UNIVERSITE DE STRASBOURG

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2018 N°33

THESE

Présentée pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire le 29 juin 2018

par

Valentin HERBER

Né le 25/04/1994 à FORBACH (Moselle)

Intérêt de la propolis dans la pathologie de la muqueuse buccale

Président : Pr MEYER Florent

Assesseurs: Dr BORNERT Fabien

Dr JUNG Sophie

Dr GROS Catherine-Isabelle

Membre invité: Dr BECKER Albert

UNIVERSITE DE STRASBOURG

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE DE STRASBOURG

Doyen: Professeur C. TADDEI-GROSS

Doyens honoraires: Professeur R. FRANK

Professeur M. LEIZE Professeur Y. HAIKEL

Professeurs émérites : Professeur W. BACON

Professeur H. TENENBAUM

Responsable des Services Administratifs : Mme F. DITZ-MOUGEL

Professeurs des Universités

V. BALL Ingénieurie Chimique, Energétique - Génie des Procédés

A. BLOCH-ZUPAN Sciences Biologiques
F. CLAUSS Odontologie Pédiatrique

J-L. DAVIDEAU Parodontologie

Y. HAÏKEL Odontologie Conservatrice - Endodontie

O. HUCK Parodontologie
M-C. MANIERE Odontologie Pédiatrique
F. MEYER Sciences Biologiques

M. MINOUX Odontologie Conservatrice - Endodontie

A-M. MUSSET Prévention - Epidémiologie - Economie de la Santé - Odontologie Légale

C. TADDEI Prothèses
B. WALTER Prothèses

Maîtres de Conférences

S. BAHI-GROSS Chirurgie Buccale - Pathologie et Thérapeutique - Anesthésiologie et Réanimation

L. BIGEARD Prévention - Epidémiologie - Economie de la Santé - Odontologie Légale

Y. BOLENDER Orthopédie Dento-Faciale

F. BORNERT

Chirurgie Buccale - Pathologie et Thérapeutique - Anesthésiologie et Réanimation

A. BOUKARI

Chirurgie Buccale - Pathologie et Thérapeutique - Anesthésiologie et Réanimation

O. ETIENNE Prothèses

F. FIORETTI Odontologie Conservatrice - Endodontie

C-I. GROS Sciences Anatomiques et Physiologiques, Occlusodontiques - Biomatériaux - Biophysique - Radiologie

S. JUNG Sciences Biologiques

N. LADHARI Sciences Anatomiques et Physiologiques, Occlusodontiques - Biomatériaux - Biophysique - Radiologie

F. OBRY Odontologie Pédiatrique

D. OFFNER Prévention - Epidémiologie - Economie de la Santé - Odontologie Légale

R. SERFATY Odontologie Conservatrice - Endodontie

M. SOELL Parodontologie
E. WALTMANN Prothèses

Equipes de Recherche

N. JESSEL INSERM / Directeur de Recherche
Ph. LAVALLE INSERM / Directeur de Recherche
H. LESOT CNRS / Directeur de Recherche
M-H. METZ-BOUTIGUE INSERM / Directeur de Recherche

P. SCHAAF UdS / Professeur des Universités / Directeur d'Unité

B. SENGER INSERM / Directeur de Recherche

A Monsieur le Professeur MEYER Florent

Vous me faites l'honneur de présider ce Jury. Recevez ici l'expression de mes sincères remerciements pour votre soutien sans faille dans tous mes projets, ainsi que pour votre temps dévoué à ce travail.

A Monsieur le Docteur BORNERT Fabien

Vous m'avez fait l'honneur de diriger ce travail. Je trouve ici l'opportunité de vous exprimer ma sincère reconnaissance et mon admiration pour votre implication personnelle dans ce travail, pour le temps que vous y avez consacré, ainsi que pour votre patience et votre énergie. Vous avez su éveiller en moi une passion pour la pathologie et la chirurgie orale ainsi que pour la recherche, et je vous en remercie.

A Madame le Docteur JUNG Sophie

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury de thèse. Veuillez trouver ici mes remerciements pour l'intérêt porté à ce travail et l'expression de ma profonde considération.

A Monsieur le Docteur GROS Catherine-Isabelle

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury de thèse. Recevez ici l'expression de ma profonde reconnaissance ainsi que mes remerciements pour l'intérêt porté à ce travail.

A Monsieur le Docteur BECKER Albert

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté d'être membre invité de cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance pour, d'une part, l'intérêt porté à ce travail, mais aussi pour votre avis en tant qu'expert en apithérapie. Merci d'avoir fait le déplacement pour assister à ma thèse.

A Maman et Papa, je vous dédis ce travail. Merci pour votre soutien sans faille, vous êtes et serez toujours un exemple dans ma vie. Merci pour votre amour et de tout ce que vous faites pour moi.

A Mathilde, ma grande sœur chérie, merci au bébé médecin de m'avoir soutenu dans tous les moments.

A toute la famille, oncles, tantes, cousins, cousines, tata Nenzie et Maxime. Merci pour votre intérêt, soutien, votre gentillesse et bonne humeur lors de nos repas de famille.

A Papy, Mamie, Opa, Oma, en espérant que de là-haut vous soyez fiers de moi.

A la famille de « cœur », Christiane, Marie-Eve, Martial, Rémy, Marie-Claire, Christelle, Léa et Estelle. Merci pour vos tendres attentions durant tout ces moments.

Au « Crew », dédicace spéciale à Corentin, Cyrille, Laura, Lise, Lucie, Mélina, Manini, Noémie et Justine. A toutes les bêtises qu'on a pu faire, Porto, le ski, la Sala, bref tous les bons moments passés ensemble! Et que ça continue!

A tous mes amis, Ben, Marine, Mathilde, Julien, Coco, JC, Vince, Adou, Jo, Jo, Gilles, Jordan et tous les autres.

A ma promotion, merci les gars et girls, ces 5 années passées ensemble resteront gravées.

A toutes les connaissances croisées aux 4 coins du monde, en particulier à Laurie, à la promotion Hiratra, Pr Simone, à Krish, Mei et Gorgi et tous les autres. Vous m'avez fait grandir.

A l'UF d'imagerie préclinique, merci Dr Choquet d'avoir toujours cru en moi, de m'avoir soutenu dans mes projets pendant ces années. Veuillez recevoir ici mes remerciements et l'expression de ma profonde considération. Merci Amira d'avoir toujours été là.

A l'UMR 1260 de l'INSERM, merci pour votre accueil au sein du laboratoire et pour votre confiance dans le projet que vous m'avez confié. Big up à Sabine et Marion, la dream team !!! Nature est pour bientôt, don't worry.

UNIVERSITE DE STRASBOURG

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2018 N°33

THESE

Présentée pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire le 29 juin 2018

par

Valentin HERBER

Né le 25/04/1994 à FORBACH (Moselle)

Intérêt de la propolis dans la pathologie de la muqueuse buccale

Président : Pr MEYER Florent

Assesseurs: Dr BORNERT Fabien

Dr JUNG Sophie

Dr GROS Catherine-Isabelle

Membre invité: Dr BECKER Albert

TABLE DES MATIERES

TABI	LE	DES MATIERES	2
FIGU	IRE	S ET ABREVIATIONS	5
INTR	OD	UCTION	6
CHA	PIT	RE I	7
LA P	RO	POLIS	7
1.	D	éfinitionéfinition	8
2.	R	écolte de la propolis par les abeilles	8
3.	R	ôles	9
4.	R	écolte de la propolis par l'Homme	10
5.	M	léthodes d'extraction de la propolis	11
6.	D	ifférentes formulations de la propolis	13
7.	С	aractéristiques physiques	15
8.	С	omposition chimique	15
;	a)	Résines	16
ļ	b)	Cire et acides gras	16
(c)	Les huiles essentielles et aromatiques	16
(d)	Pollens	16
(e)	Autres composants	17
9.	Ρ	ropriétés biologiques et pharmacologiques	18
i	a)	Propriété antibactérienne	18
J	b)	Propriété antivirale	20
(c)	Propriété antifongique	21
(d)	Propriétés anti-inflammatoire et immunomodulatrice	22
(e)	Propriété anti-cancéreuse	23
1	f)	Propriété anti-parasitaire	24
ļ	g)	Propriété anti-oxydante	24
I	h)	Propriété anesthésique	25
i	i)	Propriété cicatrisante	25

CHAPITRE II.......26

ntérêt clinique de la propolis dans le traitement des maladies de la muqueus	e buccale
	26
1. Introduction	27
2. Application dans le cadre de pathologies virales	27
a) Le virus HSV (Herpes Simplex Virus)	27
i. Transmission et localisations	27
ii. Mode d'action	28
iii. Manifestations cliniques et traitements habituels	28
iv. Intérêt de la propolis	29
b) Autres pathologies virales	30
3. Applications dans le cadre de pathologies mycosiques orales	30
a) Candidose buccale	30
i. Introduction	30
ii. Facteurs favorisants	31
iii. Manifestations cliniques	31
iv. Traitements habituels	33
v. Intérêt de la propolis	33
b) Autres pathologies mycosiques	34
4. Applications dans le cadre de pathologies inflammatoires orales	34
a) Mucites radio- et chimioinduites	34
i. Introduction	34
ii. Signes cliniques	35
iii. Traitements habituels	35
iv. Intérêt de la propolis	36
b) Ulcérations aphtoïdes	37
i. Introduction	37
ii. Facteurs déclenchants	38
iii. Signes cliniques	38
iv. Traitements habituels	38
v. Intérêt de la propolis	38
c) Kératoses orales : cas du lichen plan buccal	39
i. Introduction	39
ii. Facteurs déclenchant	39
iii. Signes cliniques	39
iv. Traitement habituels	40
v. Intérêt de la propolis	40
d) Gingivites	41

i. Introduction	41
ii. Etiologies	41
iii. Traitements habituels	41
iv. Intérêt de la propolis	42
5. Autres pathologies de la muqueuse orale	42
a) Lésions dysplasiques de la muqueuse buccale	42
i. Introduction	42
ii. Traitement habituel	43
iii. Intérêt de la propolis	43
b) Autres pathologies	43
CHAPITRE III	44
JTILISATION DE LA PROPOLIS	44
1. Contre-indications	45
2. Effets indésirables	45
a) Un risque toxicologique	45
b) Un risque allergique	46
3. Interaction possible	46
4. Spécialités pharmaceutiques commercialisées	47
a) Voie topique – locale	47
i. Sprays buccaux	47
ii. Gels oraux	47
iii. Bains de bouche	48
iv. Pastilles à sucer	48
b) Voie générale – systémique	48
i. Gélules	48
CONCLUSIONS	49
BIBLIOGRAPHIE	51
ISTE DES ANNEXES	
ANNEXE 1 : Sprays buccaux disponibles et commercialisés	
ANNEXE 2 : Gel oral commercialisé	
ANNEXE 3 : Bain de bouche commercialisé	
ANNEXE 4 : Pastilles à sucer commercialisées	
ANNEXE 5 : Gélules commercialisées	67

FIGURES ET ABREVIATIONS

Liste des figures :

- Figure 1 : Abeille avec présence de propolis au sein de corbeilles à pollen droite et gauche
 - Figure 2 : Réduction de l'orifice d'entrée par production de propolis
- Figure 3 : Présentation d'un dispositif de récolte de propolis (wooden collector), placé en haut de la ruche
- Figure 4: Exemple d'extrait alcoolique de propolis (EEP, ethanol extracted propolis)
 - Figure 5 : Vue d'un extrait propolis brut après récolte
 - Figure 6 : Composition de la propolis
 - Figure 7 : Les principales propriétés biologiques de la propolis
- Figure 8 : Concentration inhibitrice médiane (IC₅₀) de CAPE inhibant la prolifération de cellules orales cancéreuses et physiologiques
- Figure 9 : Score de Newton des candidoses sous-prothétiques A. physiologique B. Classe II C. Classe III
- Figure 10 : Classification clinique des mucites bucco-pharyngées selon l'OMS

Liste des abréviations :

- ABPR : Aphtose Bucco-Pharyngée récidivante
- AFA : Association Française d'Apithérapie
- AINS : Anti-inflammatoires non-stéroïdiens
- AFSOS : Association Francophone des Soins Oncologiques de Support
- AFSSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments
- ANSM : Agence Nationale de la Sécurité des Médicaments
- CAPE : caffeic acid phenyl esther
- EEP : ethanol extract of propolis, extrait alcoolique de propolis
- LPB: lichen plan buccal
- PBS : Papillary Bleeding Score
- SFCO : Société Française de Chirurgie Orale

INTRODUCTION

De tout temps et dans toutes civilisations, les hommes ont utilisé les trésors de la ruche au profit de leur santé. Parmi les produits de la ruche, on trouve la propolis, une substance résineuse récoltée par les abeilles sur l'écorce et les bourgeons de certaines plantes ou arbres, à laquelle elles ajoutent leurs propres secrétions salivaires et de la cire.

En tant que chirurgien-dentiste, nous sommes régulièrement confrontés à de nombreuses pathologies de la muqueuse orale. Dans certains cas, nous sommes face à des patients en souffrance, dont aucun traitement ne semble les soulager. Ainsi dans ces cas, l'utilisation de thérapies alternatives peut sembler intéressante. Les extraits de propolis présentent des vertus médicinales. Nous proposons de faire un état de l'art concernant l'intérêt de la propolis dans la pathologie de la muqueuse buccale.

Après avoir montré l'intérêt de la propolis dans une première partie, nous détaillerons dans un deuxième temps les différentes indications de la propolis dans le domaine de la pathologie de la muqueuse buccale, à partir des données de la littérature. Nous récapitulerons ensuite les produits à base de ce produit de la ruche qui sont commercialisés à l'heure actuelle ainsi que les contre-indications et les effets indésirables possibles.

CHAPITRE I

LA PROPOLIS

1. Définition

La propolis est un produit de la ruche dont la terminologie est issue du grec, « pro » signifiant la défense et « polis », la cité, le tout signifiant la défense de la cité (1)(2). La propolis est « une substance fortement adhésive et résistante qui est transformée et utilisée par les abeilles pour combler des cavités au sein de leur nid, elle a un rôle de défense et de protection. Les abeilles la récolte sur les bourgeons des feuilles ou l'écorce des arbres » (3). Ainsi la composition, la quantité et la qualité de la propolis dépend de la localisation géographique, de l'origine botanique et de l'espèce d'abeille (4). Ce produit de la ruche change de couleur, d'odeur, de texture et de caractéristiques médicinales en fonction de son origine botanique et de la période de l'année (5).

En 1985, l'USDA (United States Department of Agriculture) définit la propolis comme « une gomme qui est recueillie par les abeilles sur diverses plantes. Elle peut varier en couleur, du jaune clair au brun foncé. Elle peut provoquer une coloration du cadre et peut être trouvée dans le miel extrait ».

Il existe différentes espèces d'abeilles qui fabriquent la propolis. Les abeilles d'Asie (*Apis cerana, Apis dorsata...*) ne récoltent presque pas de propolis. *Apis mellifera*, espèce originaire d'Europe, produit cette substance et c'est sur cette espèce que se sont concentrées les premières études. Les sous-espèces *carnica* et *lamarckii* propolisent peu, *ligustica* et *mellifera* propolisent moyennement (300g/ruche en moyenne) *caucasica* et *intermissa* propolisent beaucoup (1Kg/ruche en moyenne). Les Meliponidés (tribus d'insectes sociaux comprenant abeilles et bourdons sans dard) collectent une substance résineuse similaire (5).

2. Récolte de la propolis par les abeilles

C'est grâce à leur mandibule que la résine trouvée sur les arbres (généralement sur les bourgeons de certaines plantes ou arbres tels que le peuplier, le bouleau, le saule, l'orme, le frêne, l'épicéa, le sapin, le pin, le cocotier, le goyavier...) est récupérée. Le produit est fragmenté grâce à leur mandibule, puis entassé dans les corbeilles à pollen après l'avoir pétri en boule (**Figure 1**) (5).



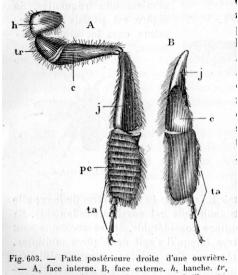


Fig. 603. — Patte posterieure droite d'une ouvrière.
 A, face interne. B, face externe. h, hauche. tr, trochanter. c, cuisse. j, jambe avec sa corbeille c. ta, tarse, dont le premier article ou pièce carrée pe montre les rangées de poils constituant la brosse.

Figure 1 : Abeille avec présence de propolis au sein de corbeilles à pollen droite et gauche (6)

Après être retournées à la ruche, les ouvrières (restées à la ruche) déchargent la butineuse (qui a récolté la résine) en ramollissant la résine avec leurs sécrétions salivaires issues de glandes hypopharyngées (7) et en y rajoutant un peu de cire (1).

Cette substance va servir à certains rôles au sein de la colonie.

3. Rôles

La propolis est utilisée par les abeilles pour : (5)

- combler et sceller les petites fissures,
- · réparer les cadres défectueux,
- réduire l'entrée de la ruche si celle-ci est trop importante et si elle présente un danger pour la sécurité de la colonie (animaux extérieurs, froid...) (**Figure 2**),
- sceller les animaux ou insectes (intrus) trop imposants pour être sortis à l'extérieur de la ruche,
 - fixation des cadres mobiles pour réduire les vibrations,
 - sceller les cellules du couvain en le mélangeant à de la cire,

Grâce à ses propriétés antibactériennes et antifongiques, elle assure une protection de la colonie face aux maladies (5).



Figure 2: Réduction de l'orifice d'entrée par production de propolis (5)

4. Récolte de la propolis par l'Homme

La récolte de la propolis peut être effectuée de 3 façons :

- par raclage de la propolis à l'aide d'un outil tranchant,
- à l'aide d'un récolteur en bois fermant la partie la plus supérieure de la ruche mais présentant un hiatus sur le pourtour (**Figure 3**). Les abeilles, de façon naturelle, vont le combler à l'aide de propolis pour la sécurité de la colonie,
- grâce à une trappe à propolis dont le principe est similaire au récolteur en bois (5). Cette trappe est constituée de petits orifices qui vont être comblés naturellement par de la propolis.



Figure 3: Présentation d'un dispositif de récolte de propolis (wooden collector), placé en haut de la ruche (8).

La quantité récoltée dépend de la race d'abeille, de la colonie (du nombre d'abeilles présentes en son sein), des ressources présentes à proximité (5). On estime entre 10g et 300g la quantité de propolis récoltée.

5. Méthodes d'extraction de la propolis

Nous avons vu que la propolis brute peut être utilisée mais ce sont généralement des extraits de propolis qui sont commercialisés. Il existe différents procédés d'extraction, utilisant différents solvants. Le solvant le plus utilisé est l'éthanol, suivi du propylène glycol. L'eau peut jouer le rôle de solvant, cependant moins de constituants sont solubles dans l'eau (5).

Dans la littérature scientifique, la concentration en propolis dans l'extrait n'est pas toujours spécifiée. Rigoureusement, cette concentration devait être exprimée en ppm (partie par million) ou déterminée par le rapport entre la masse sèche de la matière dissoute et la masse du solvant. Après analyse, ce qui est généralement indiqué, c'est le rapport entre la masse totale de propolis placée dans le solvant et la masse de solvant utilisée. Ce dernier rapport est beaucoup moins précis car la propolis ne se dissout généralement pas totalement dans le solvant. C'est pourquoi, la mention de la méthode d'extraction et de la nature du solvant est requise dans la mesure où ces 2 paramètres influent la concentration finale.

Concernant la préparation (préalable à l'extraction) de la propolis brute, celle-ci doit être moulue ou concassée en poudre afin de permettre une meilleure dissolution. Afin de réaliser cette tâche, la propolis brute peut être placée au réfrigérateur ou congélateur préalablement. Les débris apparents doivent être éliminés.

Il existe différentes méthodes d'extraction, les principales sont : (5)

• L'extraction à l'éthanol (ethanol extracted propolis (EEP))

Dans cette méthode, avant toute préparation, la concentration de propolis doit être définie, et ne doit pas dépasser 30% en théorie, en raison d'une extraction moins efficace à des concentrations plus élevées.

Pour préparer l'extrait, placez la propolis brute dans un contenant avec l'alcool, fermez hermétiquement et secouez le tout une ou deux fois par jour. Pour obtenir les meilleurs résultats, la propolis doit être extraite pendant une à deux semaines. Une autre alternative consiste à mélanger la propolis et l'alcool, de placer le mélange au chaud et dans une pièce sombre pendant 3 jours. Certains producteurs chauffent la propolis afin d'éliminer la cire présente, cependant le chauffage n'est pas indiqué pour une l'obtention d'un produit de haute qualité (dénaturation de certains composants).

Après une à deux semaines, l'ensemble est filtré à l'aide d'un filtre fin ou d'une boule de coton. Une seconde filtration peut être appliquée. Le filtrat obtenu doit être un liquide clair, exempt de particules, de couleur brune légèrement rougeâtre (**Figure 4**). La conservation de cet extrait doit se faire à l'abri de la lumière (bouteille opaque) et de la chaleur.



Figure 4 : Exemple d'extrait alcoolique de propolis (EEP, ethanol extracted propolis) (9)

L'extraction rapide

Pour cette extraction, la propolis en poudre est placée dans un grand sac filtrant ou un tissu et de l'alcool pur (plus de 95% d'éthanol) est versé à travers le filtre. Cela peut être répété plusieurs fois. Ce type d'extraction est moins efficace que la méthode décrite précédemment, ainsi la concentration de constituants est moindre.

L'extraction au glycol

Cette méthode est similaire à l'extraction alcoolique et ne diffère que par le solvant utilisé. L'éthanol est remplacé par le propylène glycol. L'inconvénient du propylène glycol par rapport à l'éthanol est la nécessité de températures plus élevées au cours de l'évaporation du solvant, qui impacte de manière négative de nombreux composés volatils de l'extrait de propolis. Ce solvant, non toxique pour l'homme si son utilisation est inférieure à 1,5 g par jour, présente un intérêt au niveau de la sphère orale. En effet, le propylène glycol s'évapore moins rapidement que l'alcool au niveau des muqueuses et trouve donc son indication dans le cadre d'extraits de propolis pour pulvérisation orale (10).

· L'extraction à l'eau

Cette extraction est obtenue en faisant tremper la propolis dans de l'eau ou en la faisant bouillir. Les autres étapes (filtration...) sont similaires à l'extraction alcoolique. Elle est peu efficace, mais malgré la concentration moindre en propolis, elle présente une activité antibactérienne et antifongique.

6. Différentes formulations de la propolis

La propolis peut être utilisée sous différentes formulations (à l'exclusion du domaine cosmétique dont nous ne parlerons pas dans ce travail) :

• la **propolis brute** : non transformée, est généralement présentée sous forme de bloc (**Figure 5**). Elle peut être aussi congelée, concassée ou broyée pour obtenir une fine poudre. Elle contient tous les composants cités précédemment (résines, cire, huiles, pollen...). Des petites quantités seulement doivent être consommées, sinon des maux de ventre peuvent apparaître. La propolis en poudre est ajoutée à des boissons ou de la nourriture. Cependant la propolis brute, forme de matière

première, est rarement adaptée à l'utilisation commerciale. La propolis brute est habituellement traitée avec un solvant et seul l'extrait résultant est utilisé.



Figure 5 : Vue d'un extrait propolis brute après récolte (9)

- les **extraits liquides** : c'est à partir de ces extraits que la plupart des utilisations commerciales sont basées. Une grande variété de solvants organiques existe, mais seulement quelques-uns non toxiques peuvent être utilisés sans danger à des fins thérapeutiques. Le solvant le plus souvent utilisé est l'éthanol. Les différentes méthodes d'extraction sont décrites ci-après. Certaines formulations nécessitent une élimination complète ou partielle du solvant, celle-ci peut se faire soit par lyophilisation (séchage, congélation) ou distillation sous vide (à l'échelle industrielle), soit par distillation ou évaporation (à petite échelle),
- la propolis comme **additif** à d'autres produits médicaux, médicamenteux ou alimentaires: les extraits d'éthanol peuvent être directement mélangés avec la plupart des aliments, des médicaments. Moins fréquemment, des extraits aqueux ou à base de glycol sont utilisés. La pâte d'extrait de propolis peut facilement être incluse dans des comprimés ou des bonbons,
- la propolis sous forme **injectable** : utilisée dans des études précliniques (par voie intraveineuse ou intramusculaire) est en voie de développement chez l'homme (5).

7. Caractéristiques physiques

La consistance de la propolis brute dépend de la température :

- en dessous de 15°C (Celsius), la propolis est dure et cassante,
- elle est molle à 30°C,
- entre 30 et 60°C, elle est collante et gluante,
- elle devient liquide entre 60 et 70°C,
- sa température de fusion dépasse les 100°C (2,5).

8. Composition chimique

Généralement, la propolis récoltée est composée de 50% de résines de plantes, 30% de cire, 10% d'huiles aromatiques et essentielles ; 5% de pollen et 5% d'autres substances organiques (11). Mais la composition chimique de la propolis varie en fonction de l'origine géographique, botanique mais aussi de la race d'abeille (**Figure 6**) (11).

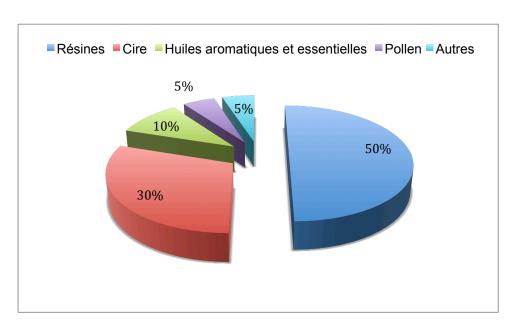


Figure 6 : Composition de la propolis (5)

Avec le développement récent de techniques de séparation et de purification, des composants ont été découverts tels que les flavonoïdes, les terpènes, les

phénoliques et leurs esters, les sucres, les hydrocarbures et les éléments minéraux (11). Parmi ces techniques d'identification, on peut distinguer la chromatographie en phase gazeuse et spectroscopie de masse (GC/SM) (12), la résonnance magnétique nucléaire (RMN), la spectroscopie de masse (SM) (13) mais aussi la chromatographie liquide haute performance. C'est plus de 500 composants qui ont été identifiés (14).

a) Résines

Les résines de plantes, composants majeurs de la propolis sont constitués de :

Flavonoïdes

Principaux constituants de la propolis (11), les flavonoïdes participent grandement aux propriétés pharmacologiques de la propolis. La propolis est, par l'intermédiaire de la quarantaine de flavonoïdes qui la constituent, un des aliment les plus riche en ces composés (après le thé) (15).

Acides phénoliques et esters

b) Cire et acides gras

Ces dernières années, les alcanes, les alcènes, les alcadiènes, monoesters, diesters, esters aromatiques, acides gras et stéroïdes ont été identifiés dans de nombreux types de propolis d'origines géographiques différentes (11).

c) Les huiles essentielles et aromatiques

Les **terpènes** constituent la majeure partie des substances volatiles (qui représentent 10% des constituents de la propolis). Ils constituent un rôle important dans la détermination de la qualité de la propolis et présentent aussi des propriétés biologiques (11).

d) Pollens

Le pollen contient différentes protéines avec différents acides aminés : 16 acides aminés représentent 1% du nombre total d'acides aminés, dont 45,8% de proline et d'arginine (5).

e) Autres composants

D'autres éléments sont présents dans la propolis :

• Des éléments minéraux

Des traces de Ca, K, Mg, Na, Al, B, Ba, Cr, Fe, Mn, Ni, Sr et Zn, ainsi que des traces d'éléments toxiques tels que As, Cd, Hg et Pb, ont été découverts dans des échantillons de propolis provenant de différentes régions de Croatie. Une méthode d'émission atomique / spectroscopie d'absorption a été utilisée (16). C'est surtout le fer et le zinc qui sont retrouvés dans les échantillons (5).

Des sucres

La question de l'origine des sucres présents dans la propolis n'a pas encore été élucidée. Le nectar et le miel contiennent du fructose, du glucose et du sucrose. Certains auteurs pensent que le sucre provient de glycosides hydroxylés issus de flavonoïdes. En outre, on peut considérer que les sucres présents sont d'origines multiples (11).

9. Propriétés biologiques et pharmacologiques

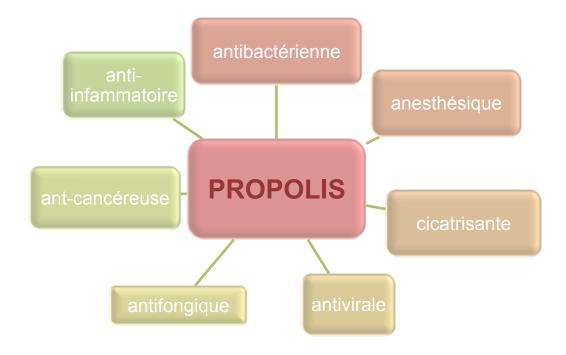


Figure 7 : les principales propriétés biologiques de la propolis (17)

De tout temps et dans toutes civilisations, les hommes ont utilisé les trésors de la ruche au profit de leur santé. La propolis présente un large spectre de propriétés médicinales.

a) Propriété antibactérienne

Le rôle antibactérien de la propolis a un intérêt au sein de la ruche. En effet, cette résine permet de lutter contre certaines pathologies bactériennes qui touchent les abeilles, c'est le cas de la loque américaine. Des auteurs ont montré son intérêt antibactérien face à une bactérie, *Bacillus larvae*, responsable de la loque américaine, une pathologie fréquemment rencontrée sur tous les continents et responsable d'une mortalité apicole très importante (5).

Du fait de sa composition chimique, et notamment de la présence de flavonoïdes, la propolis présente une activité antibactérienne (11). Depuis les années 1970, cette activité a été montrée par différentes études *in vitro*, sur différents pathogènes (3) et notamment grâce à sa capacité d'inhiber la synthèse de protéines,

d'inhiber l'adhérence ainsi que la division cellulaire, la propolis présente des vertus antibactériennes (18).

La propolis a surtout une propriété antibactérienne face à des bactéries Gram+ et Gram-, qu'elles soient aérobies ou anaérobies (19–21).

Des extraits alcooliques de propolis ont montré une action antibactérienne sur Staphyloccocus spp, Streptococcus spp (3), Bacillus spp (22) mais aussi Staphyloccocus spp (19) Streptococcus mutans (23), Escherichia coli (19) et Porphyromonas gingivalis (24). Ces bactéries d'intérêt sont celles retrouvées au niveau de la cavité orale, ainsi qu'au niveau de la sphère ORL.

Un effet bactéricide a été montré *in vitro* face à *Porphyromonas gingivalis*, bactérie Gram-, anaérobie, considérée comme un des pathogènes majeurs des parodontites agressives généralisées et chroniques sévères. Ses nombreux facteurs de virulence tel que les fimbriae (molécules de surface conférant des propriétés d'adhérence), des enzymes protéolytiques inactivant les défenses immunitaires de l'hôte, des produits métaboliques toxiques, lui confèrent un potentiel pathogène supérieur à celui des autres bactéries anaérobies. Le potentiel bactéricide de la propolis ouvre donc une perspective intéressante dans l'approche thérapeutique des pathologies de la muqueuse impliquant *P. gingivalis*.

Différents échantillons alcooliques de propolis issus de plusieurs zones géographiques (Amérique du Sud, Europe, Asie, Afrique) ont été testés *in vitro* sur *Staphylocoque Aureus* et *Escherichia coli*. L'activité antibactérienne a été mise en évidence suite à une réduction du nombre de colonie bactérienne (CFU, colony forming unit) après incubation à 35°C, 72 heures (19).

La propolis possède également des propriétés antibactériennes sur des souches multi-résistantes. Des extraits de propolis issus des îles Salomon (Océanie) ont montré un rôle antibactérien sur *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (MRSA) (25). La méticilline est un antibiotique du genre des β-lactamines et de la famille des pénicillines résistant à la pénicillinase. D'autres extraits issus d'origine géographique différente ont montré aussi une action antibactérienne vis à vis de MRSA (26).

Après analyse de la littérature, différentes études ont montré le caractère antibactérien de la propolis, quelque soit l'origine géographique de celle-ci. Cette propriété dépend de la concentration en propolis des extraits utilisés (19).

b) Propriété antivirale

La présence de flavonoïdes, terpènes, quinones, esters confère également à la propolis une action antivirale. En effet, certaines études ont montré une activité antivirale face à des virus animaux tel que le virus *Influenza* aviaire (19), mais aussi face à des virus humains.

C'est le cas du virus *Herpes simplex* de type 1 (HSV-1), virus à ADN (capside icosaédrique) de la famille des *herpesviridae*, fréquemment responsable d'infections oro-faciales. Une forte activité antivirale contre ce virus a été démontrée suite à une exposition d'extrait alcoolique de propolis à différents temps du cycle viral. De très faibles concentrations de propolis permettent cette activité. En effet, la concentration inhibitrice médiane (Cl₅₀) en propolis qui permet d'inhiber 50% de l'activité virale du HSV-1 est estimée à moins de 0,0004% (27)(28). De plus, les composants séparés de la propolis ont été comparés aux composants assemblés contenus naturellement dans la propolis brute. Les composants séparés ont une activité anti-herpétique statistiquement moindre.

Les extraits alcooliques permettent d'inhiber la réplication du cycle viral (19,27). Des extraits aqueux de propolis jouent également ce rôle. En effet, il a été montré qu'*in vitro* la Cl₅₀ en extrait aqueux de propolis était de 0,5%. Cette concentration est plus importante que l'extrait alcoolique du fait de la technique d'extraction (concentration plus faible en propolis pour l'extrait aqueux). *In vivo*, cet extrait permet aussi d'éviter une infection par HSV-1 chez le rat et une infection de la cornée chez le lapin. Enfin, l'extrait aqueux ne provoque aucune cytotoxicité *in vitro* à une concentration de 10% et pas d'effet clinique d'une éventuelle cytotoxicité à 20% *in vivo* (29).

La propolis a également une activité antivirale vis-à-vis du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), virus à ARN. Des tests *in vitro* réalisés sur des cellules microgliales et CD4+ en culture ont permis de montrer une réduction du nombre de ces cellules en présence d'extraits de propolis (de 98% et 85% respectivement à une concentration de 66,6 µg/L) (30)(31). D'autres composants tels que l'acide moronique (terpène) a été identifié comme agent antiviral face au VIH (32). La propolis permet de stopper la réplication de ce virus, et ceci dose

dépendante. Cette activité anti-VIH a été observée sur plusieurs échantillons issus d'origines géographiques diverses (33).

D'autres virus tels que myxovirus, poliovirus, coronavirus, rotavirus ont été identifiés comme étant sensibles à la propolis (19)(30).

C'est une inhibition lors de l'entrée du cycle viral ainsi que la potentialisation d'enzyme antivirale telle que la transcriptase reverse qui confèrent à la propolis son activité antivirale (30,33).

c) Propriété antifongique

La propolis présente une activité antifongique sur différents types de levures impliquées dans des pathologies de la sphère ORL.

L'extrait de propolis présente d'excellents résultats en ce qui concerne les tests in vitro contre les levures identifiées comme agents mycotiques.

Une étude s'intéressant à pas moins de 80 souches de *Candida* a montré que l'extrait alcoolique de propolis, outre ses propriétés fongistatiques, présente également des propriétés fongicides à de faibles concentrations (34). Il a été montré aussi que *Candida albicans* était plus sensible à la propolis que *Candida tropicalis* et *Candida guilliermondii*. *Candida albicans* a un intérêt majeur puisque c'est cette levure qui est généralement impliquée dans les mycoses retrouvées au niveau de la cavité buccale.

Dans le traitement médicamenteux des candidoses buccales aiguës ou subaiguës, le traitement de choix est l'Amphotéricine B (Fungizone®). Une récente étude a montré le caractère antifongique d'extrait alcoolique de propolis contre *Candida* en utilisant l'Amphotéricine B comme contrôle. Les auteurs ont même montré que l'extrait de propolis a une activité fongistatique et fongicide plus importante que le fluconazole (35).

Des souches de *Candida* résistantes à la nystatine ont été également testées. La nystatine est également une thérapeutique de choix dans le traitement médicamenteux des candidoses aiguës et subaiguës. De faibles concentrations de propolis permettent une action fongicide vis-à-vis de ces levures (34).

Les extraits alcooliques de propolis ouvrent donc une perspective dans la prévention et le traitement de pathologies candidosiques de la cavité buccale.

Une immuno-modulation, avec stimulation du système immunitaire et en particulier des macrophages, expliquerait cet effet thérapeutique. Les macrophages jouent un rôle important dans l'élimination de ces levures.

De plus, il a été montré que les extraits de propolis augmentent significativement la production d'espèces oxydantes, la consommation d'oxygène, l'activité microbicide et l'activité myéloperoxydase des neutrophiles contre différents isolats de *C. albicans* (36).

d) Propriétés anti-inflammatoire et immunomodulatrice

Un composé, majoritaire constituant de la propolis, possédant des propriétés anti-inflammatoires et anti-oxydantes est le phényl éthyl ester de l'acide caféique ou CAPE (caffeic acid phenyl esther) (37).

Comme le CAPE est lipophile, il peut facilement entrer dans la cellule pour inhiber les enzymes LOX et COX, qui inhibent indirectement la voie arachidonique. L'inhibition de l'acide arachidonique empêche la libération de prostaglandines et de leucotriènes responsables de l'inflammation. Le CAPE augmente également la production de cytokines anti-inflammatoires : l'interleukine 4 et 10 (IL4 et IL10) et TNF-Y (38)(39). De plus, CAPE est un inhibiteur puissant de la prolifération des lymphocytes T. Cette inhibition est due à la suppression à la fois de la transcription du gène de l'IL-2 et de la synthèse de l'IL-2 dans les lymphocytes T stimulés (40).

Il a été également montré que des propolis d'origines différentes ont une activité immunomodulatrice qui varie (41). Par exemple, CAPE est majoritairement retrouvé dans la propolis des zones tempérées et retrouvé à l'état de trace dans la propolis des zones tropicales (comme la propolis verte du Brésil).

e) Propriété anti-cancéreuse

CAPE, ester dérivé de l'acide caféique et du 2-phényléthanol, est l'un des composant le plus bioactif retrouvé dans la propolis. Outre ses propriétés anti-inflammatoires, anti-virales et immuno-modulatrices, il présente aussi une activité anti-cancéreuse (42).

En effet, il permet un effet anti-cancéreux direct en inhibant la prolifération de cellules tumorales telles que celles retrouvées dans les carcinomes épidermoïdes buccaux (OSCC, oral squamous cell carcinoma); les carcinomes épidermoïdes représentant 90% des cancers de la sphère buccale (7). CAPE permet également de supprimer la prolifération *in vitro* de cellules tumorales issues du cancer du sein (43), de la prostate (44), du poumon (45) et de cancers oraux (46).

Dans le cas de cellules orales (**Figure 8**), si on compare la concentration inhibitrice médiane en CAPE (IC_{50} , qui permet d'inhiber la prolifération de 50% des cellules) des cellules tumorales par rapport à celle des cellules physiologiques (fibroblastes), on peut constater que l' IC_{50} est plus faible pour les cellules tumorales. Ce qui laisse penser que l'on peut cibler des cellules d'intérêt grâce au CAPE.

Human Oral Cell Lines	IC ₅₀ (μM)	
Oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma (OSCC) cell line TW2.6	72.1	
Oral submucosus fibroblast (OSF)	90.6	
Neck metastasis of Gingiva carcinoma (GNM)		
Tongue squamous cell carcinoma (TSCCa)		
Oral squamous cell carcinoma (SAS)	129.7	
Oral epidermoid carcinoma-Meng 1 (OEC-M1)		
Normal human oral fibroblast (NHOF)		
Buccal mucosal fibroblast (BF)	341.0	

Figure 8 : Concentration inhibitrice médiane (IC₅₀) de CAPE inhibant la prolifération de cellules orales cancéreuses et physiologiques (47)

Grâce à sa capacité à arrêter le cycle cellulaire, d'induire l'apoptose de cellules tumorales ainsi que de réduire l'expression de facteurs de croissance et de facteurs de transcription tel que NF-kB, CAPE est un excellent agent anti-cancéreux (43)(48). Le facteur nucléaire NF-kB est une protéine de signalisation importante jouant un rôle clé dans la survie cellulaire ainsi que dans la réponse cellulaire au stress et la

réponse immunitaire à l'infection (49). Des pathologies inflammatoires, cancéreuses et auto-immunes ont été reliées à une mauvaise régulation de NF-κB (49).

De plus, dans le cadre de tumeurs mammaires, il a été montré que CAPE réduit de manière dose-dépendante la production de facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF, vascular endothelium growth factor) par les cellules épithéliales issues de tumeur mammaires (lignée MDA-231) et la formation de tubes capillaires, permettant des effets inhibiteurs sur l'angiogenèse (43).

CAPE a également une fonction de régulation du gène mdr-1, gène considéré comme responsable de la résistance des cellules aux agents de chimiothérapie (43).

Un autre composant important et spécifique de la propolis est l'artépilline C (acide 3,5-diprényl-4-hydroxycinnamique), qui est un composé phénolique uniquement trouvé dans la propolis verte brésilienne et est l'un de ses principaux constituants (41). L'artépilline C peut induire l'apoptose des cellules leucémiques *in vitro* et *in vivo* (40). L'administration orale d'artépilline C a également été rapportée pour prévenir le développement d'adénome chez un modèle murin présentant des adénocarcinomes (50).

f) Propriété anti-parasitaire

La propolis a une action anti-parasitaire (51). Les pathologies impliquant des parasites buccaux étant très peu fréquentes en Europe occidentale, nous n'insisteront pas sur cette propriété.

g) Propriété anti-oxydante

La propolis est un produit de la ruche composé de nombreuses substances antioxydantes (52), en particulier les vitamines A et E, CAPE et les flavonoïdes.

In vivo, la propolis réduit significativement la lipoperoxydation de certains organes tels que le foie, le rein, le poumon et module l'expression d'enzymes anti-oxydantes (catalase, superoxide dismutase, glutathion peroxydase) (53).

h) Propriété anesthésique

Des études précliniques menées sur le rat et la souris ont montré un effet anesthésique après application locale de propolis sur la cornée (2)(54). Après application, une anesthésie complète de la cornée chez l'animal est observée. Il a également été montré que l'injection en sous-cutané d'ester (CAPE) et d'un flavonoïde (5,7-dihydroxyflavanone ou pinocembrine), deux composants présents dans la propolis, produit une anesthésie locale similaire à la lidocaïne (54).

D'autres auteurs ont montré que cette résine est 3 fois plus puissante que la cocaïne et 52 fois plus puissante que la procaïne dans des tests effectués chez le lapin (2), tout en limitant la toxicité des produits anesthésiques telle que la cocaïne.

i) Propriété cicatrisante

Corolaire d'un effet antioxydant et de la présence de certains acides aminés comme la proline impliquée dans la synthèse d'élastine et de collagène, la propolis possède une action cicatrisante. Des tests effectués sur la pulpe dentaire de rats montrent une réparation pulpaire après dommage de celle-ci (55,56).

CHAPITRE II

Intérêt clinique de la propolis dans le traitement des maladies de la muqueuse buccale

1. Introduction

De tout temps et dans toutes civilisations, les hommes ont utilisé les trésors de la ruche au profit de leur santé. Les Grecs et les Romains utilisaient déjà la propolis pour guérir les abcès de la peau. A travers les siècles, son utilisation en pratique médicale a évolué. Les anciens Egyptiens connaissaient les avantages de la propolis et ce produit est encore utilisé aujourd'hui dans beaucoup de pays au monde (5).

L'intérêt de la propolis comme alternative thérapeutique est multiple. Elle est biocompatible, non toxique à des doses thérapeutiques, disponible, présente peu d'interactions avec les médicaments (intérêt chez les patients polymédiqués) et son coût est faible (17). De rares cas de réaction allergique ont été mis en évidence (57), mais la plupart des sujets qui ont développés ces réactions présentaient des prédispositions. Ainsi, la propolis doit être évitée chez les personnes présentant une prédisposition allergique et les personnes allergiques aux pollens (58). La propolis semble ainsi présenter un intérêt dans la prévention et le traitement de pathologies de la muqueuse buccale.

2. Application dans le cadre de pathologies virales

a) Le virus HSV (Herpes Simplex Virus)

Deux types de virus, le virus *Herpes simplex* de type 1 (HSV-1) et le virus *Herpes simplex* de type 2 (HSV-2), peuvent être à l'origine de l'infection couramment appelée herpès. Ces virus appartiennent à la famille des Herpesviridae, et font partie des virus à ADN. Ce virus est asymptomatique dans 90% des cas.

i. Transmission et localisations

L'espèce humaine représente le seul réservoir de l'HSV, sa transmission est interhumaine.

Le HSV-1 se transmet principalement par contact des muqueuses buccales et provoque des infections à l'intérieur ou autour de la bouche (herpès orofacial/labial).

Le HSV-2 se transmet presque exclusivement par voie sexuelle et provoque généralement des infections génitales. Néanmoins, le HSV-1 peut également être transmis dans la zone génitale lors des rapports oro-génitaux et provoquer un herpès génital (59).

ii. Mode d'action

Le virus de l'herpès se réplique dans les cellules épithéliales puis infecte les terminaisons sensitives d'un neurone. Le virus suit alors une voie axonale rétrograde jusqu'au corps du neurone situé dans le ganglion trigéminal au niveau oro-facial. S'ensuivent une réplication et une infection de voisinage, le système immunitaire étant incompétent dans le ganglion. La réactivation de cette infection du ganglion sera à l'origine de récurrences herpétiques.

iii. Manifestations cliniques et traitements habituels

· La primo-infection herpétique

Classiquement caractérisée par l'apparition de vésicules regroupées en bouquet sur des plages inflammatoires localisées au niveau oral, la primo-infection herpétique s'accompagne signes généraux de (fièvre, hypersialorrhée, inflammatoires, difficultés adénopathies dysphagies importantes avec d'alimentation).

La guérison s'obtient en 2 à 3 semaines, sans séquelles.

Le traitement repose généralement sur un traitement antiviral, dès que le diagnostic clinique est évoqué, par aciclovir (15 mg/kg) pendant 5 à 10 jours, et traitement symptomatique (povidone iodée pour éviter une surinfection).

L'herpès récidivant

Cette pathologie touche généralement 30% de la population. Le virus peut reprendre un cycle réplicatif à l'occasion d'une réactivation, favorisée par un facteur

déclenchant (fièvre, exposition aux UV, menstruation, stress, fatigue, infection aiguë, traitement chirurgical, traumatisme et baisse de l'immunité).

La fréquence des récurrences est variable d'un sujet à l'autre, et diminue avec le temps.

La nature des lésions est similaire à la primo-infection herpétique, avec présence de prodromes dont prurit avec absence de signes généraux. La topographie des lésions quant à elle change, les vésicules sont localisées au niveau latéro-labial (jonction cutanéo-muqueuse des lèvres), mais aussi sur les narines, le menton et les joues. Les bouquets de vésicules persistent 48 heures en moyenne et évoluent en croûtes qui guérissent en quelques jours.

Le traitement débute dès l'apparition des prodromes et consiste en un traitement local (crème à base d'aciclovir à 5%, ou de penciclovir à 1%) ou un traitement systémique (aciclovir voire valaciclovir ou famciclovir).

iv. Intérêt de la propolis

Une étude clinique récente, multicentrique, randomisée, contrôlée s'est intéressée au traitement local de lésions labiales herpétiques (herpès récidivant) à un stade précis (papule sur fond érythémateux). Son but a été de comparer un traitement par pommade contenant 5% d'aciclovir (traitement habituellement prescrit) à un traitement local par baume à lèvre contenant 0,5% d'extrait de propolis. Les critères cliniques de succès ont été la complète réépithélialisation des lésions ou la formation de croûtes (guérison). Pas moins de 188 patients ont été traités dans chaque groupe. Le traitement par application cutanée d'un baume à lèvre contenant 0,5% d'extrait de propolis s'est avérée statistiquement supérieure dans le traitement des épisodes d'herpès labiaux, comparée à l'application d'une crème contenant 5% d'aciclovir, chez des patients présentant des lésions en phase papuleuse/érythémateuse lors de l'inclusion (60).

De plus, après la validation *in vitro* et *in vivo* du rôle antiviral et cytotoxique de la propolis, des pharmaciens se sont intéressés à la formulation de la propolis dans le cadre du traitement des lésions herpétiques (61). Des chercheurs brésiliens ont développé un système de livraison topique thermorégulé libérant de la propolis verte que l'on trouve spécifiquement au Brésil. Ce système mucoadhésif a été

validé par une étude clinique. Outre le comportement pseudoplastique de ce produit, il possède des propriétés mucoadhésives permettant une libération prolongée de la propolis au cours du temps, avec une libération rapide pendant les 3 premières heures et une libération continue pendant 24 heures. Or, on sait que dans le cadre de lésions péri-orales associées à l'herpès récidivant, l'évolution des vésicules se fait dans les 48 heures, ce produit aurait un intérêt dans le traitement local à raison d'une application par jour jusqu'à guérison complète. La réduction du nombre de prise de médicament permet également d'améliorer l'observance du patient (61).

Il est important de noter que les études cliniques soulignent bien la non-toxicité et l'absence d'effets indésirables lors du traitement utilisant des extraits de propolis (60,61).

D'après la littérature, la propolis a donc un intérêt dans le traitement des lésions associées à l'herpès.

b) Autres pathologies virales

Aucune étude clinique ne s'intéresse à ce jour à l'intérêt de la propolis dans d'autres pathologies virales de la muqueuse orale, sachant que la topographie de la varicelle et du zona est généralement caractérisée par un exanthème.

3. Applications dans le cadre de pathologies mycosiques orales

a) Candidose buccale

i. Introduction

Les mycoses buccales sont des infections opportunistes causées par des germes saprophytes et sont le témoin d'un déséquilibre de la flore buccale dont il faut trouver l'étiologie. Les candidoses sont les mycoses les plus fréquentes de la cavité buccale (62). Candida albicans est l'agent étiologique le plus fréquent (63).

ii. Facteurs favorisants

Plusieurs facteurs peuvent être à l'origine d'un déséquilibre de la flore orale (63):

• Intrinsèques :

- ✓ Locaux : hyposialie ou xérostomie, traumatisme, brûlure, manque d'hygiène, tic de léchage.
- ✓ Généraux : âge (prématuré, nouveau-né, nourrisson avant 1 an, vieillard), grossesse (par modification de l'état hormonal), diabète (hyperglycémie et perturbation de l'activité phagocytaire des polynucléaires), hypoparathyroïdie, insuffisance surrénalienne, insuffisance thyroïdienne, carences nutritionnelles, immunodépression (SIDA), affection intercurrente infectieuse ou maligne (cancer, hémopathies, aplasies médullaires.

Extrinsèques

Ils sont essentiellement iatrogènes :

- ✓ Médicaments: antibiotiques, corticoïdes, immunosuppresseurs, hormones contraceptives, radiothérapie cervicofaciale, chimiothérapie anticancéreuse.
- ✓ Chirurgie: digestive, cardiaque, greffes d'organes, cathéters intraveineux, prothèses.

iii. Manifestations cliniques

Différentes manifestations cliniques sont associées au déséquilibre de la flore buccale par *Candida* (63)(64):

Candidoses aiguës

✓ Forme pseudomembraneuse ou « muguet »

Une sensation de brûlure, un goût métallique ou une sécheresse buccale sont des prodromes quant à l'apparition de la pathologie. Des plages inflammatoires érythémateuses suivent l'apparition de prodromes. Vers le 2^{ème} ou 3^{ème} jour, des efflorescences blanchâtres plus ou moins épaisses, vont confluer. Un risque de passage à la chronicité et/ou d'extension au niveau intestinal est possible.

✓ Forme aiguë atrophique

Il s'agit d'une glossite dépapillante diffuse débutant au niveau du sillon médian puis s'étendant à toute la langue.

Candidoses chroniques

✓ Formes chroniques atrophiques sous-prothétiques

Cette forme apparaît chez les personnes âgées porteuses de prothèses amovibles. Elle se manifeste par une plage rouge vif dont la surface est veloutée ou cartonnée avec une légère kératinisation en surface.

✓ Glossite Iosangique médiane

Cette forme se caractérise par une plage érythémateuse grossièrement losangique du dos de la langue, en avant du V lingual, avec généralement une lésion palatine, en « miroir », faite de petites macules érythémateuses : l'ouranite candidosique. Asymptomatique, elle est généralement découverte fortuitement à l'occasion d'un examen clinique de routine.

✓ Perlèche, ou chéilite angulaire

Cette forme est observée au niveau de la commissure labiale. Sur le versant cutané, la peau est rouge, fissurée et encroûtée.

✓ Formes hyperplasiques (ou hypertrophiques)

Pouvant présenter un aspect pseudotumoral, la biopsie permet de trancher en cas de doute (carcinome épidermoïde).

✓ Langue noire villeuse

C'est une forme particulière de glossite, due à une hypertrophie des papilles filiformes de la face dorsale de la langue, prenant par oxydation de la kératine une teinte brune, voire noire. Elle est classée le plus souvent, à tort, dans les mycoses ; en effet, la recherche de *Candida* est le plus souvent négative et elle résiste aux traitements antifongiques classiques.

iv. Traitements habituels

Le traitement curatif des candidoses orales est souvent d'abord local. Il peut être débuté sous forme de bains de bouche composés d'eau bicarbonatée à 14 %.

Après examen mycologique (frottis buccal) et si le nombre de colonies présentes est supérieur à 30, un traitement systémique peut être mis en place. Il repose sur l'utilisation topique d'Amphotéricine B, de nystatine ou de miconazole (65). Dans les formes, chez les patients immunodéprimés ou après échecs répétés des traitements locaux, le traitement est systémique (63).

Le traitement préventif vise à corriger les facteurs de risque, et repose essentiellement sur des conseils hygiéno-diététiques : retrait des prothèses amovibles, immersion dans une solution de bicarbonate, rinçage de la bouche avec des solutions alcalines (bicarbonatées).

v. Intérêt de la propolis

Un essai clinique brésilien multicentrique, randomisé, contrôlé, incluant 40 patients a comparé l'utilisation d'un gel oral de miconazole (2%, 20 mg/g) face à l'utilisation d'un gel oral composé d'extrait alcoolique de propolis brésilienne (2%) dans le traitement des candidoses sous-prothétiques chez le sujet adulte.

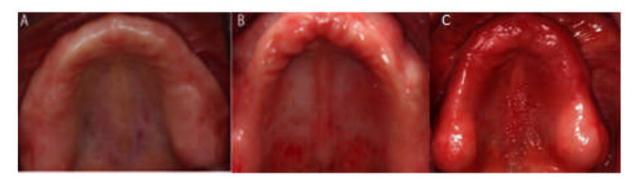


Figure 9 : Score de Newton des candidoses sous-prothétiques A. physiologique B. Classe II C. Classe III (66)

Les deux traitements ont réduit de manière statistiquement significative le score de Newton (figure 9) (p<0,0001), avec un taux de guérison en moyenne de 70%,

similaire entre les deux groupes (67). Une étude pilote incluant 30 patients présentant une candidose sous-prothétique a montré des résultats similaires (68). Une application topique via un gel présente l'avantage d'avoir un temps d'action plus long et une application aisée.

Un essai clinique brésilien préliminaire, comparant un traitement par application directe (par tamponnement) d'extrait alcoolique de propolis (20%) à un traitement par nystatine (100 000 UI/MI) a montré la guérison des lésions candidosiques sousprothétiques dans les deux cas (69).

Le traitement topique par extrait alcoolique de propolis (sous forme de gel ou par application directe) apparaît donc comme une alternative thérapeutique et préventive aux traitements antifongiques conventionnels dans le cadre de lésions candidosiques chroniques sous-prothétiques (67)(69)(68).

Après analyse de la littérature, la propolis présente un intérêt dans le traitement de candidoses chroniques, cependant aucune étude n'évoque la propolis comme alternative thérapeutique dans le traitement de candidoses aiguës (forme pseudomembraneuse).

b) Autres pathologies mycosiques

La candidose orale est la mycose la plus retrouvée au niveau de la cavité orale. D'autres pathologies mycosiques peuvent être retrouvées au niveau de la cavité buccale (histoplasmose, paracoccidoïdomycoses, coccidoïdomycoses, géotrichose...) mais au vu de leur très faible prévalence en Europe, ces pathologies ne seront pas traitées dans ce travail.

4. Applications dans le cadre de pathologies inflammatoires orales

a) Mucites radio- et chimioinduites

i. Introduction

Suite à un acte de radiothérapie cervico-facial, des répercussions buccales peuvent apparaître et sont corrélées à la dose délivrée ainsi qu'au territoire d'irradiation. Ces répercussions peuvent être aiguës (mucite) ou chroniques

(hyposialie, altération du goût, ostéoradionécrose, trismus). La radiomucite est la complication aiguë la plus fréquente, avec des conséquences nutritionnelles et sur la qualité de vie, et est dans 86% des cas, un motif d'arrêt du traitement.

Une chimiothérapie, thérapeutique intégrante dans le traitement des cancers, peut aussi présenter des répercussions buccales : mucites, infections dues à la neutropénie, maladie parodontale, hyposialie, altération du goût (70,71). Ces répercussions sont à corréler à la durée du traitement et au type de molécule utilisée.

ii. Signes cliniques

La classification internationale de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) datant de 1979 classe les mucites bucco-pharyngées en fonction du degré de sévérité (**Figure 10**). C'est la classification la plus couramment admise.

Généralement, les mucites bucco-pharyngées sont caractérisées cliniquement par l'apparition d'érythème et d'ulcérations. La guérison est généralement complète 2 à 3 semaines après la fin du traitement (correspondant au temps de maturation cellulaire).

Grade 0	Aucune altération
Grade 1	Dysesthésie, érythème
Grade 2	Erythème, ulcérations, alimentation solide possible
Grade 3	Ulcération : alimentation liquide seulement
Grade 4	Aucune prise d'aliments <i>per os</i> n'est possible

Figure 10 : Classification clinique des mucites bucco-pharyngées selon l'OMS (1979)

iii. Traitements habituels

L'Association Francophone des Soins Oncologiques de Support (AFSOS) préconise en traitement préventif (72) :

• La nécessité d'un bilan bucco-dentaire systématique, avant tout traitement anti-cancéreux.

- Une hygiène bucco-dentaire stricte : après chaque repas, ou trois fois par jour incluant un brossage avec une brosse souple et avec un dentifrice sans menthol, un entretien des prothèses. Les bains de bouche antiseptiques et antifongiques préventifs sont à proscrire. Préférer les bains de bouche à base de bicarbonate de sodium à 1,4%,
- Stimuler la production de salive (glaçons, gomme à mâcher, bâtonnets glycérinés neutres, salive artificielle),
- Lubrifier : vaseline sur les lèvres, application de gel lubrifiant (BioXtra® par exemple).

La thérapeutique symptomatique dépend du grade clinique, et est axée autour d'antalgiques de pallier I et II et de bains de bouche contenant de la lidocaïne (2%). Dans les stades avancés, une prise en charge médicale parentérale est nécessaire (alimentation est traitement) car l'alimentation *per os* est impossible.

iv. Intérêt de la propolis

Un essai clinique de phase II datant de 2014, incluant 24 patients débutant une radiothérapie cervico-faciale dans le but de traiter un cancer oral, a testé l'efficacité d'un gel mucoadhésif contenant 5% de propolis dans la prévention de radiomucites. Ce gel était appliqué 3 fois par jour, sur toute la durée de la radiothérapie ainsi que deux semaines suivant la thérapeutique. Sur ces 24 patients, 20 n'ont pas développé de mucite radioinduite, deux patients ont développé une mucite de grade 1 et deux de grade 2 (73).

Le cancer du sein est associé à un nombre important de mucites chimioinduites, comparé aux autres cancers présentant une tumeur solide (tels que les cancers ORL). Un essai clinique pilote italien récent (2017), s'est intéressé à l'efficacité clinique d'un extrait sec de propolis dans la prévention de chimiomucites chez des patientes atteintes d'un cancer du sein recevant une chimiothérapie. La propolis (8-10 mg/kg/jour) a été administrée par voie *per os* sous forme de comprimés à raison de 3 fois par jour. Les patientes traitées ainsi que les patientes non traitées par propolis ont toutes reçu des instructions quant à l'hygiène bucco-dentaire, et pris des bains de bouche contenant du bicarbonate de sodium. Aucune des 30 patientes du groupe expérimental utilisant les comprimés de propolis n'ont présenté de mucite

supérieure au grade 1 durant le 1^{er} cycle de chimiothérapie (contre 5 patientes pour le groupe témoin, avec mucites de grade 2 et 3). La différence entre les deux groupes a été statistiquement mise en évidence durant le premier cycle de chimiothérapie, mais pas pour les cycles suivants (2 à 8) (74). La propolis a donc un intérêt dans la prévention des mucites induites par la doxorubicine et le cyclophosphamide.

Un autre essai clinique incluant 72 patients a montré l'intérêt de la propolis en bain de bouche comme moyen de prévention des complications orales chez des patients traités par chimiothérapie pour des leucémies (75). Deux autres essais cliniques datant de 2015 et 2016, randomisés et contrôlés, ont montré une différence statistiquement significative de l'utilisation de propolis en bain de bouche (30% d'extrait) dans la prévention et le traitement des mucites chimioinduites dans le cadre des cancers ORL. Dans le groupe utilisant ce bain de bouche, 65% des patients présentant une mucite ont été quéris au bout de 7 jours(76)(77).

Utilisée de manière topique (bain de bouche, gel mucoadhésif) ou systémique (comprimés), la propolis présente un intérêt dans la prévention et le traitement des radio-chimiomucites. La prévention de ces complications est essentielle dans la prise en charge du patient : d'une part elle permet un meilleur niveau de vie et de plus elle augmente la compliance des patients aux traitements anti-cancéreux(75).

b) Ulcérations aphtoïdes

i. Introduction

Un aphte correspond à une ulcération arrondie et douloureuse précédée d'une sensation de cuisson, à fond jaune beurre frais, délimitée par un liseré érythémateux, infiltrée mais non indurée, guérissant en 5 à 10 jours (78).

Les aphtes buccaux sont sporadiques ou récurrents dans l'aphtose buccopharyngée récidivante (ABPR), retrouvés dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) par exemple. Les récurrences aphtoïdes affectent 20% de la population générale (79).

ii. Facteurs déclenchants

Des facteurs alimentaires (agrume, noix, gruyère, tomate), médicamenteux (AINS, sels d'or, opiacés, alendronate...) peuvent favoriser l'apparition de cette pathologie et le lauryl sulfate de sodium contenu dans les dentifrices.

iii. Signes cliniques

Différents types d'aphtes oraux peuvent être distingués sur le plan clinique :

- l'aphte vulgaire : ulcération dont la taille est généralement inférieure au centimètre,
- l'aphte géant : ulcération dont la taille est généralement supérieure au centimètre, pouvant perdurer plusieurs mois et pouvant laisser une cicatrice,
- l'aphte miliaire : érosions multiples (généralement supérieur à 10) et millimétriques (taille inférieure à 2mm).

Des manifestations extra-orales peuvent aussi être rencontrées avec des localisations multiples (cutanée, génitale, oculaire, digestive...) (80).

iv. Traitements habituels

La majorité des cas (cas de l'aphte vulgaire) ne requiert pas de traitement ou alors un traitement symptomatique (gel de lidocaïne 2%, hygiène bucco-dentaire). Dans certains cas précis (aphtose), un traitement systémique (à base de colchicine, corticoïde ou thalidomide) peut être nécessaire (78).

v. Intérêt de la propolis

Un essai clinique randomisé à bras parallèle, incluant 19 patients souffrant de récurrence aphtoïde (4 poussées par an), a comparé un traitement *per os* de propolis (500 mg) à un placebo sur une période de 6 à 12 mois. Les résultats ont montré une réduction statistiquement significative du nombre de récurrences, ainsi qu'une nette amélioration de la qualité de vie (81).

Un essai clinique multicentrique s'intéressant à l'efficacité des alternatives thérapeutiques utilisées dans la prévention des APBR a confirmé que la propolis réduisait de manière significative le temps de guérison des ulcérations (25 patients traités par propolis) (82).

La propolis, de part ses propriétés anti-inflammatoires et antalgiques présente également un intérêt dans la prévention des récurrences aphtoïdes.

c) Kératoses orales : cas du lichen plan buccal

i. Introduction

Les kératoses se définissent comme une modification histologique de la muqueuse buccale, par apparition d'une couche cornée, ainsi qu'une couche granuleuse.

Le lichen plan buccal (LPB) est une dermatose bénigne mais à potentiel de transformation maligne (1 à 3 %), touchant principalement les adultes de 30 à 60 ans.

ii. Facteurs déclenchant

Les LPB peuvent être :

- primitifs ou idiopathiques (patients anxieux, présentant des pathologies psychosomatiques, ou encore des patients cancérophobes)
- secondaires ou lichénoïdes (diabète, hépatite C, traitement à base de sels d'or).

iii. Signes cliniques

Généralement retrouvé sur la face interne des joues, et sur la face dorsale de la langue, il existe différentes formes cliniques :

 Le lichen quiescent: il présente des stries blanchâtres plus ou moins marquées en réseau dendritique, ou en feuilles de fougère (Stries de Wickham), en nappe, en plaque ou encore en pointillés... Il peut être associé à des lésions cutanées (localisées au niveau du poignet ou de la verge). Il existe des aspects atypiques : érythémateux, pigmentaire (lichen plan nigrans), ou encore bulleux,

- Le **lichen évolutif ou érosif** : qui souvent fait suite au lichen quiescent, caractérisé par des plaques érosives importantes et douloureuses,
- Des formes hyperkératosiques ou atrophiques.

iv. Traitement habituels

Dans le cadre du lichen plan quiescent, en cas d'absence de symptômes, une surveillance semestrielle est conseillée. En présence de symptomatologie, une crème à base de trétinoïne (0,05%) peut être proposée.

Dans le cadre de lichen érosif, une corticothérapie topique doit être proposée dans un premier temps (prednisolone 40 mg en bain de bouche ou de préparation magistrale contenant du clobétasol). En cas d'échec de cette corticothérapie par voie locale, une corticothérapie par voie générale (prednisolone 0,5 à 1 mg/Kg/jour) peut être proposée en absence de contre-indications. En cas de traitement au long court, un bilan médical préalable est nécessaire (glycémie à jeun, bilan lipidique, hépatique, rénal, contrôle de la tension artérielle, radiographie pulmonaire et examen bactériologique des selles).

v. Intérêt de la propolis

Un seul essai clinique datant de 2018 s'est intéressé au traitement utilisant de la propolis dans le cas de lichen plan symptomatique (atrophique et érosif). 27 patients ont été inclus dans cette étude. Le groupe traité par un gel contenant un extrait alcoolique de propolis (12 patients) a été comparé au groupe contrôle (gel contenant de la triamcinolone – 15 patients), à J0, J7 et J14. Les patients traités par le gel de propolis ont montré une diminution statistiquement significative de la douleur ainsi qu'une réduction de l'érythème oral associé aux lésions entre la première (J0) et la deuxième visite (J7) (83).

Un gel de propolis, en application topique, représente donc une alternative dans la thérapeutique symptomatique de lichens plans buccaux. Cette perspective est intéressante à la vue des traitements habituellement utilisés (corticoïdes), traitements

présentant de nombreuses interactions médicamenteuses et de nombreux effets secondaires. D'autres essais cliniques seraient intéressants à réaliser dans ce domaine.

d) Gingivites

i. Introduction

La gingivite fait partie des maladies parodontales, qui sont des maladies inflammatoires d'origine infectieuse. Ces maladies parodontales touchent 80% des français de 35 à 44 ans. Elles peuvent être superficielles et réversibles (cas des gingivites) mais peuvent aussi atteindre le parodonte profond (cas des parodontites).

Dans ce travail, qui s'intéresse aux pathologies de la muqueuse, nous ne parlerons que de la gingivite, altération inflammatoire superficielle et réversible de la gencive.

ii. Etiologies

La classification d'Armittage datant de 1999 classe les maladies parodontales en fonction de leur origine (84):

- Induites par la plaque (plaque uniquement, associée à des facteurs systémiques, des médicaments ou de la malnutrition)
- **Non-induites par la plaque** (origine bactérienne, fongique, virale, génétique, traumatique, ou encore auto-immune).

iii. Traitements habituels

Dans le cadre de gingivite, le traitement débute par une thérapeutique initiale comprenant une éducation à l'hygiène bucco-dentaire, suivie d'un détartrage et d'un surfaçage, enfin un antiseptique peut être proposé (composé en général de chlorhexidine 0,12% deux fois par jour pendant 7 jours). Une réévaluation à 3 mois est par la suite effectuée pour évaluer d'une part le contrôle de plaque, et d'autre part la diminution de l'inflammation.

iv. Intérêt de la propolis

Un essai clinique récent, randomisé et contrôlé a comparé l'effet de 3 bains de bouche (propolis 2%, chlorhexidine 0,12% et placebo) sur la gingivite chez 60 patients. Le saignement papillaire (PBS, Papillary Bleeding Score) a été évalué au début puis à 28 jours après avoir pris le bain de bouche matin et soir. Une réduction du saignement papillaire grâce au bain de bouche à la propolis a été montrée. De plus, chez les jeunes patients, cette réduction était statistiquement significative entre le bain de bouche à la propolis et le bain de bouche à base de chlorhexidine (85). Cette tendance avait été montrée par des essais préliminaires (86)(9)(87)(88).

Un gel de propolis a également été testé, donnant des résultats similaires, à savoir une réduction de l'inflammation(89).

La propolis présente donc un intérêt dans la diminution de l'inflammation retrouvée lors des gingivites. Il est à noter qu'il faut, parallèlement à l'utilisation de bain de bouche ou de gel, trouver l'étiologie de la pathologie (plaque ou autre) et la gérer (détartrage, changement éventuel de médicament).

5. Autres pathologies de la muqueuse orale

- a) Lésions dysplasiques de la muqueuse buccale
 - i. Introduction

L'Académie de Médecine définit la dysplasie épithéliale comme « un trouble de la croissance, de la différenciation et de la maturation des kératinocytes de l'épithélium, d'aspect clinique variable et correspondant à des lésions kératosiques inhomogènes et/ou érythroplasiques. (...) On décrit trois degrés histologiques d'atypies : légères, modérées et sévères ». Les formes légères à modérées pouvant être réversibles en cas de suppression des agents carcinogènes : alcool et tabac principalement.

ii. Traitement habituel

La détermination de l'étiologie de la lésion ainsi que son exérèse complète sont à réaliser et dans tous les cas identifier les facteurs de risques (alcool et tabac) et les supprimer définitivement si possible.

iii. Intérêt de la propolis

Aucune étude n'a été entreprise chez l'homme. Cependant, des études précliniques récentes chez le rat ont montré qu'une injection intra-péritonéale de 100 mg/kg, 200 mg/kg, et 400 mg/kg de propolis permet de réduire le degré de dysplasie épithéliale linguale induite chez l'animal (90)(91).

Ces études ouvrent des perspectives intéressantes dans le traitement des dysplasies chez l'homme. Une réduction du degré de dysplasie permettrait par exemple un traitement chirurgical plus conservateur voire éviter de traiter ces lésions chirurgicalement.

b) Autres pathologies

Aucune étude ne s'intéresse aux autres pathologies retrouvées au niveau de la muqueuse buccale telle que la glossodynie, la stomatodynie, la langue géographique... mais à la vue des propriétés biologiques et pharmacologiques que représente la propolis, on suppose qu'un extrait de propolis puisse avoir un effet positif dans l'amélioration de la qualité de vie de ces patients.

CHAPITRE III

UTILISATION DE LA PROPOLIS

Dans cette partie, nous allons décrire les contre-indications potentielles de l'utilisation de la propolis ainsi que les effets indésirables possibles. Enfin, différents produits commerciaux seront décrits.

1. Contre-indications

L'utilisation d'un traitement à base de propolis est contre-indiquée chez toute personne présentant une allergie aux produits de la ruche. La propolis doit être évitée chez les personnes présentant une prédisposition allergique et les personnes allergiques aux pollens (58).

2. Effets indésirables

L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA), dans sa saisine N°2007-SA-032, mentionne deux risques :

a) Un risque toxicologique

Il est mentionné que : « Bien que l'on ait mené relativement peu d'essais cliniques contre placebo visant à démontrer l'efficacité de la propolis, ses vertus antiseptiques, anti-inflammatoires et antioxydantes sont documentées chez l'Homme (Havsteen, 2002; Bankova, 2005; Jasprica *et al.*, 2007).

Des études récentes ne rapportent pas d'effets toxiques à des doses plus élevées, remettant en cause la valeur de 1,4 mg/kg de poids corporel proposée par Burdock pour la limite de sécurité (Sforcin, 2007). Notamment, la consommation de 1,95 g/j d'extrait sec de propolis (soit 48,75 mg/j de flavonoïdes) pendant 30 jours n'a pas entraîné d'effet indésirable (y compris de manifestations allergiques) chez 47 sujets sains, à l'exception d'une baisse légère mais statistiquement significative du nombre de globules rouges (-2,2%) et de la concentration en hémoglobine (-2,4%) observée chez les hommes mais pas chez les femmes (Jasprica *et al.*, 2007) ».

b) Un risque allergique

La saisine N°2007-SA-032 de l'AFSSA mentionne : « Un grand nombre de rapports scientifiques traite de l'allergie de contact à la propolis chez l'Homme (dermatite). Les allergènes sont identifiés et bien connus. Le 3,3-diméthylallyl caffeate est répertorié comme un allergène de contact (occupational contact dermatitis) (Hausen et al., 1987; Burdock, 1998). La spécificité des manifestations allergiques observées chez l'Homme, la plupart d'expression cutanée, est discutée, car il existe une réactivité croisée entre la propolis et le baume du Pérou. Les descriptions de manifestations allergiques après ingestion de propolis sont limitées : une étude en rapporte chez des patients sidéens (Bellegrandi et al., 1996) mais ces résultats obtenus dans un groupe de patients à risque ne peuvent pas être extrapolés à l'ensemble de la population ».

Depuis ce rapport de 2007, plusieurs cas d'allergie cutanée ont été rapportés dans la littérature (92)(93). Egalement appelée « dermatite des apiculteurs », ces manifestations sont majoritairement retrouvées chez les apiculteurs, et en particulier sur leurs mains (zone exposée lors du travail, en contact avec la propolis).

Entre 2002 et 2007, l'institut national italien de la santé a mentionné 16 cas de réaction allergique. 7 patients avaient des prédispositions allergiques, dont des allergies au pollen (58).

Afin de limiter ce risque allergique, une anamnèse complète doit être menée lors de l'interrogatoire.

3. Interaction possible

La saisine N°2007-SA-032 de l'AFSSA rapporte une réactivité croisée entre la propolis et le baume du Pérou, provenant de l'arbre *Myroxylon balsamum*. Il peut aussi exister un léger risque d'allergie croisée en cas d'allergie au « baume du tigre » ou « Tiger baume » (94).

4. Spécialités pharmaceutiques commercialisées

A l'aide d'une base de données en ligne (Vidal®) destinée aux professionnels de santé, nous avons repris tous les produits qui peuvent être utilisés dans les pathologies de la muqueuse buccale et commercialisés jusqu'en mai 2018. Il est à noter que tous ces produits, qu'ils soient conditionnés sous forme de gélule, sprays, ou gel, sont commercialisés comme des compléments alimentaires et non comme des médicaments. Ainsi, l'indication donnée par les fabricants quant à leur utilisation relève de la législation en rapport avec les aliments (AFFSA) et non des médicaments (ANSM, Agence Nationale de la Sécurité des Médicaments).

a) Voie topique – locale

Les compléments alimentaires commercialisés sont en général indiqués dans le cadre de maux de gorge, ou comme stimulant immunitaire.

i. Sprays buccaux

La base de données en ligne nous indique l'existence de 18 produits, après avoir inscrit dans la barre de recherche « propolis » « spray » « buccal ». Sur ces 18 produits, quatre ont été retirés du marché et quatre produits issus de la même marque ont la même composition mais des arômes différents. Ainsi 10 sprays buccaux sont actuellement référencés (voir **Annexe 1**).

ii. Gels oraux

Après avoir inscrit dans la barre de recherche « propolis » « gel» « oral» ou « buccal », la base de données en ligne nous indique l'existence d'un seul produit. Il se présente sous format d'unidose (voir **Annexe 2**) et peut être ainsi directement déposé au contact de la lésion.

La texture gel permet une meilleure rémanence du produit.

iii. Bains de bouche

Peu de bains de bouche à base de propolis sont commercialisés à l'heure actuelle (voir **Annexe 3**).

iv. Pastilles à sucer

Des pastilles à sucer, qu'elles soient dures ou molles (sous forme de « pâte ») sont commercialisées à l'heure actuelle (**Annexe 4**).

b) Voie générale – systémique

i. Gélules

Après avoir inscrit dans la barre de recherche « propolis » « gélule », la base de données en ligne nous indique l'existence de 32 produits dont 9 ont été retirés du marché. Dans l'**Annexe 5**, sept produits sont présentés. Ont été exclus de cette liste les gélules dont la propolis n'est pas le composant principal, et les produits non disponibles sur les sites internet des laboratoires (non accès à la complète composition). On remarquera que, selon les industriels, la quantité de propolis est généralement autour de 250 mg par gélule. On notera aussi que la composition des gélules varie entre poudre et extrait de propolis, ce qui amène un problème de compréhension de la quantité exacte de propolis contenue dans chaque gélule. En effet, s'il s'agit de poudre d'extrait brut, la quantité d'extrait de propolis est faible voir inexistante puisque la propolis n'a pas été extraite du produit brut.

On regrette donc l'absence d'informations exactes sur la quantité réelle de propolis dans certains produits.

Une multitude de produits contenant de la propolis est commercialisé, autant administrable par voie topique, que par voie systémique.

CONCLUSIONS

La propolis, substance résineuse récoltée par les abeilles possède de très nombreuses propriétés démontrées *in vitro* et *in vivo* : antibactérienne, antifongique, antivirale, antiparasitaire, immmunomodulatrice, anesthésique, cicatrisante et anti-oxydante.

Le revue de la littérature montre que la propolis est une alternative efficace dans la prise en charge des patients atteints de pathologies de la muqueuse buccale avec notamment les affections bactériennes, virales (réactivation herpétique), fongiques (candidose orale), inflammatoires (mucites radio- et chimioinduites, récurrences aphtoïdes, kératoses, gingivites). Outre la réduction des symptômes et l'augmentation de la vitesse de cicatrisation des lésions, c'est la qualité de vie chez des patients en souffrance qui s'en trouve améliorée. Par ailleurs, aucun effet secondaire associé à la propolis n'est décrit.

Il existe à l'heure actuelle un arsenal de produits contenant des extraits de propolis qui sont commercialisés avec des voies d'administration topique et ayant un intérêt en pathologie de la muqueuse buccale (sprays, gel, bain de bouche). Une administration par voie systémique est également possible sous forme de gélules. Etant considéré par la réglementation française comme des compléments alimentaires, leur délivrance n'est pas soumise à prescription médicale et ses produits sont générés par l'AFSSA.

Il ne faut pas pour autant banaliser l'utilisation de la propolis puisque des contreindications existent et notamment son utilisation est déconseillée en cas de terrain allergique et notamment pour les patients allergiques aux pollens.

La propolis comporte ainsi un potentiel d'utilisation très large dans le domaine de la pathologie de la muqueuse buccale et mérite d'occuper une position de premier plan en médecine orale d'autant que l'arsenal thérapeutique allopathique à visée orale est extrêmement limité.

D'autres études pourraient être menées pour tester son utilisation dans d'autres lésions et maladies de la cavité buccale et connaître de manière plus précise les mécanismes cellulaires et moléculaires sous-tendant ses multiples propriétés médicinales.



SIGNATURE DES CONCLUSIONS

Thèse en vue du Diplôme d'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire

Nom - prénom de l'impétrant : HERBER Valentin

Titre de la thèse : Intérêt de la propolis dans la pathologie de la muqueuse buccale

Directeur de thèse : Docteur Fabien BORNERT

VU

Strasbourg, le: 3.05.2018

Le Président du Jury,

Professeur F. MEYER

VU

Strasbourg, le :

- 4 JUIN 2018

Le Doyen de la Faculté de Chirurgie Dentaire de Strasbourg,

Professeur C. TANDEL GROSS

Faculté de Chirurgie Dentaire de Strasbourg - service de scolarité / bureau des thèses 8 rue Sainte Elisabeth - 67000 Strasbourg - Tél. : 03.68.85.60.80

BIBLIOGRAPHIE

- 1. Burdock GA. Review of the biological properties and toxicity of bee propolis (propolis). Food Chem Toxicol. 1998; 36(4): 347-63.
 - 2. Ghisalberti E.L. Propolis: a review. Bee World. 1979; 60: 59-84.
- 3. Marcucci M.C. Propolis: Chemical composition, biological properties and therapeutic activity. Apidologie. 1995; 26(2): 83-99.
- 4. Salatino A, Fernandes-Silva CC, Righi AA, Salatino MLF. Propolis research and the chemistry of plant products. Nat Prod Rep. 2011; 28(5): 925-36.
- 5. Krell R. Value added products from beekeeping. Rome; 1996. 409 p. (FAO agricultural services bulletin).
- 6. Raillet Alcide. Traité de zoologie médicale et agricole. Asselin et Houzeau. 1895;866.
- 7. S VKL. Propolis in dentistry and oral cancer management. North Am J Med Sci. 2014; 6(6): 250-9.
- 8. Schmidt EM, Stock D, Chada FJ, Garcia, Finger D, Christine Helena Frankland Sawaya A, et al. A Comparison between Characterization and Biological Properties of Brazilian Fresh and Aged Propolis [Internet]. BioMed Research International. 2014 [cité 9 oct 2017]. Disponible sur: https://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/257617/
- 9. Dodwad V, Kukreja BJ. Propolis mouthwash: A new beginning. J Indian Soc Periodontol. 2011; 15(2): 121.
 - 10. Sangalli A. Ape Nostra Amica. 1990; 12(4): 16-15.
- 11. Huang S, Zhang C-P, Wang K, Li GQ, Hu F-L. Recent advances in the chemical composition of propolis. Mol Basel Switz. 2014; 19(12): 19610-32.
- 12. Campo Fernández M, Cuesta-Rubio O, Rosado Perez A, Montes De Oca Porto R, Márquez Hernández I, Piccinelli AL, et al. GC-MS Determination of Isoflavonoids in Seven Red Cuban Propolis Samples. J Agric Food Chem. 2008; 56(21): 9927-32.
- 13. Maciejewicz W. Isolation of flavonoid aglycones from propolis by a column chromatography method and their identification by GC-MC and TLC methods. J LIQ CHROM REL TECHNOL. 2006; 24(8): 1171-9.
 - 14. Cui-ping Z, Shuai H, Wen-ting W, Shun P, Xiao-ge S, Ya-jing L, et al.

- Development of High-Performance Liquid Chromatographic for Quality and Authenticity Control of Chinese Propolis. J Food Sci. 2014; 79(7): C1315-22.
- 15. Kandaswami C, Middleton E. Free radical scavenging and antioxidant activity of plant flavonoids. Adv Exp Med Biol. 1994; 366: 351-76.
- 16. Cvek J, Medić-Šarić M, Vitali D, Vedrina-Dragojević I, Šmit Z, Tomić S. The content of essential and toxic elements in Croatian propolis samples and their tinctures. J Apic Res. 2008; 47(1): 35-45.
- 17. Khurshid Z, Naseem M, Zafar MS, Najeeb S, Zohaib S. Propolis: A natural biomaterial for dental and oral healthcare. J Dent Res Dent Clin Dent Prospects. 2017; 11(4): 265.
- 18. Ambi A, Bryan J, Borbon K, Centeno D, Liu T, Chen TP, et al. Are Russian propolis ethanol extracts the future for the prevention of medical and biomedical implant contaminations? Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm. 2017; 30: 50-8.
- 19. Kujumgiev A, Tsvetkova I, Serkedjieva Y, Bankova V, Christov R, Popov S. Antibacterial, antifungal and antiviral activity of propolis of different geographic origin. J Ethnopharmacol. 1999; 64(3): 235-40.
- 20. Oliveira AV, Ferreira AL, Nunes S, Dandlen SA, Miguel da G da G, Faleiro ML. Antibacterial activity of propolis extracts from the south of Portugal. Pak J Pharm Sci. 2017; 30(1): 1-9.
- 21. Silici S, Kutluca S. Chemical composition and antibacterial activity of propolis collected by three different races of honeybees in the same region. J Ethnopharmacol. 2005; 99(1): 69-73.
- 22. Pavilonis A, Baranauskas A, Puidokaite L, Mazeliene Z, Savickas A, Radziūnas R. [Antimicrobial activity of soft and purified propolis extracts]. Med Kaunas Lith. 2008; 44(12): 977-83.
- 23. Utispan K, Chitkul B, Monthanapisut P, Meesuk L, Pugdee K, Koontongkaew S. Propolis Extracted from the Stingless Bee Trigona sirindhornae Inhibited S. mutans Activity In Vitro. Oral Health Prev Dent. 2017; 15(3): 279-84.
- 24. Wilcko WM, Wilcko T, Bouquot JE, Ferguson DJ. Rapid orthodontics with alveolar reshaping: two case reports of decrowding. Int J Periodontics Restorative Dent. 2001; 21(1): 9-19.
- 25. Raghukumar R, Vali L, Watson D, Fearnley J, Seidel V. Antimethicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) activity of « pacific propolis » and isolated

- prenylflavanones. Phytother Res PTR. 2010; 24(8): 1181-7.
- 26. Comparative study of different Portuguese samples of propolis: Pollinic, sensorial, physicochemical, microbiological characterization and antibacterial activity. Food Chem Toxicol. 2012; 50(12): 4246-53.
- 27. Schnitzler P, Neuner A, Nolkemper S, Zundel C, Nowack H, Sensch KH, et al. Antiviral activity and mode of action of propolis extracts and selected compounds. Phytother Res PTR. 2010; 24 Suppl 1: S20-28.
- 28. Sforcin JM, Bankova V. Propolis: is there a potential for the development of new drugs? J Ethnopharmacol. 2011; 133(2): 253-60.
- 29. Huleihel M, Isanu V. Anti-herpes simplex virus effect of an aqueous extract of propolis. Isr Med Assoc J IMAJ. 2002; 4(11 Suppl): 923-7.
- 30. Gekker G, Hu S, Spivak M, Lokensgard JR, Peterson PK. Anti-HIV-1 activity of propolis in CD4(+) lymphocyte and microglial cell cultures. J Ethnopharmacol. 2005; 102(2): 158-63.
- 31. Castaldo S, Capasso F. Propolis, an old remedy used in modern medicine. Fitoterapia. 2002;73 Suppl 1: S1-6.
- 32. Ito J, Chang FR, Wang HK, Park YK, Ikegaki M, Kilgore N, et al. Anti-AIDS agents. 48.(1) Anti-HIV activity of moronic acid derivatives and the new melliferone-related triterpenoid isolated from Brazilian propolis. J Nat Prod. 2001; 64(10): 1278-81.
- 33. Harish Z, Rubinstein A, Golodner M, Elmaliah M, Mizrachi Y. Suppression of HIV-1 replication by propolis and its immunoregulatory effect. Drugs Exp Clin Res. 1997; 23(2): 89-96.
- 34. Ota C, Unterkircher C, Fantinato V, Shimizu MT. Antifungal activity of propolis on different species of Candida. Mycoses. 2001; 44(9-10): 375-8.
- 35. Siqueira ABS, Rodriguez LRN de A, Santos RKB, Marinho RRB, Abreu S, Peixoto RF, et al. Antifungal activity of propolis against Candida species isolated from cases of chronic periodontitis. Braz Oral Res. 2015; 29.
- 36. Alves de Lima NC, Ratti BA, Souza Bonfim Mendonça P de, Murata G, Araujo Pereira RR, Nakamura CV, et al. Propolis increases neutrophils response against Candida albicans through the increase of reactive oxygen species. Future Microbiol. 2018; 13: 221-30.
 - 37. Borrelli F, Maffia P, Pinto L, Ianaro A, Russo A, Capasso F, et al.

- Phytochemical compounds involved in the anti-inflammatory effect of propolis extract. Fitoterapia. 2002; 73 Suppl 1: S53-63.
- 38. Natarajan K, Singh S, Burke TR, Grunberger D, Aggarwal BB. Caffeic acid phenethyl ester is a potent and specific inhibitor of activation of nuclear transcription factor NF-kappa B. Proc Natl Acad Sci U S A. 1996; 93(17): 9090-5.
- 39. de Moura SAL, Ferreira MAND, Andrade SP, Reis MLC, Noviello M de L, Cara DC. Brazilian green propolis inhibits inflammatory angiogenesis in a murine sponge model. Evid-Based Complement Altern Med ECAM. 2011:182703.
- 40. Márquez N, Sancho R, Macho A, Calzado MA, Fiebich BL, Muñoz E. Caffeic acid phenethyl ester inhibits T-cell activation by targeting both nuclear factor of activated T-cells and NF-kappaB transcription factors. J Pharmacol Exp Ther. 2004; 308(3): 993-1001.
- 41. Chan GC-F, Cheung K-W, Sze DM-Y. The immunomodulatory and anticancer properties of propolis. Clin Rev Allergy Immunol. 2013; 44(3): 262-73.
- 42. Okutan H, Ozcelik N, Yilmaz HR, Uz E. Effects of caffeic acid phenethyl ester on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in diabetic rat heart. Clin Biochem. 2005; 38(2): 191-6.
- 43. Wu J, Omene C, Karkoszka J, Bosland M, Eckard J, Klein CB, et al. Caffeic acid phenethyl ester (CAPE), derived from a honeybee product propolis, exhibits a diversity of anti-tumor effects in pre-clinical models of human breast cancer. Cancer Lett. 2011; 308(1): 43-53.
- 44. Chuu C-P, Lin H-P, Ciaccio MF, Kokontis JM, Hause RJ, Hiipakka RA, et al. Caffeic acid phenethyl ester suppresses the proliferation of human prostate cancer cells through inhibition of p70S6K and Akt signaling networks. Cancer Prev Res Phila Pa. 2012; 5(5): 788-97.
- 45. Chen M-F, Wu C-T, Chen Y-J, Keng PC, Chen W-C. Cell killing and radiosensitization by caffeic acid phenethyl ester (CAPE) in lung cancer cells. J Radiat Res (Tokyo). 2004; 45(2): 253-60.
- 46. Lee Y-T, Don M-J, Hung P-S, Shen Y-C, Lo Y-S, Chang K-W, et al. Cytotoxicity of phenolic acid phenethyl esters on oral cancer cells. Cancer Lett. 2005; 223(1): 19-25.
- 47. Kuo Y-Y, Jim W-T, Su L-C, Chung C-J, Lin C-Y, Huo C, et al. Caffeic Acid Phenethyl Ester Is a Potential Therapeutic Agent for Oral Cancer. Int J Mol Sci. 2015;

- 16(12): 10748-66.
- 48. Watabe M, Hishikawa K, Takayanagi A, Shimizu N, Nakaki T. Caffeic acid phenethyl ester induces apoptosis by inhibition of NFkappaB and activation of Fas in human breast cancer MCF-7 cells. J Biol Chem. 2004; 279(7): 6017-26.
- 49. Perkins ND. Integrating cell-signalling pathways with NF-kappaB and IKK function. Nat Rev Mol Cell Biol. 2007; 8(1): 49-62.
- 50. Kimoto T, Koya-Miyata S, Hino K, Micallef MJ, Hanaya T, Arai S, et al. Pulmonary carcinogenesis induced by ferric nitrilotriacetate in mice and protection from it by Brazilian propolis and artepillin C. Virchows Arch Int J Pathol. 2001; 438(3): 259-70.
- 51. Abdel-Fattah NS, Nada OH. Effect of propolis versus metronidazole and their combined use in treatment of acute experimental giardiasis. J Egypt Soc Parasitol. 2007; 37(2 Suppl): 691-710.
- 52. Galeotti F, Maccari F, Fachini A, Volpi N. Chemical Composition and Antioxidant Activity of Propolis Prepared in Different Forms and in Different Solvents Useful for Finished Products. Foods Basel Switz. 2018; 7(3).
- 53. Sobocanec S, Sverko V, Balog T, Sarić A, Rusak G, Likić S, et al. Oxidant/antioxidant properties of Croatian native propolis. J Agric Food Chem. 2006; 54(21): 8018-26.
- 54. Paintz M, Metzner J. On the local anaesthetic action of propolis and some of its constituents. Pharm. 1979; 34(12): 839-41.
- 55. Bretz WA, Chiego DJ, Marcucci MC, Cunha I, Custódio A, Schneider LG. Preliminary report on the effects of propolis on wound healing in the dental pulp. Z Naturforschung C J Biosci. 1998; 53(11-12): 1045-8.
- 56. Hajdaragić-Ibricević H. [The effects of propolis on the reparative processes of the pulp and histological analysis of the pulp 28 days after artificial exposure and covering with propolis]. Stomatol Vjesn. 1983; 12(3-4): 111-4.
- 57. Greenberger PA, Flais MJ. Bee pollen-induced anaphylactic reaction in an unknowingly sensitized subject. Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol. 2001; 86(2): 239-42.
- 58. Menniti-Ippolito F, Mazzanti G, Vitalone A, Firenzuoli F, Santuccio C. Surveillance of suspected adverse reactions to natural health products: the case of propolis. Drug Saf. 2008; 31(5): 419-23.

- 59. OMS | Herpès (virus de l'herpès) [Internet]. WHO. [cité 30 mars 2018]. Disponible sur: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs400/fr/
- 60. Arenberger P, Arenbergerova M, Hladíková M, Holcova S, Ottillinger B. Comparative Study with a Lip Balm Containing 0.5% Propolis Special Extract GH 2002 versus 5% Aciclovir Cream in Patients with Herpes Labialis in the Papular/Erythematous Stage: A Single-blind, Randomized, Two-arm Study. Curr Ther Res Clin Exp. 2018; 88: 1-7.
- 61. Mazia RS, de Araújo Pereira RR, de Francisco LMB, Natali MRM, Dias Filho BP, Nakamura CV, et al. Formulation and Evaluation of a Mucoadhesive Thermoresponsive System Containing Brazilian Green Propolis for the Treatment of Lesions Caused by Herpes Simplex Type I. J Pharm Sci. 2016; 105(1): 113-21.
- 62. Samson J. Candidoses buccales: épidémiologie, diagnostic et traitement. 1990; (100): 548–59.
 - 63. Mycoses buccales. EMC Stomatol. 2005; 1(1): 30-41.
 - 64. Millsop JW, Fazel N. Oral candidiasis. Clin Dermatol. 2016; 34(4): 487-94.
- 65. Gallis HA, Drew RH, Pickard WW. Amphotericin B: 30 years of clinical experience. Rev Infect Dis. 1990;12(2): 308-29.
- 66. AlTarawneh S, Bencharit S, Mendoza L, Curran A, Barrow D, Barros S, et al. Clinical and Histological Findings of Denture Stomatitis as Related to Intraoral Colonization Patterns of C. albicans, Salivary Flow, and Dry Mouth. J Prosthodont Off J Am Coll Prosthodont. 2013; 22(1): 13-22.
- 67. Pina G de MS, Lia EN, Berretta AA, Nascimento AP, Torres EC, Buszinski AFM, et al. Efficacy of Propolis on the Denture Stomatitis Treatment in Older Adults: A Multicentric Randomized Trial. Evid-Based Complement Altern Med ECAM. 2017: 8971746.
- 68. Santos VR, Gomes RT, de Mesquita RA, de Moura MDG, França EC, de Aguiar EG, et al. Efficacy of Brazilian propolis gel for the management of denture stomatitis: a pilot study. Phytother Res PTR. 2008; 22(11): 1544-7.
- 69. Santos VR, Pimenta FJGS, Aguiar MCF, Carmo MAV do, Naves MD, Mesquita RA. Oral candidiasis treatment with Brazilian ethanol propolis extract. Phytother Res. 2005; 19(7): 652-4.
- 70. Curra M, Soares Junior LAV, Martins MD, Santos PS da S. Chemotherapy protocols and incidence of oral mucositis. An integrative review. Einstein Sao Paulo

- Braz. 2018; 16(1): eRW4007.
- 71. Oronsky B, Goyal S, Kim MM, Cabrales P, Lybeck M, Caroen S, et al. A Review of Clinical Radioprotection and Chemoprotection for Oral Mucositis. Transl Oncol. 2018; 11(3): 771-8.
- 72. Mucites et candidoses AFSOS [Internet]. Association Francophone des Soins Oncologiques de Support. [cité 29 avr 2018]. Disponible sur: http://www.afsos.org/fiche-referentiel/mucites-et-candidoses/
- 73. Noronha VRAS, Araujo GS, Gomes RT, Iwanaga SH, Barbosa MC, Abdo EN, et al. Mucoadhesive propolis gel for prevention of radiation-induced oral mucositis. Curr Clin Pharmacol. 2014; 9(4): 359-64.
- 74. Piredda M, Facchinetti G, Biagioli V, Giannarelli D, Armento G, Tonini G, et al. Propolis in the prevention of oral mucositis in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: A pilot randomised controlled trial. Eur J Cancer Care (Engl). 2017; 26(6).
- 75. Eslami H, Pouralibaba F, Falsafi P, Bohluli S, Najati B, Negahdari R, et al. Efficacy of Hypozalix spray and propolis mouthwash for prevention of chemotherapy-induced oral mucositis in leukemic patients: A double-blind randomized clinical trial. J Dent Res Dent Clin Dent Prospects. 2016; 10(4): 226-33.
- 76. AkhavanKarbassi MH, Yazdi MF, Ahadian H, SadrAbad MJ. Randomized DoubleBlind PlaceboControlled Trial of Propolis for Oral Mucositis in Patients Receiving Chemotherapy for Head and Neck Cancer. Asian Pac J Cancer Prev APJCP. 2016; 17(7): 3611-4.
- 77. Javadzadeh Bolouri A, Pakfetrat A, Tonkaboni A, Aledavood SA, Fathi Najafi M, Delavarian Z, et al. Preventing and Therapeutic Effect of Propolis in Radiotherapy Induced Mucositis of Head and Neck Cancers: A Triple-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. Iran J Cancer Prev. 2015; 8(5): e4019.
- 78. Vaillant L, Bernez A. Aphtes et aphtoses. Datatraitesmgtm-49843 [Internet]. 21 juill 2009 [cité 29 avr 2018]; Disponible sur: http://www.emconsulte.com/en/article/222109
- 79. Natah SS, Konttinen YT, Enattah NS, Ashammakhi N, Sharkey KA, Häyrinen-Immonen R. Recurrent aphthous ulcers today: a review of the growing knowledge. Int J Oral Maxillofac Surg. 2004; 33(3): 221-34.
 - 80. Scully C, Gorsky M, Lozada-Nur F. The diagnosis and management of

- recurrent aphthous stomatitis: a consensus approach. J Am Dent Assoc 1939. 2003; 134(2): 200-7.
- 81. Samet N, Laurent C, Susarla SM, Samet-Rubinsteen N. The effect of bee propolis on recurrent aphthous stomatitis: a pilot study. Clin Oral Investig. 2007; 11(2): 143-7.
- 82. Rodríguez-Archilla A, Raissouni T. Randomized clinical trial of the effectiveness of complementary therapies for recurrent aphthous stomatitis. Med Clin (Barc). 2017; 149(2): 55-60.
- 83. Joshy A, Doggalli N, Patil K, Kulkarni PK. To Evaluate the Efficacy of Topical Propolis in the Management of Symptomatic Oral Lichen Planus: A Randomized Controlled Trial. Contemp Clin Dent. 2018; 9(1): 65.
- 84. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. Ann Periodontol. 1999; 4(1): 1-6.
- 85. Anauate-Netto C, Anido-Anido A, Leegoy HR, Matsumoto R, Alonso RCB, Marcucci MC, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial on the effects of propolis and chlorhexidine mouthrinses on gingivitis. Braz Dent Sci. 2014; 17(1): 11-5.
- 86. Pereira EMR, da Silva JLDC, Silva FF, De Luca MP, Ferreira EFE, Lorentz TCM, et al. Clinical Evidence of the Efficacy of a Mouthwash Containing Propolis for the Control of Plaque and Gingivitis: A Phase II Study. Evid-Based Complement Altern Med ECAM. 2011: 750249.
- 87. Martínez Silveira G, Gou Godoy A, Oña Torriente R, Palmer Ortiz MC, Falcón Cuéllar MA. [Preliminary study of the effects of propolis in the treatment of chronic gingivitis and oral ulceration]. Rev Cubana Estomatol. 1988; 25(3): 36-44.
- 88. Schmidt H, Hampel CM, Schmidt G, Riess E, Rödel C. Double-blind trial of the effect of a propolis-containing mouthwash on inflamed and healthy gingiva. Stomatol DDR. 1980; 30(7): 491-7.
- 89. Malić M, Konjhodzić H, Filipović M. [Effect of Propolis-gel in the treatment of gingival inflammation]. Stomatol Vjesn. 1985;14(3-4): 107-10.
- 90. Salehi M, Motallebnejad M, Moghadamnia AA, Seyemajidi M, Khanghah SN, Ebrahimpour A, et al. An Intervention Airing the Effect of Iranian Propolis on Epithelial Dysplasia of the Tongue: A Preliminary Study. J Clin Diagn Res JCDR. 2017; 11(7): ZC67-70.

- 91. Cavalcante DRR, Oliveira PS de, Góis SM, Soares AF, Cardoso JC, Padilha FF, et al. Effect of green propolis on oral epithelial dysplasia in rats. Braz J Otorhinolaryngol. 2011; 77(3): 278-84.
- 92. Münstedt K, Hellner M, Hackethal A, Winter D, von Georgi R. Contact allergy to propolis in beekeepers. Allergol Immunopathol (Madr). 2007; 35(3): 95-100.
- 93. Münstedt K, Kalder M. Contact allergy to propolis in beekeepers. Allergol Immunopathol (Madr). 2009; 37(6): 298-301.
 - 94. Donadieu Y. Aide-mémoire d'apithérapie. Santeractive. Paris; 2006.

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE 1 : Sprays buccaux disponibles et commercialisés

ANNEXE 2 : Gel oral commercialisé

ANNEXE 3 : Bain de bouche commercialisé

ANNEXE 4 : Pastilles à sucer commercialisées

ANNEXE 5 : Gélules commercialisées

ANNEXE 1 : Sprays buccaux disponibles et commercialisés

Marque	Nom	Composition	Utilisation	
OEMINE®	PROPOLIS BIO spray buccal gorge	Extrait hydroalcoolique de propolis (aucune indication de concentration), miel, huiles essentielles	3 pulvérisations, 3 à 6 fois par jour	Cornine Paprous Page 200 Transparent
NAT&FORM BIO®	Propolis spray buccal	Miel Bio 195 mg Et Extrait hydro-alcoolique de propolis 182 mg dont 18.2 mg de propolis	5 pulvérisations par jour	Nat & Form Spray buttl la proposis so as
AROMA CELTE®	PROPOLIS spray oral	miel (50 mg), poudre de propolis (17.50 mg), huiles essentielles	1 pulvérisation buccale jusqu'à 6 fois par jour.	Prepail Prepai
DAYANG®	Propolis Bio spray buccal	Pour 1,875 mL Extrait hydroalcoolique de plantes180 mg Feuilles de cassis 180 mg Extrait alcoolique de propolis 37.8 mg équivalent à 151.2 mg de propolis	5 pulvérisations par jour	PROVINCE AND ADDRESS OF THE PR

AROMA CELTE®	PROPOLIS spray oral	miel (50 mg), poudre de propolis (17.50 mg), huiles essentielles	1 pulvérisation buccale jusqu'à 6 fois par jour.	Propolis Propolis Propolis Total Proposition of the Control of
DAYANG®	Propolis Bio spray buccal	Pour 1,875 mL Extrait hydroalcoolique de plantes180 mg Feuilles de cassis 180 mg Extrait alcoolique de propolis 37.8 mg équivalent à 151.2 mg de propolis	5 pulvérisations par jour	PRICELS.
PHYTOFFICINE®	Propolis+ spray buccal	Pour 18 pulvérisations soit 2,25 mL 1,78 g d'extrait de propolis 500 mg de miel 25 mg d'extrait de sureau	3 pulvérisations 3 à 6 fois par jour	Y Propols*
PROPOLIA®	Propolis spray buccal	Pour 6mL : Miel 0.9 mg ; Extrait de Propolis 0.36 mg et Huiles essentielles 60µg	2 à 3 pulvérisations 6 à 10 fois par jour	PER POLE RESERVATION RESERVAT

AAGAARD®	spray buccal Propolis	Teinture de propolis à 10% : 94% Huile d'anis : 2.3% Teinture de sauge : 1.85% Teinture de thym : 1.85%	1 pulvérisation jusqu'à 10 fois par jour	Anguard SPRAY BUCCAL
PROPOS'NATURE®	Propolis spray buccal	Alcool* 65%, eau, propolis* 12%	2 à 3 pulvérisations dans la bouche plusieurs fois par jour	Propolis vere Bio
LADRÔME®	PROPOLIS spray buccal AB	eau, miel* (13%), glycérol végétal, extraits-hydroalcooliques de propolis sauge, échinacée, thym	2 à 4 pulvérisations par jour, dans la bouche	Individual for street for the street
REDON®	Spray buccal Propolis AB	extrait de propolis (10%), extrait de thym (10%), extrait de plantain, extrait de menthe poivrée, huiles essentielles	4 vaporisations buccales, 4 à 5 fois par jour.	Spray buccal Socials be instituted Socials be instituted Socials as proper Extra 1 de Propolis

ANNEXE 2 : Gel oral commercialisé

Marque	Nom	Composition	Utilisation	
ARISTEE®	Peuplier gel oral unidose bio Propolis extra-forte	Extrait de propolis concentré à 20% (110 mg de polyphénols garanti par unidose) + eau de vie de cognac bio à 55% vol.	3 unidoses par jour selon votre besoin - A prendre à la fin des repas.	PROPOLIS BIO EXTRA-FORTE PRIMEUR DE PEUPLIER PROTECTION A RÉSITÉE ARISTÉE Pollenergée

ANNEXE 3 : Bain de bouche commercialisé

Marque	Nom	Composition	Utilisation	
AAGAARD®	Bain de bouche Propolis	Aqua Alcohol Poly-glyceryl-5 laurate	Quelques gouttes de bain de bouche dans un verre d'eau en gargarisme ou en jet dentaire agissent sur les endroits inaccessibles à la brosse à dent. En massage sur les gencives, pur ou légèrement dilué.	Aggaard Propolis BAIN DE BOUCHE WIGHE BUDGAE ET BENTARE

ANNEXE 4 : Pastilles à sucer commercialisées

Marque	Nom	Composition	Utilisation	
3 Chênes®	Propolis – Pastilles à sucer	Sorbitol, Vitamine C (13.40%), Propolis (10.15%), Menthol (1.52%)	Prendre 4 à 6 pastilles à sucer par jour.	PROPOLÍS PROPOL
DAYANG®	Pastilles propolis	sobitol, antiagglomérant : sels de magnésium d'acides gras, extraits de propolis 105 mg dont propolis 5,25 mg, arôme miel, arôme citron, édulcorants : aspartame, acésulfame de potassium ; riboflavine	4 à 5 pastilles à sucer par jour. Enfants à partir de 6 ans	PROPOSILS ROBBING LOSS
LEHNING®	Pâte Suisse Propolis & Miel	Extrait hydroalcoolique de propolis (3,06 %), arômes naturels de miel (0,42 %), de citron, huiles essentielles de fenouil semence doux et d'anis étoilé (badiane), acide ascorbique (0,38 %), colorants naturels : riboflavin	ADULTES 8 à 12 pastilles à sucer par jour ENFANTS Enfants de 6 à 15 ans : 4 à 6 pastilles à sucer par jour.	Dominion Residence of Administration of Control of Cont

ANNEXE 5 : Gélules commercialisées

Marque	Nom	Composition	Utilisation	
AAGAARD PROPOLIN®	Propolis gél	Poudre de propolis (55%) Chaque gélule contient 250 mg de propolis	3 fois par jour, avaler sans croquer 2 gélules avec un peu de liquide avant chaque repas.	Propolin Gelules 250 mg
ARKOGELULES®	Propolis gél	250 mg d'extrait de propolis dans une gélule	À partir de 6 ans. Adultes : 3 gélules par jour. Enfants de 6 à 12 ans : 1 gélule par jour. Enfants de 13 à 18 ans : 2 gélules par jour. avec un grand verre d'eau au moment du repas.	PROPOLIS PROPOLIS PRODUIT DE LA RUCHE ANKOGÉLILES MARGOLÉ DI FRANCE VESTAS EL SENSES
IPHYM SANTE ®	Propolis gél	250 mg d'extrait de propolis dans une gélule	1 à 2 gélules matin midi et soir, ne pas dépasser 3 semaines de traitement	Santane PROPOLIS 60 Gétules 11 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1

NAT&FORM ®	Propolis gél	poudre de propolis micronisée 18%: 300 mg pour une gélule	4 gélules de Propolis par jour, à avaler avec un grand verre d'eau au milieu des repas.	Propolis Reliap
NATURACTIVE PHYTOTHERAPIE®	Propolis gél	Aucune indication sur la teneur en propolis contenue dans les gélules	1 gélule matin et soir (soit 800 mg de propolis par jour) avec un grand verre d'eau.	PROPOUS DIMINICONCRITE 100000000000000000000000000000000000
ARISTEE® •	Propolis rouge gél	3 gélules : Concentré de propolis de dalbergia 360 mg, 40 mg de polyphénols par gélule garantis.	3 gélules par jour	PROPOLIS ROUGE PRIMEUR OF DAGEROIA PRIMEUR OF DAGE PRIMEUR DAGE PRIMEU
PROPOLIA®	Propolis ultra gél	Pour 8 gélules : Extrait de propolis : 2,4g Propolis 600mg	2 à 4 gélules le midi et le soir, avant les repas.	Propolia Paorolis NTENS Policy Ultra Policy

HERBER (Valentin) – Intérêt de la propolis dans la pathologie de la muqueuse

(Thèse : 3^{ème} cycle Sci. odontol.: Strasbourg : 2018 : N°33)

N° 43.22.18.33

Résumé: De tout temps et dans toutes civilisations, les hommes ont utilisé les trésors de la ruche au profit de leur santé. Parmi les produits de la ruche, on trouve la propolis, substance résineuse récoltée par les abeilles sur l'écorce et les bourgeons de certaines plantes ou arbres, à laquelle elles ajoutent leurs propres secrétions salivaires et de la cire. A la vue de ses multiples propriétés (antibactérienne, antifongique, antivirale, antiparasitaire, immmunomodulatrice, anesthésique, cicatrisante et anti-oxydante) démontrées in vitro et in vivo, la propolis est une alternative dans la prise en charge des patients atteints de pathologies buccales bactériennes, virales (réactivation herpétique), fongiques (candidose orale), inflammatoires (mucites radio- et chimioinduites, récurrences aphtoïdes, kératoses, gingivites). Outre la réduction des symptômes et l'augmentation de la vitesse de cicatrisation des lésions, c'est la qualité de vie chez des patients souvent en souffrance qui est améliorée sans effet secondaire associé. Il existe un arsenal de produits contenant des extraits de propolis qui sont commercialisés à l'heure actuelle comme étant des compléments alimentaires non soumis à prescription médicale, avec des voies d'administration topique et systémique avec très peu de contreindications et d'effets secondaires. La propolis trouve ainsi toute sa place dans le domaine de la médecine orale.

Rubrique de classement : PATHOLOGIE BUCCALE

Mots clés : Propolis

Pathologie orale Apithérapie Thérapeutique

Me SH: Propolis

Mouth diseases
Apitherapy

Therapeutic uses

<u>Jury :</u> Président : Professeur MEYER Florent

Assesseurs : <u>Docteur BORNERT Fabien</u>

Docteur JUNG Sophie

Docteur GROS Catherine-Isabelle

Docteur BECKER Albert

Coordonnées de l'auteur :

Adresse postale : Valentin HERBER 6 rue de la grotte 57850 DABO

Adresse de messagerie : valentin.herber33@gmail.com