

1	Promoteur : CHU de Nice	
2	Dénomination du(des) médicament(s) expérimental(aux) : Bacilor	
3	Dénomination de la (des) substance(s) active(s) : Bacilor	
4	Titre complet de la recherche : Traitement de l'aphtose buccale récidivante et idiopathique de l'adulte par probiotiques. Etude interventionnelle randomisée en double aveugle versus placebo	
5	Investigateur(s) ¹ : Pr Passeron	
6	Lieux de recherche et centres ² :1	
7	Publications ³ :	
8	Durée de la recherche :	9. Phase d'expérimentation clinique : II
8.1	- date de la première inclusion : 22/10/2018	
8.2	- date de la fin de participation de la dernière personne incluse dans la recherche : 02/05/2019	
10	<p>Objectif principal et objectifs secondaires de la recherche :</p> <p>Objectif principal</p> <p>L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'efficacité d'un traitement par probiotique dans l'aphtose buccale récidivante et idiopathique de l'adulte versus placebo après 3 mois de traitement</p> <p>Objectifs secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluer l'efficacité d'un traitement par probiotique dans l'aphtose buccale récidivante et idiopathique de l'adulte versus placebo 3 mois après la fin du traitement. - Evaluer l'efficacité sur la douleur d'un traitement par probiotique dans l'aphtose buccale récidivante et idiopathique de l'adulte versus placebo, après 3 mois de traitement et après 3 mois de suivi après traitement. - Etudier la satisfaction des patients sur l'efficacité et la tolérance des traitements après 3 mois de traitement. - Comparer entre les 2 groupes l'évolution de la qualité de vie après 3 mois de traitement (M3) et après 3 mois de suivi sans traitement (M6) avec le score spécifique OHIP-14. - Etudier la survenue éventuelle d'effets indésirables 	
11	Méthodologie de la recherche ⁴ : Etude de recherche biomédicale interventionnelle monocentrique prospective randomisée en double insu (placebo vs bacilor)	
12	Nombre de personnes s'étant prêtées à la recherche :	
12.1	- nombre de personnes prévues : 20	
12.2	- nombre de personnes analysées : 19	
13	<p>Condition médicale ou pathologie étudiée et principaux critères d'inclusion et de non inclusion : Vitiligo</p> <p><u>Principaux critères d'inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients de Patients âgés de plus de 18 ans - Présentant une aphtose buccale idiopathique récidivante de forme mineure avec histoire validée d'au moins un nouvel aphte par mois au cours des 6 derniers mois - Signature du consentement éclairé - Bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale <p><u>Principaux critères de non-inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - - Prise d'un autre probiotique pour une autre raison. - Immunodépression connue. 	

¹ Si la recherche est multicentrique, indiquer le ou les noms des investigateurs coordonnateurs et le nombre total d'investigateurs.

² Indiquer le nombre de lieu(x) de recherches et de centres (s'il diffère du nombre de lieux).

³ Préciser dans l'ordre : le nom des auteurs, le titre de la publication, le nom de la revue, l'année, le numéro du tome, les pages concernées.

⁴ Préciser notamment si la recherche comporte un tirage au sort, si elle est comparative, en ouvert, en simple insu, en double insu, à groupes parallèles, en plan croisé, les types de comparateurs utilisés.

	<ul style="list-style-type: none"> - Aphtose survenant dans le cadre d'une maladie de système (Crohn, Behçet ...). - Prise concomitante de corticoïdes systémiques ou d'immuno-modulateurs ou de colchicine durant les 3 derniers mois. - Patient participant à une autre étude clinique - Personnes vulnérables : mineurs, majeurs sous tutelles ou curatelles, privée de liberté (Nb. Les femmes enceintes pourront être inclus dans l'étude car le produit étudié et le placebo ne présentent pas de contre-indication chez la femme enceinte).
14	Médicament(s) expérimental(aux) étudié(s) ⁵ (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots) : Bacilor – voie orale - Après randomisation, un groupe reçoit du bacilor et l'autre un placebo à raison de 4 fois par jour (2 le matin et 2 le soir).
15	Durée du traitement ⁶ : 6 mois
16	Médicament(s) expérimental(aux) de référence ⁷ (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots), le cas échéant : placebo
17	Critère(s) d'évaluation :
17.1	- d'efficacité :
17.2	- de sécurité :
17.3	- autre(s) : Le critère d'évaluation principal sera le nombre mensuel de nouveaux aphtes (événements incidents), relevé à J0, M1, M2 et M3. A chacun de ces temps est comptabilisé le nombre d'aphtes incidents dans le mois précédent. Chaque nouvel aphte sera relevé par le patient et noté dans un carnet spécifique à l'étude qui lui aura été remis.
18	<p>Analyses statistiques :</p> <p>L'Aptose Buccale Récidivante (ABR) est un trouble fréquent qui induit une altération marquée de la qualité de vie des personnes touchées. Si des règles diététiques d'hygiène sont recommandées dans tous les cas, de nombreux traitements topiques sont proposés en phase aiguë mais aucun d'entre eux n'influence l'évolution chronique de la maladie. Pour les cas récurrents les options thérapeutiques sont limitées. La colchicine est souvent utilisée pour diminuer le taux et l'intensité des poussées, mais son efficacité n'a été rapportée que dans un essai ouvert et dans une étude contre une faible dose de prednisone, mais aucune contre placebo. D'un autre côté, un essai multicentrique contrôlé par placebo a démontré l'efficacité du thalidomide. Cependant, malgré son efficacité, l'utilisation du thalidomide est limitée par ses effets secondaires et ce traitement est généralement réservé aux cas les plus sévères. Pour les cas plus légers de RIAS, les options thérapeutiques restent limitées et les patients qui souffrent de ce trouble recherchent souvent des traitements alternatifs. Fait intéressant, une dysbiose dans le microbiote muqueux et salivaire a été signalée dans l'ABR. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité des probiotiques sur l'ABR chez les adultes.</p> <p>Au total, 50 patients ont été dépistés et 19 patients ont été randomisés (9 dans le groupe placebo; 10 dans le groupe probiotique). Deux patients ont été exclus de l'analyse parce qu'ils n'avaient pas commencé le traitement, et 17 patients (8 groupes placebo; 9 groupes probiotiques) ont donc été inclus et analysés en intention de traiter. La durée moyenne de la maladie était de 12,9 ans dans le groupe placebo et de 15,5 ans dans le groupe probiotique. Après 3 mois de traitement, la diminution moyenne des aphtes dans le groupe placebo était de $-3,55 \pm 1,80$ IC95% [-7,42; 0,32], $p = 0,07$, contre $-0,73 \pm 1,69$ IC95% [-4,35; 2,88], $p = 0,67$ dans le groupe probiotique. Il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes ($-2,81$ IC95% [-8,52; 2,89], $p = 0,3$). Après 6 mois, la diminution moyenne des aphtes par rapport au départ dans le groupe placebo était de $-3,93 \pm 0,79$ IC95% [-5,62 - -2,23], $p < 0,001$, contre $-2,95 \pm 0,74$ [-4,53 - -1,37], $p = 0,0013$ dans le groupe probiotique. Il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes ($-0,98$ IC95% [-3,48 - 1,52] $p = 0,4$). Aucune différence statistique n'a également été notée entre les deux groupes lors de l'évaluation de la consommation de stéroïdes topiques, de la douleur, de la satisfaction et de la qualité de vie. La conformité était bonne dans les deux groupes. Aucun effet secondaire grave n'a été signalé.</p>
19	Résumé – conclusions de la recherche
19.1	Les probiotiques se sont révélés potentiellement utiles chez les patients souffrant de caries, de parodontite et de gingivite. Bien qu'aucun essai n'ait été réalisé dans l'ABR, les probiotiques sont de plus en plus utilisés par les patients et parfois recommandés par les pharmaciens et les médecins dans cette indication. Il est intéressant de noter qu'une amélioration significative a été observée dans les deux groupes à 3 et 6 mois, par rapport à la ligne de base. Cela souligne le fort effet placebo. Par conséquent, il convient de faire très attention aux traitements qui n'ont pas été évalués dans le cadre
19.2	
19.3	

⁵ Répéter la section si la recherche porte sur plusieurs médicaments expérimentaux étudiés.

⁶ Préciser, le cas échéant, pour chaque médicament expérimental étudié, la durée maximale de traitement pour la personne qui s'est prêtée à la recherche.

⁷ Répéter la section si la recherche comporte plusieurs médicaments expérimentaux de référence.

	<p>d'un essai contrôlé par placebo.</p> <p>- Résultats de l'évaluation de l'efficacité, le cas échéant :</p> <p>- Résultats de l'évaluation de la sécurité, le cas échéant :</p> <p>- Conclusion : Dans l'ensemble, nos résultats n'appuient pas l'utilisation de probiotiques dans le traitement des ulcérations aphteuses récurrentes chez l'adulte. Deux hypothèses peuvent être formulées pour expliquer ces résultats. La première est que la dysbiose rapportée dans l'aphtose ne soit pas à l'origine des lésions. La seconde est que la modification de la flore par le Bacilor influe significativement que sur la flore digestive mais ne retentisse pas sur la flore buccale.</p>
20	Date du rapport : 24/12/2019
21	Numéro EudraCT : 2015-003944-38
22	<p>Date de transmission du rapport : 24/12/2019</p> <p>Signature :</p> <p>Nom / qualité : P/O Le Directeur de la DRCI et par Délégation Mme Caillon</p>

