été menée indépendamment sur les effets des probiotiques au niveau des poches modérées et des poches profondes.

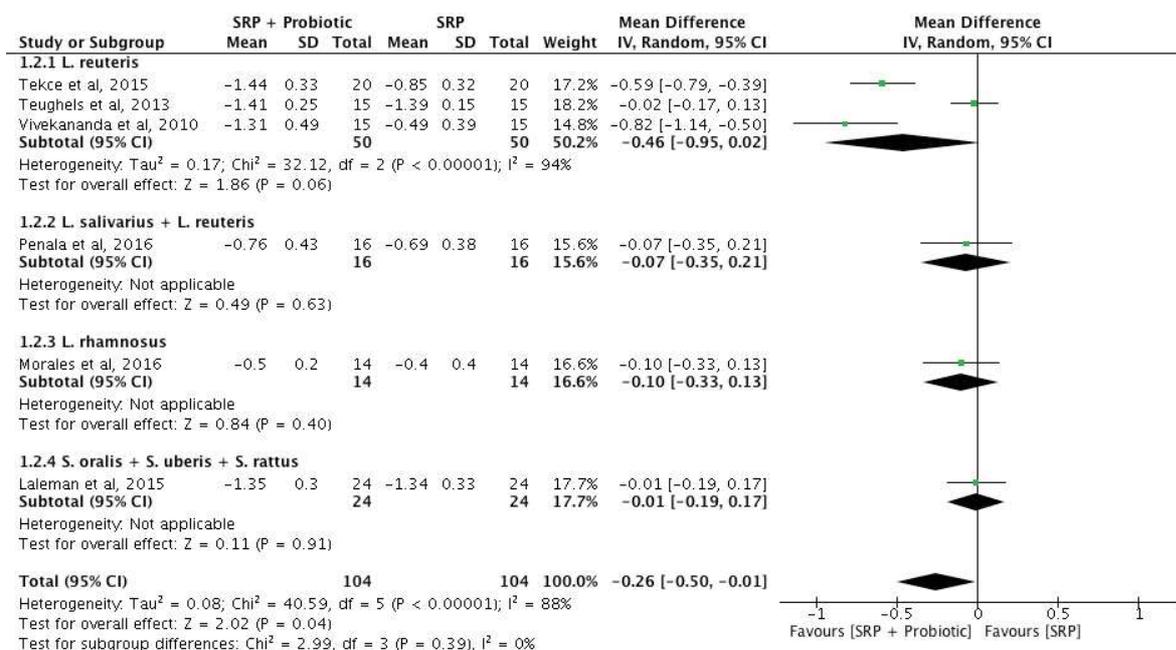


Figure 15: Effet sur la profondeur des poches à court terme.

2. Résultat de méta-analyse des poches parodontales modérées.

En ce qui concerne l'analyse des poches parodontales modérées, quatre études (Tekce *et al*, 2015, Teughels *et al*, 2013 ; Penala S *et al*, 2016 et Laleman *et al*, 2015) ont été comparées (Figure 16). Les résultats ont montré une réduction de la profondeur des poches statistiquement significative en faveur du groupe ayant eu un DSR associé à la prise de probiotiques [- 0,20 mm, 95 % CI (- 0,34 , - 0,06), p=0 ,005]. Dans ce cas, une forte variabilité des résultats a été mise en évidence en fonction de la souche bactérienne utilisée : l'association de souches de *S.oralis*, *S.uberis* et *S.rattus* (Laleman *et al*, 2015) n'a pas montré de différence statistiquement significative ; cependant l'utilisation de *L.reuteri* (Tekce *et al* .2015 ; Teughels *et al*, 2013) a montré une réduction significative en faveur du groupe ayant reçu l'administration des probiotiques en plus du DSR habituel [- 0,18 mm, 95 % CI (- 0,31 , - 0,05) p = 0,006]. De même, l'association de *L. reuteri* + *L. salivarius* (Penala S *et al*, 2016), a montré une amélioration de [- 0,53 mm, 95 % CI (-0,87 , - 0,19) p = 0.002].

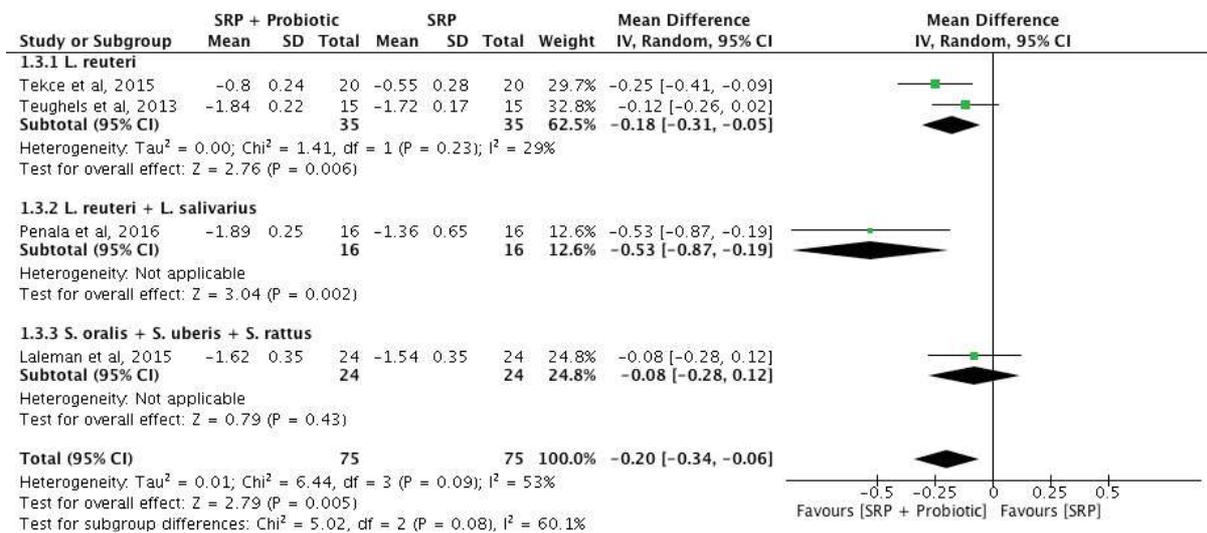


Figure 16: Effet sur la profondeur de poche à court terme (poches modérées).

3. Résultat de la méta-analyse des poches parodontales profondes.

Pour ce qui est des poches parodontales profondes, quatre études (Tekce *et al*, 2015, Teughels *et al*, 2013 ; Penala S *et al*, 2016 et Laleman *et al*, 2015) ont été comparées (Figure 17). Les résultats ont montré une réduction de la profondeur des poches statistiquement significative en faveur du groupe ayant eu un DSR associé à la prise de probiotiques [- 0,48 mm, 95 % CI (- 0,80, - 0,17), $p=0,003$].

La sous-analyse en fonction des espèces bactériennes utilisées a montré que l'utilisation de la souche *L. reuteri* en plus du DSR (Tekce *et al* .2015 ; Teughels *et al*, 2013) permet une amélioration statistiquement significative plus importante que le DSR seul [- 0,67 mm, 95 % CI (-0,85 , - 0,49), $p < 0.00001$]. Cependant, les autres combinaisons de probiotiques (*L. reuteri* + *L. salivarius* ou *S. oralis* + *S. uberis* + *S. rattus*) n'ont pas montré de résultat statistiquement significatif ($p= 0.14$ et $p= 0.86$, respectivement).

Les résultats obtenus en ce qui concerne la réduction des poches parodontales profondes ont montré une réduction de profondeur de poches plus importante que celle obtenue dans le cas des poches parodontales globales et moyennes.

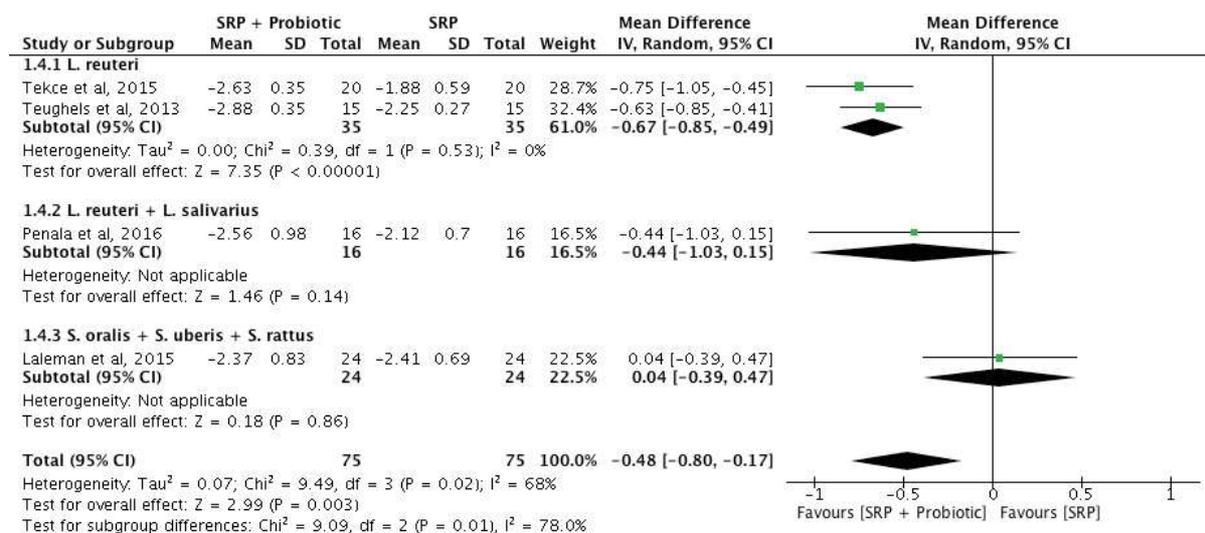


Figure 17 : Effet sur la profondeur de poche à court terme (poches profondes).

4. Gain d'attache.

Concernant le gain d'attache, six études (Tekce *et al*, 2015 ; Teughels *et al*, 2013 ; Vivekanda *et al*, 2010 ; Penala *et al*, 2016, Morales *et al*, 2016 et Laleman *et al*, 2015) ont été comparées. Les résultats n'ont pas montré d'amélioration statistiquement significative en faveur du groupe ayant eu un DSR associé à la prise de probiotiques [-0,19 mm, 95 % CI (- 0,40, 0,01), $p=0,07$]. Seulement les études utilisant *L. reuteri* comme souche bactérienne ont montré une amélioration statistiquement significative [-0,42 mm, 95 % CI (- 0,68, -0,16), $p=0,002$] (Figure 18)

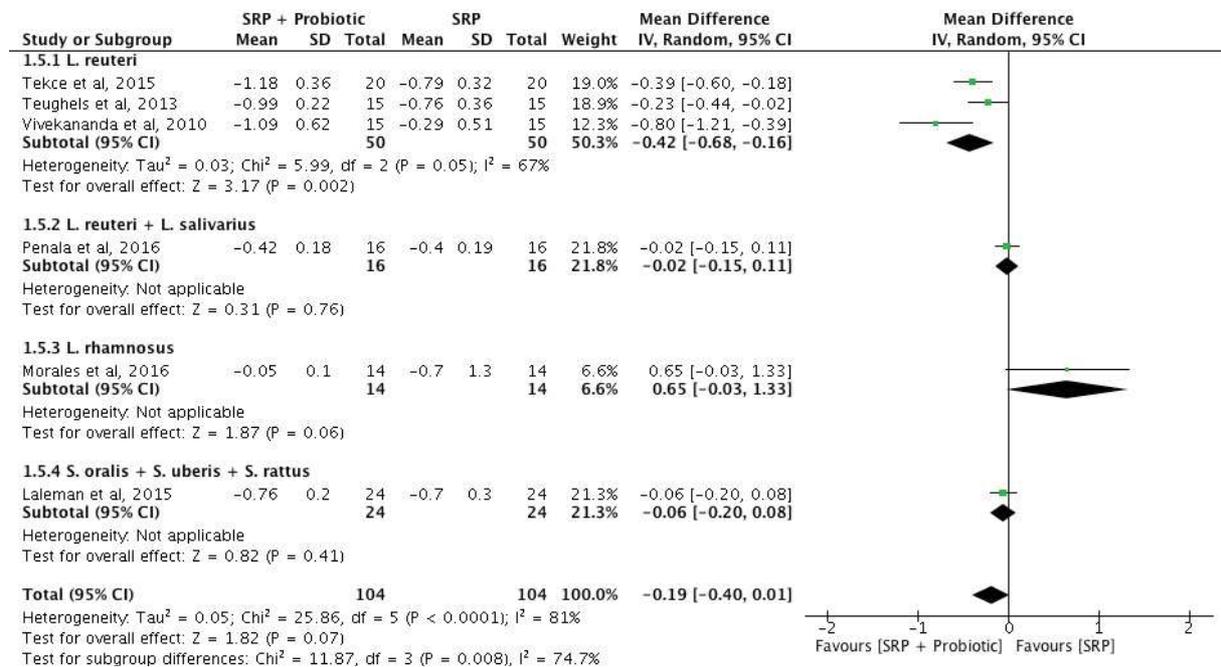


Figure 18 : Effet sur le gain d'attache à court terme.

5. Saignement au sondage

Six études (Tekce *et al*, 2015 ; Teughels *et al*, 2013 ; Vicario *et al*, 2010 ; Vivekananda *et al*, 2010 ; Morales *et al*, 2016 ; Laleman *et al*, 2015) ont été comparées afin d'évaluer l'effet des probiotiques sur la réduction du saignement au sondage à court terme (Figure 19). Le résultat montre une réduction de saignement au sondage plus importante en faveur du groupe ayant reçu le traitement probiotique associé au DSR [-12,55, 95 % CI (- 17, 71,- 7,39), $p < 0,00001$].

En revanche, seule l'utilisation de la souche *L. reuteri* montre ce résultat positif [-19,31, 95 % CI (- 29,85, - 8,76), $p = 0,00003$]. L'utilisation d'autres souches telles que *L.rhamnosus* (Morales *et al*, 2016) ou l'association de *S.oralis*, *S.uberis* et *S.rattus* (Laleman *et al*, 2015) n'ont démontré aucune amélioration significative ($p = 0,65$ et $p = 0,33$ respectivement).

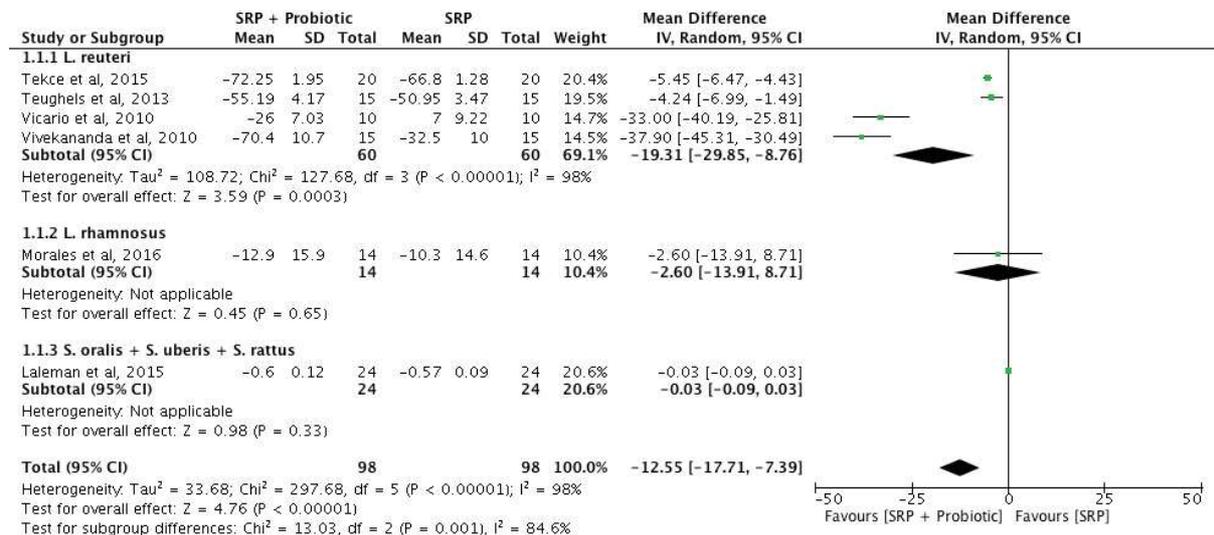


Figure 19 : Effet sur le saignement au sondage à court terme.

II. Effet des probiotiques à long terme.

Seulement deux études ont été analysées quant à l'effet des probiotiques à long terme ; Morales *et al*, 2016 ont utilisé *L. rhamnosus* tandis que Tekce *et al*, 2015 ont utilisé *L. reuteri*. Au vu du nombre réduit d'études disponibles, la sous-analyse par souche n'a pas pu être réalisée.

1. Réduction de profondeur de poches parodontales en moyenne.

Le résultat indique qu'il n'y a pas eu de réduction statistiquement significative sur la profondeur de poche [- 0,68 mm, 95 % CI (-1,63, 0,27), $p=0,16$]. De plus, les études montrent une grande variabilité des résultats (- 0.20 mm dans l'étude de Morales *et al*, 2016 ; et -1.17 mm dans l'étude de Tekce *et al*, 2015) (Figure 20).

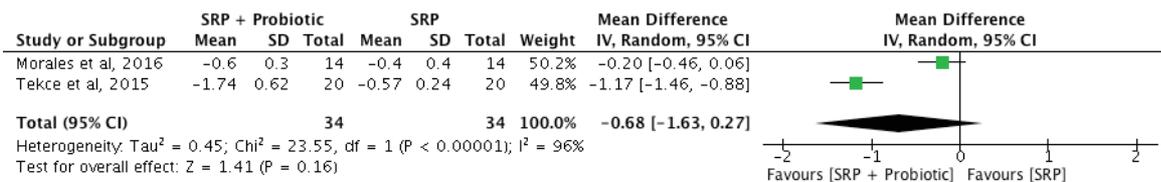


Figure 20 : Effet sur la réduction de la profondeur des poches à long terme (en moyenne)

2. Résultat de la méta-analyse des poches parodontales modérées.

La sous-analyse des poches parodontales modérées montre une réduction statistiquement significative [- 0,27 mm, 95 % CI (- 0,54, 0,00), $p=0,05$] (Figure 21).

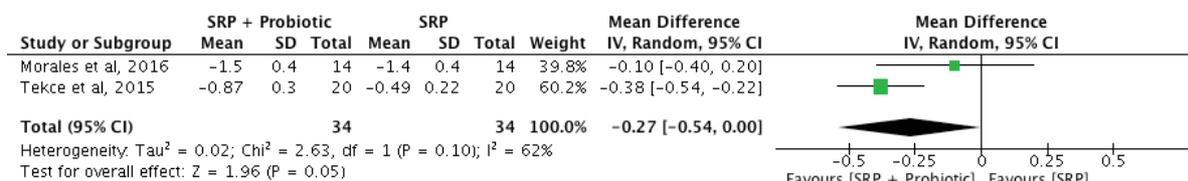


Figure 21: Effet sur la réduction de la profondeur de poche à long terme (poches modérées)

3. Résultat de la méta-analyse des poches parodontales profondes.

En ce qui concerne le résultat de la méta-analyse des poches parodontales profondes, le résultat ne montre pas d'amélioration statistiquement significative en faveur du groupe ayant reçu les probiotiques en plus du DSR [- 0,76 mm, 95 % CI (-1,90 , 0,39), $p=0,20$](Figure 22).

Tant pour les poches modérées que pour les poches sévères, l'étude utilisant *L. reuteri* (Tekce *et al*, 2015) a montré de meilleurs résultats (- 0.38 mm et -1.21 mm respectivement) que l'étude de Morales *et al*, 2016 utilisant *L. rhamnosus* (- 0.10 mm et 0.00 mm, respectivement).

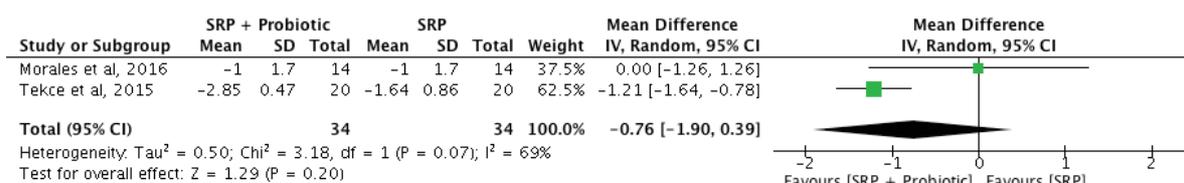


Figure 22 : Effet sur la réduction de la profondeur des poches à long terme (poches profondes)

4. Résultat de la méta-analyse du gain d'attache.

Les résultats ne montrent pas d'amélioration statistiquement significative en faveur du groupe ayant reçu l'administration de probiotiques [- 0,45 mm ; 95 % CI (- 1,31, 0,41), $p=0,30$]. Cependant, Tekce *et al*, 2015 ont montré une amélioration du gain d'attache beaucoup plus importante (- 0,86 mm) que dans l'étude de Morales *et al*, 2016 (0,02 mm) (Figure 23).

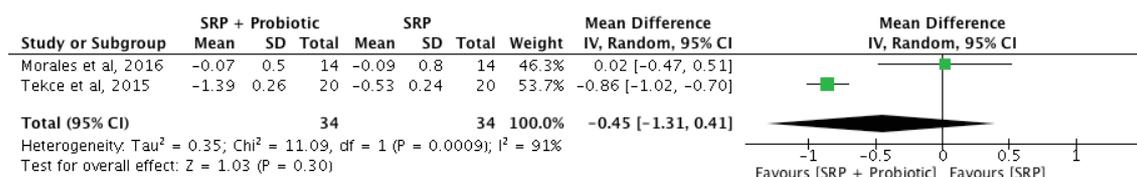


Figure 23 : Effet sur le gain d'attache à long terme.

5. Résultat de la méta-analyse concernant le saignement au sondage.

Le résultat concernant le saignement au sondage à long terme indique une amélioration statistiquement significative en faveur du groupe ayant eu l'administration de probiotiques associé au DSR avec un résultat de [- 8,22 % ; 95 %CI (- 9,27, - 7,18) et $p < 0,00001$] (Figure 24).

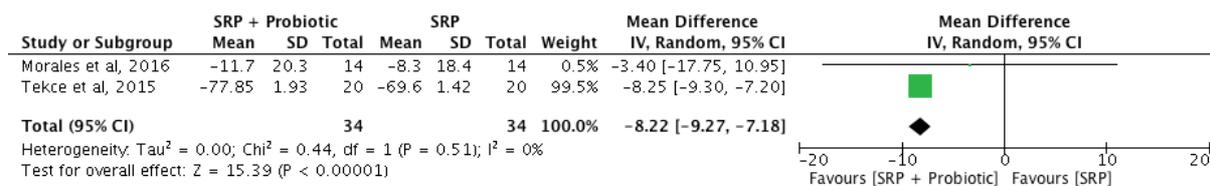


Figure 24 : Effet sur le saignement au sondage à long terme.

DISCUSSION

I. Comparaison des résultats avec les revues ou méta-analyse précédente.

Une méta-analyse récente (Martin-Cabezas *et al*, 2016) a étudié l'effet des probiotiques sur le traitement de la parodontite chronique en tant qu'adjuvant du DSR. Cette étude a limité l'inclusion aux essais cliniques randomisés et toutes les études incluses ont utilisé *L. reuteri Prodentis*.

Les résultats obtenus dans ce travail de thèse sont en adéquation avec l'étude précédente quand on tient en compte uniquement de la souche *L. reuteri*. Au niveau du saignement au sondage, cette thèse a inclus l'étude de Vicario *et al*, 2010 mais les résultats de cette méta-analyse [-12,55 (-17,71; - 7,39) $p < 0,001$] restent comparables avec ceux de Martin-Cabezas *et al*, 2016 [-14,66 (-24,49;-4,83) $p = 0,003$]. Les résultats obtenus dans les deux méta-analyses à court terme ont été reportés sur la table 6.

	Martin-Cabezas <i>et al</i> , 2016	Résultats de la thèse
PPD globale	-0,46 (-0,95, 0,02) $p = 0,06$	-0,26 (-0,50, -0,01) $p = 0,04$
PPD modérées	-0,18 (-0, 28,-0,07) $p = 0,001$	-0,20 (-0,34, -0,06) $p = 0,005$
PPD profondes	-0,67 (-0,85, - 0,49) $p < 0,00001$	-0,48 (-0,80, -0,17) $p = 0,003$
CAL	-0,42 (-0, 68,-0,16) $p = 0,002$	-0,19 (- 0,40, 0,01) $p = 0,07$
BOP	-14,66 (-24,49, -4,83) $p = 0,003$	-12,55 (-17,71, - 7,39) $p < 0,001$

Table 6 : Tableau comparatif des résultats obtenus lors de la méta-analyse de l'article de Martin-Cabezas *et al*, 2016 avec les résultats obtenus dans cette thèse.

La principale limitation dans la méta-analyse de Martin-Cabezas *et al*, 2016 était le nombre réduit d'études. Seule trois études (Tekce *et al*, 2015 ; Teughels *et al*, 2013 ; Vivekanda *et al*, 2010) ont été comparées concernant la réduction de la profondeur des poches tandis que six ont été incluses dans cette méta-analyse ; ainsi, d'autres études ont pu être incluses, mais n'ont pas utilisé la même souche bactérienne.

Les résultats ont pu être analysés globalement et individuellement en fonction de la souche bactérienne. Les études employant *L. reuteri* ont montré des résultats supérieurs aux autres souches bactériennes en termes de réduction des poches, d'amélioration du niveau d'attache et de réduction du saignement au sondage. Ce fait peut être expliqué par les différents mécanismes d'actions bactériens. Les effets cliniques et microbiologiques sont spécifiques à l'espèce ; cette spécificité peut être étendue à la souche ainsi qu'à son mode d'action (Laleman *et al*, 2015).

Actuellement, aucune méta-analyse n'a comparé les résultats à long terme. Cependant, les résultats de cette thèse ne permettent pas de généraliser la conclusion due au nombre limité d'études incluses (deux) et à la variabilité entre elles. En effet, les souches utilisées dans ces deux études diffèrent ; dans l'étude de Morales *et al*, *L. rhamnosus* a été utilisé tandis que dans l'étude de Tekce *et al*, c'est la souche *L. reuteri* qui a été administrée. De plus, le mode d'administration a également différencié entre ces deux études ; sous forme de sachet avec une prise d'une fois par jour pendant trois mois pour l'étude de Morales *et al*, tandis que dans l'étude de Tekce *et al*, le probiotique a été administré sous forme de pastille deux fois par jour pendant trois semaines.

II. Comparaison avec d'autres thérapeutiques adjuvantes.

Dans le traitement de la parodontite chronique, plusieurs thérapies adjuvantes au DSR ont été évaluées. L'ensemble des différentes thérapies ainsi que leurs résultats vont être comparés avec les résultats obtenus lors de notre méta-analyse. Les résultats des probiotiques sont comparés selon les souches utilisées lors des études.

Le principal traitement adjuvant à la thérapeutique non-chirurgicale est l'utilisation d'antibiotiques. Celui-ci a été proposé dans le cas de la parodontite agressive (Shah *et al*, 2013) ainsi que dans la parodontite chronique sévère (Sgolastra *et al*, 2012 a). Une méta-analyse évaluant l'utilisation d'amoxicilline et de métronidazole comme traitement adjuvant chez les patients atteints de parodontite chronique (Sgolastra *et al*, 2012a) a rapporté une réduction de profondeur des poches parodontales de 0,43 mm (0,24, 0,63) $p < 0,0001$. Selon les souches de probiotiques, il y a une divergence ; en effet, seule la souche *L. reuteri* tend à montrer un meilleur résultat comparé à l'utilisation de l'amoxicilline et de métronidazole avec une réduction du PD de 0,46 mm (0,95, -0,02) $p = 0,06$, tandis que les autres souches utilisées comme la combinaison de *L.salivarius* + *L. reuteri* (0,07 mm (0,35, -0,21)) $p = 0,63$; *L.rhamnosus* (0,10 mm (0,33, -0,13) $p = 0,40$) ; et la combinaison de *S.oralis* + *S. uberis* + *S. rattus* (0,01 mm (0,19, -0,17) $p = 0,91$) tendent à des résultats nettement inférieurs.

Le gain d'attache rapporté dans l'étude de Sgolastra *et al*, 2012 (0,21 mm (0,02, 0,40) $p = 0,03$) est supérieur à celui obtenu lors de cette thèse 0,19 mm (0,40, -0,01) $p = 0,07$ (toutes souches confondues). Cependant, le gain d'attache dans cette même étude est nettement inférieur à celui obtenu lors de cette thèse quand la souche utilisée est *L. reuteri* [0,42 mm (0,68, 0,16) $p = 0,002$].

L'utilisation généralisée d'antibiotiques pour la prophylaxie et le traitement des infections bactériennes a conduit à l'émergence d'agents pathogènes oraux résistants (Van Winkelhoff *et al*, 2000). Cette utilisation généralisée se reflète dans le niveau de résistance de la microflore sous-gingivale des patients adultes atteints de parodontites. Dans ce contexte, l'utilisation de probiotiques pourrait réduire

l'utilisation des antibiotiques systémiques et potentiellement l'apparition de résistance bactérienne.

Pour la parodontite agressive, d'après les recommandations actuelles de l'AFSSAPS, les antibiotiques recommandés sont l'amoxicilline (1,5 g par jour en trois prises ou 2 g en deux prises pendant 7 jours) et le métronidazole (1500 mg en deux ou trois prises). Cette combinaison d'antibiotiques (Van Winkelhoff *et al*, 1989) a montré son efficacité dans le traitement des parodontites agressives dans une méta-analyse récente (Sgolastra *et al*, 2012). L'étude de Shah *et al*, 2013, a comparé l'utilisation de probiotiques (*L. brevis* CD2) seuls, en combinaison avec la doxycycline, ou en utilisant uniquement l'antibiotique. Les résultats n'ont pas mis en évidence que l'utilisation des probiotiques apportait un plus grand bénéfice que la doxycycline. Cependant, il n'y a pas d'études permettant de comparer l'utilisation de probiotiques avec l'utilisation de l'amoxicilline et métronidazole. Ainsi, en ce qui concerne la parodontite agressive, il n'a pas été prouvé, à ce jour, que les probiotiques ont un effet comparable aux antibiotiques.

Une méta-analyse récente (Smiley *et al*, 2015) a comparé les différents traitements adjuvants au DSR dans le traitement de la parodontite chronique, et a mis l'accent sur l'utilisation conjointe d'antimicrobiens. Les résultats obtenus en ce qui concerne le gain d'attache pour plusieurs thérapies telles que la dose de doxycycline (0,35 mm [0,15, 0,56]) et l'utilisation de chips de chlorhexidine [0,40 mm (0, 24, 0,56)] sont comparés avec le résultat obtenu lors de notre méta-analyse. Seule la souche *L. reuteri* a montré une meilleure efficacité avec une amélioration du niveau d'attache de 0,42 mm (0,68, 0,16) $p= 0,002$.

L'utilisation du laser en parodontologie, l'erbium yttrium-aluminium-grenat (Er : YAG) est un des lasers les plus prometteurs. Son efficacité dans l'élimination de la plaque radiculaire a été prouvée *in vitro*, cependant son efficacité clinique restait controversée. Une méta-analyse effectuée par Sgolastra *et al*, en 2012, avait pour but d'évaluer l'efficacité du laser Er: YAG par rapport au DSR dans le traitement de la parodontite chronique. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans les paramètres cliniques étudiés parmi les essais contrôlés. Le résultat a montré une réduction des poches à six mois de - 0,03 mm (-0,45, 0,38) et

un gain d'attache CAL à six mois de 0,01 mm (- 0,72, 0,73). De même, pour le laser à diode thermique, les résultats ne se montrent pas plus convaincants avec une réduction de poches de - 0,11 mm (- 0,65 ; 0,43) et un gain d'attache CAL de 0,04 mm (- 0,26, 0,34) (Slot *et al*, 2014).

La thérapie photodynamique antimicrobienne (aPDT) comme thérapie adjuvante au DSR chez les personnes atteintes de parodontite chronique a montré à trois mois, une réduction significative de profondeur de poches 0,19 mm (0,07 ; 0,31) $p = 0,002$ et un gain d'attache (CAL) de 0,37 mm (0,26 ; 0,47) $p < 0,0001$ en faveur du groupe ayant eu le DSR associé au traitement aPDT (Sgolastra *et al*, 2013)

L'utilisation de probiotiques tend à montrer une meilleur efficacité pour l'utilisation de *L.reuteri* avec une réduction de poches de 0,46mm (0,95, -0,02), $p=0,06$ et un gain d'attache de 0,42mm (0,68, 0,16) $p= 0,002$ (Martin-Cabezas *et al*, 2016) que l'utilisation de laser ou de la photodynamie. La Table 7 compare les résultats obtenus dans différentes thérapies adjuvantes du traitement parodontal (à court terme).

Thérapie	Réduction des poches	Amélioration du niveau d'attache	Etude
Amoxicilline + Métronidazole	0,43(0,24, 0,63) p<0,0001	0,21(0,02, 0,40) p=0,03	Sgolastra <i>et al</i> , 2012 a
Thérapie photodynamique	0,19(0,07, 0,31) p=0,002	0,37(0,26, 0,47) p<0,0001	Sgolastra <i>et al</i> , 2013
Er: YAG laser	0,03 (-0,45, 0,38) p=0,88	0,01 (-0,72, 0,73) p=0,99	Sgolastra <i>et al</i> , 2012 b
Probiotiques	0,46 (0,95, - 0,02) p= 0,06	0,42 (0, 68, 0,16) p= 0,002	Martin-Cabezas <i>et al</i> , 2016
Toutes souches confondues	0,26 (0,50, 0,01), p=0 ,04	0,19 (0, 40, -0,01) p=0 ,07	Thèse
<i>L. reuteri</i>	0,46 (0,95, -0,02) p=0,06	0,42 (0, 68, 0,16) p= 0,002	
<i>L. reuteri</i> + <i>L. salivarius</i>	0,07(0,35, -0,21) p=0,63	0,02 (0,15, -0,11) p= 0,76	
<i>L. rhamnosus</i>	0,10(0,33, -0,13) p=0,40	-0,65 (0,03, -1,33) p= 0,06	
<i>S. oralis</i> + <i>S. uberis</i> + <i>S. rattus</i>	0,01(0,19, -0,17) p=0,91	0,06 (0,20, - 0,08) p= 0,41	

Table 7 : Tableau comparatif des résultats obtenus dans différentes thérapies adjuvantes du traitement parodontale (à court terme).

CONCLUSION

Les instructions à l'hygiène bucco-dentaire ainsi que le détartrage et surfaçage radiculaire représente le gold standard de la prise en charge de la maladie parodontale. Cependant, dans certains cas, cette approche ne permet pas d'obtenir une réduction suffisante des poches parodontales et entraîne la nécessité d'une thérapie complémentaire comme la chirurgie. Afin d'améliorer les résultats de la thérapie non chirurgicale, certains traitements adjuvants ont été développés tels que l'utilisation d'antibiotiques, la thérapie photodynamique ou le laser. Récemment, l'utilisation de probiotiques comme thérapie adjuvante au DSR a été proposée.

Ce travail a eu pour but d'étudier l'effet des probiotiques comme traitement adjuvant des maladies parodontales à travers une revue systématique de la littérature ainsi qu'une méta-analyse.

Après une recherche utilisant la base de donnée MEDLINE, l'ensemble des études publiées jusqu'en avril 2016 portant sur l'effet de l'administration de probiotiques ont été sélectionnées ; au total vingt et une études ont été incluses dans une revue systématique dont sept ont contribué à la méta-analyse.

Dans le cas de la gingivite, six études ont décrit l'intérêt des probiotiques. Quatre de ces études n'ont pas relevé d'amélioration en termes de réduction de l'indice de plaque et de l'inflammation en faveur du groupe ayant reçu les probiotiques ; seules deux études ont pu mettre en évidence une amélioration de la profondeur de poche et du saignement. Cependant, ces études ne présentaient pas la même sévérité de gingivite. En raison de l'absence de consensus sur les procédures d'administration de probiotiques, un certain nombre de protocoles variant dans la dose, la fréquence et la durée ont été utilisés dans les différentes études. Aucune recommandation ne peut être faite à ce jour sur l'utilisation des probiotiques pour cette pathologie.

En ce qui concerne la parodontite agressive, une seule étude a permis de comparer l'effet des probiotiques seuls ou en association avec la doxycycline (*Shah et al, 2013*), néanmoins, cet antibiotique ne représente pas le choix de référence pour cette pathologie. D'autres études sont nécessaires afin de mettre en évidence l'intérêt des probiotiques dans ce cas. Actuellement, les probiotiques ne peuvent pas remplacer l'utilisation des antibiotiques dans la parodontite agressive.

Quant à la parodontite chronique, une méta-analyse a été menée sur ensemble de sept études ; les données cliniques telles que la réduction de profondeur de poche, le gain d'attache et le saignement lors du sondage ont été comparées selon la durée de suivi à court et long terme. Des sous-analyses ont été entreprises, en fonction des souches bactériennes utilisées : *L. reuteri* ; *L. reuteri* en association avec *L.salivarius* ; *L. rhamnosus* ; et *S.oralis*, *S. uberis* et *S. rattus* associés.

Les résultats de la méta-analyse ont permis de relever, à court terme, une réduction du saignement au sondage, ainsi qu'une réduction de la profondeur de poche, notamment dans le cas de poches profondes, en faveur du groupe ayant utilisé les probiotiques. Sur le long terme, seulement deux études ont pu être intégrées dans la méta-analyse. La sous-analyse a permis de relever qu'une souche bactérienne montrait une différence plus marquée comparée aux autres, il s'agit du *L. reuteri*.

La principale limitation rencontrée lors de cette méta-analyse a été le nombre restreint d'études incluses. De plus, ces études présentaient des protocoles différents que ce soit le choix de la souche bactérienne utilisée, la durée, les instructions au préalable, la fréquence ou le mode d'administration: dans certains cas, l'administration des probiotiques était sous forme de gel appliqué par un professionnel, dans d'autre cas, ces derniers étaient sous forme de bain de bouche ou de gomme à mâcher. A long terme, le nombre d'étude est resté très limité également.

Cette thèse a mis en évidence l'intérêt des probiotiques sur le court terme en tant que thérapeutique adjuvante de la parodontite chronique. Leur utilisation permet une réduction au recours à la chirurgie grâce à une amélioration des paramètres

cliniques lors du traitement non-chirurgical, ce qui représente une alternative moins onéreuse. De même, cette thérapie ne présente pas de limitations liées à l'utilisation d'antibiotiques telles que l'émergence de résistances bactériennes, ou de problèmes digestifs. Cependant, l'utilisation des probiotiques ne doit pas être généralisée pour tous les cas de parodontite chronique parce que son efficacité clinique sur les poches modérées reste réduite. Ainsi, cette thérapie alternative ne concerne que le cas où les poches parodontales sont profondes. Quant au long terme, aucune recommandation clinique ne peut être établie due au manque d'études et à la forte hétérogénéité entre elles.

Des études comparatives entre l'utilisation de probiotiques et les autres thérapies adjuvantes telles que la thérapie photodynamique ou le laser manquent à ce jour. De même, pour la parodontite agressive, des études comparatives entre l'utilisation de probiotiques et l'emploi d'antibiotiques systémiques tels que l'amoxicilline et le métronidazole sont nécessaires afin de confirmer un réel intérêt de l'utilisation de probiotiques comme thérapie adjuvante dans ce cas. Il est important de convenir d'un protocole standardisé, comme la période, la posologie et la fréquence d'administration de probiotiques, de manière à obtenir des données comparables.

BIBLIOGRAPHIE

1. Albandar, Jasim M., et Eduardo Tinoco. « Global epidemiology of periodontal diseases in children and young persons ». *Periodontology 2000* 29, n° 1 (2002): 153–176.
2. Claffey N, Polyzois I, Ziaka P. An overview of nonsurgical and surgical therapy. *Periodontology 2000*. 2004; 36(1): 3544.
3. Dunne C, O'Mahony L, Murphy L, Thornton G, Morrissey D, O'Halloran S, et al, In vitro selection criteria for probiotic bacteria of human origin: correlation with in vivo findings. *The American journal of clinical nutrition*. 2001; 73(2): 386 - 392.
4. Food and Agriculture Organization/World Health Organization. (2001) Report of joint FAO/ WHO expert consultation on evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. Cordoba, Argentina ; 1-30.
5. Goodson JM, Haffajee AD, Socransky SS, Kent R, Teles R, Hasturk H, et al, Control of periodontal infections: A randomized controlled trial I. The primary outcome attachment gain and pocket depth reduction at treated sites. *Journal of Clinical Periodontology*. juin 2012; 39(6): 52636.
6. Hallström H, Lindgren S, Yucel-Lindberg T, Dahlén G, Renvert S, Twetman S. Effect of probiotic lozenges on inflammatory reactions and oral biofilm during experimental gingivitis. *Acta Odontologica Scandinavica*. janv 2013; 71(3-4): 82833.
7. Harini PM, Anegundi RT. Efficacy of a probiotic and chlorhexidine mouth rinses: a short-term clinical study. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*. sept 2010; 28(3): 179-82.

8. Holmstrup P. Non-plaque-induced gingival lesions. *Ann Periodontol* 1999; 4: 20-29.
9. Ince G, Gürsoy H, İpçi ŞD, Cakar G, Emekli-Alturfan E, Yılmaz S. Clinical and Biochemical Evaluation of Lozenges Containing *Lactobacillus reuteri* as an Adjunct to Non-Surgical Periodontal Therapy in Chronic Periodontitis. *Journal of Periodontology*. juin 2015; 86(6): 74654.
10. Iniesta M, Herrera D, Montero E, Zurbriggen M, Matos AR, Marín MJ, et al, Probiotic effects of orally administered *Lactobacillus reuteri* -containing tablets on the subgingival and salivary microbiota in patients with gingivitis. A randomized clinical trial, *Journal of Clinical Periodontology*. août 2012; 39(8): 73644.
11. Ishikawa H, Aiba Y, Nakanishi M, Oh-Hashi Y, Koga Y. Suppression of periodontal pathogenic bacteria in the saliva of human by the administration of *Lactobacillus salivarius* TI2711. *J Jap Soc Periodontol* 2003; 45: 105-112.
12. Jiao Y, Hasegawa M, Inohara N. The Role of Oral Pathobionts in Dysbiosis during Periodontitis Development. *Journal of Dental Research*. 1 juin 2014; 93(6): 53946.
13. Karuppaiah RM, Shankar S, Raj SK, Ramesh K, Prakash R, Kruthika M. Evaluation of the efficacy of probiotics in plaque reduction and gingival health maintenance among school children—A Randomized Control Trial, *Journal of international oral health: JIOH*. 2013; 5(5): 33.
14. Kolenbrander PE, Palmer RJ, Rickard AH, Jakubovics NS, Chalmers NI, Diaz PI. Bacterial interactions and successions during plaque development. *Periodontology* 2000. 2006; 42(1): 4779.

15. Koll-Klais P, Mändar R, Leibur E, Marcotte H, Hammarström L, Mikelsaar M. Oral lactobacilli in chronic periodontitis and periodontal health: species composition and antimicrobial activity. *Oral Microbiol Immunol* 2005; 20: 354-361.
16. Krasse P, Carlsson B, Dahl C, Paulsson A, Nilsson A, Sinkiewicz G. Decreased gum bleeding and reduced gingivitis by the probiotic *Lactobacillus reuteri*. *Swed Dent J*. 2006; 30(2): 55-60.
17. Krasse P, Carlsson B, Dahl C, Paulsson A, Nilsson A, Sinkiewicz G. Decreased gum bleeding and reduced gingivitis by the probiotic *Lactobacillus reuteri*. *Swedish Dental Journal*, 2005; 30: 55-60.
18. Laleman I, Yilmaz E, Ozcelik O, Haytac C, Pauwels M, Herrero ER, et al, The effect of a streptococci containing probiotic in periodontal therapy: a randomized controlled trial, *Journal of Clinical Periodontology*. nov 2015; 42(11): 103241.
19. Lindhe J, Lang NP, Karring T, Berglundh T, éditeurs. *Clinical periodontology and implant dentistry*. 5. ed. Oxford: Blackwell Munksgaard; 2008.
20. Marsh PD, Bradshaw DJ. Dental plaque as a biofilm. *J Ind Microbiol*. sept 1995; 15 (3): 169-75.
21. Martin-Cabezas R, Davideau J-L, Tenenbaum H, Huck O. Clinical efficacy of probiotics as an adjunctive therapy to non-surgical periodontal treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*. juin 2016; 43(6): 52030.
22. Mayanagi G, Kimura M, Nakaya S, Hirata H, Sakamoto M, Benno Y, et al, Probiotic effects of orally administered *Lactobacillus salivarius* WB21-containing tablets on periodontopathic bacteria: a double-blinded, placebo-controlled, randomized clinical trial, *Journal of Clinical Periodontology*. juin 2009; 36(6): 50613.

23. Meyle J, Chapple I. Molecular aspects of the pathogenesis of periodontitis. *Periodontology* 2000. 2015; 69(1): 717.
24. Mombelli A, McNabb H, Lang NP. Black-pigmenting Gram-negative bacteria in periodontal disease. I. Topographic distribution in the human dentition. *J Periodontal Res* 1991; 26: 301-307.
25. Morales A, Carvajal P, Silva N, Hernandez M, Godoy C, Rodriguez G, et al, Clinical Effects of *Lactobacillus rhamnosus* in Non-Surgical Treatment of Chronic Periodontitis: A Randomized Placebo-Controlled Trial With 1-Year Follow-Up. *Journal of Periodontology*. août 2016; 87(8): 944-52.
26. Morita H, Toh H, Fukuda S, Horikawa H, Oshima K, Suzuki T, et al, Comparative Genome Analysis of *Lactobacillus reuteri* and *Lactobacillus fermentum* Reveal a Genomic Island for Reuterin and Cobalamin Production. *DNA Research*. 12 mai 2008; 15(3): 151-61.
27. Nadkerny PV, Ravishankar PL, Pramod V, Agarwal LA, Bhandari S. A comparative evaluation of the efficacy of probiotic and chlorhexidine mouthrinses on clinical inflammatory parameters of gingivitis: A randomized controlled clinical study. *J Indian Soc Periodontol*. déc 2015; 19(6): 633-9.
28. Newman HN. Plaque and chronic inflammatory Periodontal disease A question of ecology. *Journal of Clinical Periodontology*. 1 sept 1990; 17(8): 533-41.
29. Oelschlaeger TA. Mechanisms of probiotic actions – A review. *International Journal of Medical Microbiology*. janv 2010; 300(1): 57-62.
30. Olson ME, Ceri H, Morck DW, Buret AG, Read RR. Biofilm bacteria: Formation and comparative susceptibility to antibiotics. *Can J Vet Res*. 2002; 66: 86-92.

31. Pandey S, Senthilguru K, Uvanesh K, Sagiri SS, Behera B, Babu N, et al, Natural gum modified emulsion gel as single carrier for the oral delivery of probiotic-drug combination. International Journal of Biological Macromolecules. nov 2016; 92: 504-14.
32. Parvez S, Malik KA, Ah Kang S, Kim H-Y. Probiotics and their fermented food products are beneficial for health. Journal of Applied Microbiology. juin 2006; 100(6): 117185.
33. Pavicic MJ, van Winkelhoff AJ, Douqué NH, Steures RW, de Graaff J. Microbiological et les effets cliniques de métronidazole et amoxicilline dans Actinobacillus actinomycetemcomitans parodontite-associés. Une évaluation de 2 ans. Journal of Clinical Periodontology. 1994; 21: 107-112.
34. Penala S, Kalakonda B, Pathakota K, Jayakumar A, Koppolu P, Lakshmi B, et al, Efficacy of local use of probiotics as an adjunct to scaling and root planing in chronic periodontitis and halitosis: A randomized controlled trial, Journal of Research in Pharmacy Practice. 2016; 5(2): 86.
35. Pihlstrom, B. L., Michalowicz, B. S.; Johnson, N. W. Periodontal diseases. The Lancet, 2005, 366 (9499): 1809-1820.
36. Piyush Shah M. Evaluation of the Effect of Probiotic (Inersan®) Alone, Combination of Probiotic with Doxycycline and Doxycycline Alone on Aggressive Periodontitis – A Clinical and Microbiological Study. JOURNAL of CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH. (internet). 2013 [cité 28 déc 2016]:http://www.jcdr.net/article_fulltext.asp?issn=0973709x&year=2013&month=March&volume=7&issue=3&page=595-600&id=2834.
37. Rogosa M, Wiseman RF, Mitchell JA, Disraely MN, Beaman AJ. Species differentiation of oral lactobacilli from man including descriptions of Lactobacillus salivarius nov spec and Lactobacillus cellobiosus nov spec. Journal of Bacteriology. 1953; 65(6): 681.

38. Sgolastra F, Gatto R, Petrucci A, Monaco A. Effectiveness of Systemic Amoxicillin/Metronidazole as Adjunctive Therapy to Scaling and Root Planing in the Treatment of Chronic Periodontitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Periodontology*. oct 2012; 83(10): 125769.
39. Sgolastra F, Petrucci A, Gatto R, Monaco A. Efficacy of Er:YAG laser in the treatment of chronic periodontitis: systematic review and meta-analysis. *Lasers in Medical Science*. mai 2012; 27(3): 66173.
40. Sgolastra F, Petrucci A, Severino M, Graziani F, Gatto R, Monaco A. Adjunctive photodynamic therapy to non-surgical treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*. mai 2013; 40(5): 51426.
41. Shimauchi H, Mayanagi G, Nakaya S, Minamibuchi M, Ito Y, Yamaki K, et al, Improvement of periodontal condition by probiotics with *Lactobacillus salivarius* WB21: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Periodontology*. oct 2008; 35(10): 897905.
42. Singh VP, Sharma J, Babu S, Rizwanulla null, Singla A. Role of probiotics in health and disease: a review. *J Pak Med Assoc*. févr 2013; 63(2): 253-7.
43. Slot DE, Jorritsma KH, Cobb CM, Van der Weijden FA. The effect of the thermal diode laser (wavelength 808-980 nm) in non-surgical periodontal therapy: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*. juill 2014; 41(7): 68192.
44. Smiley CJ, Tracy SL, Abt E, Michalowicz BS, John MT, Gunsolley J, et al, Systematic review and meta-analysis on the nonsurgical treatment of chronic periodontitis by means of scaling and root planing with or without adjuncts. *The Journal of the American Dental Association*. juill 2015; 146(7): 50824.e5.
45. Socransky SS, Haffajee AD. Periodontal microbial ecology. *Periodontology* 2000. 2005; 38(1): 13587.

46. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL. Microbial complexes in subgingival plaque. *Journal of clinical periodontology*. 1998; 25(2): 13444.
47. Staab B, Eick S, Knöfler G, Jentsch H. The influence of a probiotic milk drink on the development of gingivitis: a pilot study. *Journal of Clinical Periodontology*. oct 2009; 36(10): 8506.
48. Stamatova I, Meurman JH. Probiotics and periodontal disease. *Periodontology* 2000. 2009; 51(1): 14151.
49. Szkaradkiewicz AK, Stopa J, Karpiński TM. Effect of Oral Administration Involving a Probiotic Strain of *Lactobacillus reuteri* on Pro-Inflammatory Cytokine Response in Patients with Chronic Periodontitis. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*. déc 2014; 62(6): 495500.
50. Takeda K, Suzuki T, Shimada S-I, Shida K, Nanno M, Okumura K. Interleukin-12 is involved in the enhancement of human natural killer cell activity by *Lactobacillus casei* Shirota. *Clinical and Experimental Immunology*. oct 2006; 146(1): 10915.
51. Tekce M, Ince G, GURSOY H, DIRIKAN İPÇİ S, ÇAKAR G, KADIR T, et al, Clinical and microbiological effects of probiotic lozenges in the treatment of chronic periodontitis: a 1-year follow-up study. *Journal of Clinical Periodontology*. avr 2015; 42(4): 36372.
52. Teughels W, Durukan A, Özcelik O, Pauwels M, Quirynen M, Haytac MC. Clinical and microbiological effects of *Lactobacillus reuteri* probiotics in the treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled study. *Journal of Clinical Periodontology*. nov 2013; 40(11): 102535.

53. Teughels W, Loozen G, Quirynen M. Do probiotics offer opportunities to manipulate the periodontal oral microbiota?: Probiotics in periodontology. *Journal of Clinical Periodontology*. Mars 2011; 38: 15977.
54. Teughels W, Van Essche M, Sliepen I, Quirynen M. Probiotics and oral healthcare. *Periodontology 2000*. 2008; 48(1): 11147.
55. Teughels, W., Newman, M. G., Coucke, W., Haffajee, A. D., Van Der Mei, H. C., Haake, S. K., Schepers, E., Cassiman, J. J., Van Eldere J., van Steenberghe, D. & Quirynen, M. (2007) Guiding periodontal pocket recolonization: a proof of concept. *Journal of Dental Research* 86, 1078-1082
56. Toiviainen A, Jalasvuori H, Lahti E, Gursoy U, Salminen S, Fontana M, et al, Impact of orally administered lozenges with *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 on the number of salivary mutans streptococci, amount of plaque, gingival inflammation and the oral microbiome in healthy adults. *Clinical Oral Investigations*. janv 2015; 19(1): 7783.
57. Tomasi C, Leyland AH, Wennström JL. Factors influencing the outcome of non-surgical periodontal treatment: a multilevel approach. *Journal of Clinical Periodontology*. août 2007; 34(8): 68290.
58. Twetman S, Derawi B, Keller M, Ekstrand K, Yucel-Lindberg T, Stecksén-Blicks C. Short-term effect of chewing gums containing probiotic *Lactobacillus reuteri* on the levels of inflammatory mediators in gingival crevicular fluid. *Acta Odontologica Scandinavica*. janv 2009; 67(1): 1924.
59. Urbańska M, Szajewska H. The efficacy of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infants and children: a review of the current evidence. *European Journal of Pediatrics*. oct 2014; 173(10): 132737.

60. Van Winkelhoff AJ, Gonzales DH, Winkel EG, DelleMijn-Kippuw N, Vandembroucke-Grauls C, Sanz M. Antimicrobial resistance in the subgingival microflora in patients with adult periodontitis. *Journal of clinical periodontology*. 2000; 27(2): 7986.
61. Van Winkelhoff AJ, Rodenburg JP, Goene' RJ, Abbas F, Winkel EG, de Graaff J. Metronidazole plus amoxicillin in the treatment of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*- associated periodontitis. *J Clin Periodontol* 1989; 16: 128-131.
62. Vicario M, Santos A, Violant D, Nart J, Giner L. Clinical changes in periodontal subjects with the probiotic *Lactobacillus reuteri* Prodentis: A preliminary randomized clinical trial, *Acta Odontologica Scandinavica*. janv 2013; 71(3-4): 8139.
63. Vivekananda MR, Vandana KL, Bhat KG. Effect of the probiotic *Lactobacilli reuteri* (Prodentis) in the management of periodontal disease: a preliminary randomized clinical trial, *Journal of Oral Microbiology (Internet)*. 2 nov 2010 [cité 28 déc 2016]; 2(0).
64. Yen CA, Damoulis PD, Stark PC, Hibberd PL, Singh M, Papas AS. The Effect of a Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitor (Celecoxib) on Chronic Periodontitis. *Journal of Periodontology*. janv 2008; 79(1): 10413.