

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE DE LILLE 2

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année de soutenance : 2017

N°:

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

Présentée et soutenue publiquement le 15 Septembre 2017

Par Simon CLAEYS

Né le 2 Juillet 1992 à Lille – France

**REPERCUSSIONS DE LA SENESCENCE DES TISSUS ET DE
L'IMMUNITE SUR LES PATHOLOGIES DE LA MUQUEUSE
BUCCALE CHEZ LA PERSONNE AGE**

JURY

Président :	Monsieur le Professeur Guillaume PENEL
Assesseurs :	Monsieur le Docteur Laurent NAWROCKI
	<u>Madame le Docteur Cécile OLEJNIK</u>
	Monsieur le Docteur Xavier COUTEL

ACADEMIE DE LILLE
UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE LILLE 2
**_*_*_*_*_*_*_*_*_

FACULTE de chirurgie dentaire
PLACE DE VERDUN
59000 LILLE
**_*_*_*_*_*_*_*_*_

Président de l'Université : Pr. X. VANDENDRIESSCHE
Directeur Général des Services : P-M. ROBERT
Doyen : Pr. E. DEVEAUX
Vice-Doyens : Dr. E. BOCQUET, Dr. L. NAWROCKI et Pr. G. PENEL
Responsable des Services : S. NEDELEC
Responsable de la Scolarité : L. LECOCQ

PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'U.F.R.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES :

P. BEHIN	Prothèses
T. COLARD	Sciences Anatomiques et Physiologiques, Occlusodontiques, Biomatériaux, Biophysiques, Radiologie
E. DELCOURT-DEBRUYNE	Professeur Emérite Parodontologie
E. DEVEAUX	Odontologie Conservatrice - Endodontie Doyen de la Faculté
G. PENEL	Responsable de la Sous-Section des Sciences Biologiques

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

T. BECAVIN	Responsable de la Sous-Section d'Odontologie Conservatrice – Endodontie
A. BLAIZOT	Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie Légale.
F. BOSCHIN	Responsable de la Sous-Section de Parodontologie
E. BOCQUET	Responsable de la Sous- Section d'Orthopédie Dento-Faciale
C. CATTEAU	Responsable de la Sous-Section de Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie Légale.
A. de BROUCKER	Sciences Anatomiques et Physiologiques, Occlusodontiques, Biomatériaux, Biophysiques, Radiologie
T. DELCAMBRE	Prothèses
C. DELFOSSE	Odontologie Pédiatrique
F. DESCAMP	Prothèses
A. GAMBIEZ	Odontologie Conservatrice - Endodontie
F. GRAUX	Prothèses
P. HILDELBERT	Odontologie Conservatrice - Endodontie
J.M. LANGLOIS	Responsable de la Sous-Section de Chirurgie Buccale, Pathologie et Thérapeutique, Anesthésiologie et Réanimation
C. LEFEVRE	Prothèses
J.L. LEGER	Orthopédie Dento-Faciale
M. LINEZ	Odontologie Conservatrice - Endodontie
G. MAYER	Prothèses
L. NAWROCKI	Chirurgie Buccale, Pathologie et Thérapeutique, Anesthésiologie et Réanimation Chef du Service d'Odontologie A. Caumartin - CHRU Lille
C. OLEJNIK	Sciences Biologiques

P. ROCHER	Sciences Anatomiques et Physiologiques, Occlusodontiques, Biomatériaux, Biophysiques, Radiologie
L.ROBBERECHT	Odontologie Conservatrice - Endodontie
M. SAVIGNAT	Responsable de la Sous-Section des Sciences Anatomiques et Physiologiques, Occlusodontiques, Biomatériaux, Biophysiques, Radiologie
T. TRENTESAUX	Odontologie Pédiatrique
J. VANDOMME	Responsable de la Sous-Section de Prothèses

Réglementation de présentation du mémoire de Thèse

Par délibération en date du 29 octobre 1998, le Conseil de la Faculté de Chirurgie Dentaire de l'Université de Lille 2 a décidé que les opinions émises dans le contenu et les dédicaces des mémoires soutenus devant jury doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'ainsi aucune approbation, ni improbation ne leur est donnée.

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury...

Monsieur le Professeur Guillaume PENEL

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Sous-Section Sciences Biologiques

- ✓ Docteur en Chirurgie Dentaire
- ✓ Doctorat de l'Université René DESCARTES (Paris V)
- ✓ C.E.S d'Odontologie Chirurgicale
- ✓ Habilité à Diriger des Recherches

- ✓ Vice-Doyen Recherche de la Faculté de Chirurgie Dentaire
- ✓ Responsable de la Sous-Section Sciences Biologiques

Vous m'avez fait le grand honneur d'accepter de présider ce jury et je vous en remercie profondément. Veuillez trouver dans ce travail, le témoignage de mon plus grand respect.

Monsieur le Docteur Laurent NAWROCKI

Maître de Conférence des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD

Sous-section Chirurgie Buccale, Pathologie et Thérapeutique, Anesthésiologie et Réanimation

- ✓ Docteur en Chirurgie Dentaire
- ✓ Doctorat de l'Université de Lille 2 (mention Odontologie)
- ✓ Maîtrise en Biologie Humaine
- ✓ C.E.S d'Odontologie Chirurgicale
- ✓ Coordonnateur Adjoint du D.E.S de Chirurgie Orale
- ✓ Secrétaire du Collège Hospitalo-Universitaire de Médecine Buccale et Chirurgie Buccale

- ✓ Vice-Doyen Relations Intérieures et Extérieures de la Faculté de Chirurgie Dentaire
- ✓ Chef du Service d'Odontologie du Centre Abel Caumartin-CHRU de Lille

*Vous avez spontanément de participer à ce jury malgré vos obligations et je vous en remercie
Veuillez trouver ici l'expression de mon respect pour votre travail.*

Madame le Docteur Cécile OLEJNIK

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD

Sous-Section Sciences Biologiques

- ✓ Docteur en Chirurgie Dentaire

Vous me faites l'honneur de diriger cette thèse, et je vous en remercie. Malgré votre emploi du temps, vous vous êtes montrée très disponible. Veuillez trouver dans cette thèse le témoignage de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Xavier COUTEL

Assistant Hospitalo-Universitaire des CSERD

Sous-Section Sciences Biologiques

✓ Docteur en Chirurgie Dentaire

Vous avez accepté, avec beaucoup de gentillesse, de siéger dans ce jury. Veuillez trouver ici l'assurance de mes sincères remerciements.

Je dédie cette thèse...

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	5
LISTE DES ABREVIATIONS	14
INTRODUCTION	15
1. La muqueuse buccale	16
1.1. Généralités	16
1.2. Histologie de la muqueuse buccale	18
1.2.1. Epithélium	18
1.2.1.1. Les zones kératinisées	19
1.2.1.2. Les zones non kératinisées	21
1.2.2. Membrane basale	21
1.2.3. Chorion	22
1.2.4. Variations topographiques	22
1.2.4.1. La muqueuse de type I ou de recouvrement	22
1.2.4.2. La muqueuse de type II ou masticatoire	23
1.2.4.3. La muqueuse de type III ou spécialisée	24
1.3. Sénescence de la muqueuse buccale	24
1.3.1. Mécanismes responsables du vieillissement	24
1.3.1.1. Altérations de l'ADN	24
1.3.1.2. Stress oxydatif	25
1.3.1.3. Phénomène de glycation	26
1.3.2. Incidence du vieillissement sur les muqueuses buccales	26
1.3.2.1. Atrophie des muqueuses buccales	26
1.3.2.2. Conséquences fonctionnelles liées à l'atrophie des muqueuses buccales	27
2. Les glandes salivaires	30
2.1. Généralités	30
2.2. Histologie des glandes salivaires	31
2.2.1. Acini	32
2.2.2. Canaux excréteurs	33
2.3. Sécrétion salivaire	34
2.3.1. Formation de la salive	34
2.3.2. Contrôle de la sécrétion salivaire	34
2.3.3. Débit salivaire	35
2.3.4. Composition de la salive	35
2.3.4.1. Constituants organiques	35
2.3.4.2. Constituants inorganiques	36
2.4. Sénescence des glandes salivaires	37
2.4.1. Modifications histologiques	37
2.4.2. Conséquences fonctionnelles liées aux modifications histologiques	38
2.4.2.1. Variations du débit salivaire	38
2.4.2.2. Variations de la composition salivaire	39
2.4.3. Cofacteurs et facteurs confondants à l'origine d'une hyposialie	41
3. Le système immunitaire	43

3.1. L'immunité innée	43
3.1.1. Généralités.....	43
3.1.2. Cellules dendritiques et Toll-like récepteurs.....	44
3.1.3. Le système du complément	45
3.2. L'immunité adaptative	45
3.2.1. Généralités.....	45
3.2.2. L'immunité à médiation cellulaire	45
3.2.3. L'immunité à médiation humorale	48
3.3. Immunosénescence	49
3.3.1. L'immunité innée	50
3.3.2. L'immunité adaptative	51
3.3.2.1. Rôle du thymus dans l'immunosénescence	51
3.3.2.2. L'immunité à médiation cellulaire.....	52
3.3.2.3. L'immunité à médiation humorale	54
4. Pathologies de la muqueuse buccale chez la personne âgée	56
4.1. Infections opportunistes	56
4.1.1. Candidoses	56
4.1.1.1. Généralités	56
4.1.1.2. Agent pathogène.....	56
4.1.1.3. Facteurs déclencheurs liés à la sénescence	57
4.1.1.4. Autres facteurs déclencheurs	57
4.1.1.5. Formes courantes retrouvées chez la personne âgée	58
4.1.2. Viroses	62
4.1.2.1. Herpès	62
4.1.2.2. Zona.....	63
4.2. Lésions liées au port de prothèses dentaires.....	63
4.2.1. Stomatite sous-prothétique	63
4.2.1.1. Etiologies	63
4.2.1.2. Formes cliniques.....	65
4.2.2. Hyperplasie fibro-épithéliale.....	66
4.2.3. Perlèche.....	67
4.2.4. Ulcérations traumatiques prothétiques et dentaires.....	68
4.3. Lésions buccales de maladies dermatologiques.....	70
4.3.1. Dermatoses bulleuses auto-immunes.....	70
4.3.2. Lichen Plan	71
CONCLUSION	73
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	75
TABLE DES ILLUSTRATIONS	83

LISTE DES ABREVIATIONS

Ac	Anticorps
ADN	Acide désoxyribonucléique
Ag	Antigène
AGE	<i>Advanced glycation endproducts</i>
CD	Cellule dendritique
CMH	Complexe majeur d'histocompatibilité
CPA	Cellule présentatrice d'antigène
Ig	Immunoglobuline
LB	Lymphocyte B
LT	Lymphocyte
pH	Potentiel d'hydrogène
RCT	Récepteur des cellules T
TLR	<i>Toll-like receptor</i>

INTRODUCTION

Pour l'Organisation mondiale de la santé (OMS) une personne âgée est une personne de plus de 60 ans (1). Les professionnels de santé vont être de plus en plus confrontés à la prise en charge de personnes âgées en raison de l'allongement de l'espérance de vie. En effet, entre 2015 et 2050, le pourcentage d'adultes âgés de plus de 60 ans dans le monde devrait doubler, passant de près de 12% à 24%, soit au niveau de la population mondiale un nombre évoluant de 900 millions à deux milliards (2).

Au vieillissement de la population est associé une prise en charge spécifique des professionnels de santé liée à la sénescence, processus physiologique inéluctable, lent et progressif, qui aboutit à l'affaiblissement de l'organisme. Concernant la prise en charge bucco-dentaire, la sénescence touche à la fois les tissus de la cavité buccale, mais aussi le système immunitaire responsable de la défense de notre organisme contre les pathogènes (virus, bactéries, parasites, etc.). L'objectif de cette thèse sera donc de faire le point sur les données actuelles et de comprendre comment la sénescence affecte les tissus de la cavité buccale (en particulier la muqueuse buccale et les glandes salivaires) ainsi que le système immunitaire et quelles en seront les conséquences.

Nous traiterons dans un premier temps de la muqueuse buccale, son histologie et sa sénescence. Nous aborderons ensuite les glandes salivaires, leur histologie, la sécrétion salivaire et la sénescence des glandes salivaires. Puis, nous verrons le système immunitaire, l'immunité innée et adaptative, et l'immunosénescence. Enfin, nous terminerons avec les pathologies de la muqueuse buccale chez la personne âgée, les infections opportunistes, les lésions liées au port de prothèses dentaires et les lésions buccales de maladies dermatologiques.

1. La muqueuse buccale

1.1. Généralités

La muqueuse buccale tapisse les lèvres, les joues, le palais dur et le voile du palais (palais mou), le plancher buccal, les vestibules buccaux supérieurs et inférieurs (Figure 1 et Figure 2).

La muqueuse buccale est en continuité ou en relation :

- En avant avec le tissu cutané de la face constitué par le versant externe des lèvres ;
- En arrière avec la muqueuse oro-pharyngée (voile du palais et amygdales) ;
- Latéralement, avec le revêtement interne des joues ;
- En haut, avec le plafond de la cavité buccale en délimitant le palais dur ;
- En bas, avec le plancher de la bouche qu'elle recouvre et la base de la langue (3) (4).

La muqueuse buccale permet également le recouvrement de l'os alvéolaire et prend la dénomination plus simplement de muqueuse gingivale ou gencive. C'est une muqueuse épaisse et résistante, adhérente au périoste, de couleur rose soutenu (gencive attachée), qui se termine autour des collets des dents en gencive marginale (libre) de couleur rose pâle (5). Il existe également un renflement entre chaque dent dénommé papille interdentaire.

Au niveau de la face dorsale de la langue, on remarque le V lingual (constitué par neuf papilles gustatives caliciformes) qui sépare la langue mobile de la base de langue (appartenant à l'oropharynx). La face dorsale de la langue est une muqueuse buccale dite spécialisée, garnie de papilles filiformes et fungiformes. Les papilles foliées sont présentes au niveau de la partie postérieure des bords latéraux de la langue juste en arrière du V lingual.

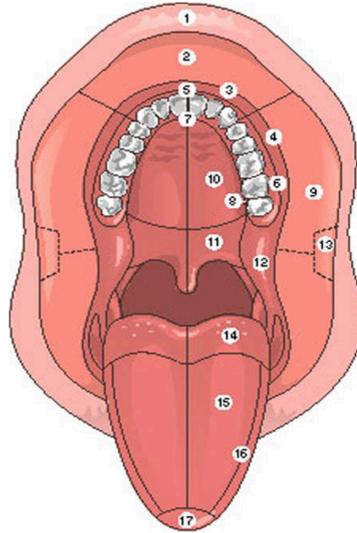


Figure 1 : Les différentes zones de la cavité buccale selon l'Organisation mondiale de la Santé (étage supérieur et langue) (6)

1. Lèvre supérieure, versant cutané. 2. Face interne de la lèvre supérieure. 3. Vestibule supérieur antérieur. 4. Vestibule supérieur latéral gauche. 5. Gencive vestibulaire supérieure antérieure. 6. Gencive vestibulaire supérieure latérale. 7. Palais antérieur. 8. Sillon gingivopalatin. 9. Face interne de joue. 10. Palais dur. 11. Voile. 12. Commissure intermaxillaire. 13. Zone rétrocommissurale. 14. Base de la langue. 15. Dos de la langue. 16. Bord de la langue. 17. Pointe de la langue.

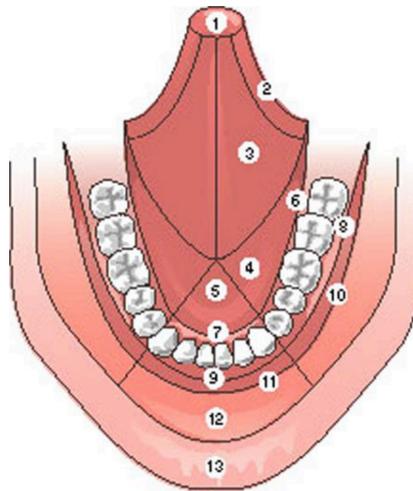


Figure 2 : Les différentes zones de la cavité buccale selon l'Organisation mondiale de la Santé (étage inférieur) (6)

1. Pointe de la langue. 2. Bord de la langue. 3. Face ventrale de la langue. 4. Plancher buccal latéral gauche. 5. Plancher buccal antérieur. 6. Crête alvéolaire mandibulaire postérieure latérale gauche. 7. Crête alvéolaire mandibulaire postérieure région antérieure. 8. Crête alvéolaire mandibulaire antérieure latérale gauche. 9. Crête alvéolaire mandibulaire antérieure. 10. Vestibule inférieur latéral gauche. 11. Vestibule inférieur antérieur. 12. Face interne de la lèvre inférieure. 13. Lèvre inférieure.

La muqueuse buccale a trois fonctions principales :

- Le recouvrement, permettant la protection des agressions physiques et chimiques ;
- La transmission de fonctions sensorielles ;
- La régulation thermique et hydrique (7).

1.2. Histologie de la muqueuse buccale

La cavité buccale est recouverte de muqueuse dans sa totalité. La muqueuse est directement jointe à l'os ou au muscle sous-jacent. Elle est constituée d'un épithélium malpighien spécialisé kératinisé ou non suivant sa localisation :

- Kératinisé au niveau de la muqueuse masticatrice (gencive et palais dur) ;
- Et non kératinisé au niveau de la majeure partie de la cavité buccale (lèvres, joues, palais mou, etc.).

L'épithélium est soutenu par du tissu conjonctif (appelé chorion ou *lamina propria* au niveau buccal). La membrane basale sépare l'épithélium du chorion sous-jacent (3) (4) (5). La muqueuse buccale est caractérisée par un *turn-over* (ou renouvellement cellulaire) rapide (7). C'est pour cela qu'elle peut être le premier site d'expression de pathologies générales variées (leucémies, déficits vitaminiques...).

D'autre part, il existe des variations de structure reflétant les adaptations fonctionnelles des divers sites buccaux.

1.2.1. Epithélium

L'épithélium est malpighien, pavimenteux et pluristratifié. Il est composé de cellules épithéliales (ou kératinocytes) étroitement liées les unes aux autres. Il

est totalement dépourvu de vaisseau sanguin ou lymphatique. Le renouvellement constant des cellules est assuré par des divisions mitotiques des couches profondes et la migration vers la surface des cellules formées progressivement selon leur différenciation, leur maturation et leur spécialisation qui remplacent régulièrement les cellules vieilles et desquamées (5).

L'aspect histologique varie selon le degré de maturation cellulaire et de kératinisation (Figure 3).

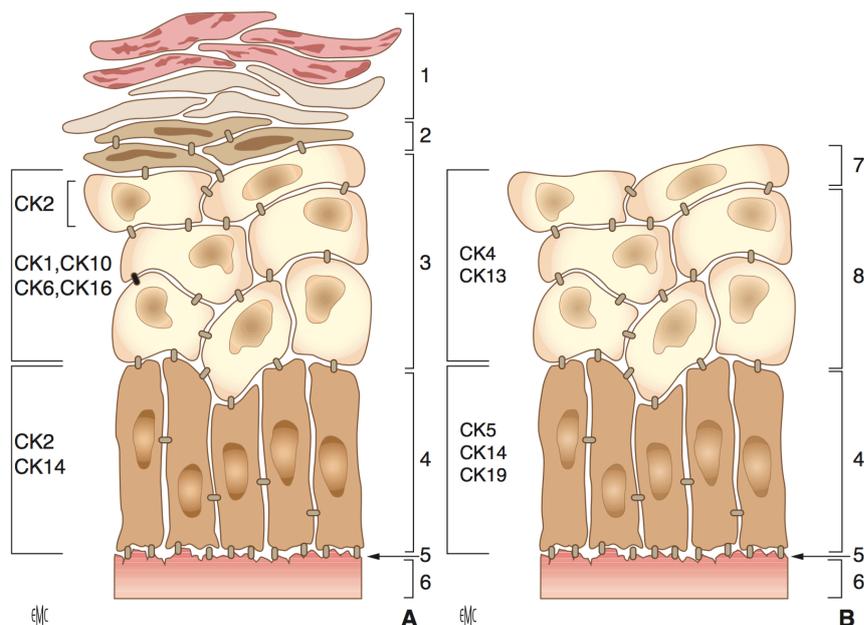


Figure 3 : Organisation de l'épithélium kératinisé (A) et non kératinisé (B) avec les différentes couches cellulaires de la surface à la jonction du derme et les différents types de cytokératines (CK) impliqués selon la couche cellulaire (3).

1. Strate cornée ; 2. couche granulaire ; 3. couche épineuse ; 4. couche basale ; 5. membrane basale ; 6. derme ; 7. couche superficielle ; 8. couche intermédiaire.

1.2.1.1. Les zones kératinisées

Dans les zones kératinisées, on observe une superposition des couches suivantes (Figure 3A) :

- **La couche basale (*stratum germinatum*)**, repose sur la membrane basale à l'interface avec le tissu conjonctif sous-jacent. Elle se compose d'une ou deux couches de cellules cubiques ou cylindriques, ordonnées en aspect de palissade, et qui sont reliées à la membrane basale par

des hémidesmosomes. Ces cellules possèdent un imposant noyau chromatique du fait de leur activité de renouvellement cellulaire (la couche basale est l'unique endroit où l'on observe la présence normale de mitoses). Cette couche garantit à elle seule, le renouvellement cellulaire rapide et continu de l'épithélium (le *turn-over* cellulaire est de 15 à 20 jours contre 50 à 75 jours pour la peau) (8). Par la suite, les cellules vont graduellement subir une différenciation et une maturation en migrant vers la surface et former ainsi les différentes couches de l'épithélium. Cette migration va permettre le remplacement des cellules spécialisées vieillissantes. Cette couche contient des mélanocytes en petit nombre, des cellules dendritiques de Langerhans en nombre réduit, quelques lymphocytes T intra-épithéliaux et de rares cellules de Merkel ;

- **La couche épineuse ou squameuse ou parfois dite corps muqueux de Malpighi (*stratum spinosum*)** est formé de 15 à 20 assises de cellules polyédriques ou arrondies, à gros noyau moins chromophile que celui de la couche basale. Ces cellules sont unies les unes aux autres par des desmosomes assurant la cohésion entre les cellules ;

- **La couche granuleuse (*stratum granulosum*)** est une zone de transition. Elle est de très faible épaisseur, quelquefois même absente. Les cellules vont s'aplatir au fur et à mesure qu'elles migrent vers la surface, prenant de cette manière une polarité horizontale. La basophilie nucléaire diminue (ceci est expliqué par le fait que les cellules ne présentent plus de mitoses à l'état normal). Leur cytoplasme renferme de la kératohyaline sous forme de très fines granulations. Cette zone correspond à la maturation et la spécialisation des kératinocytes ;

- **La couche kératinisée (*stratum corneum*)** est constituée de kératinocytes extrêmement différenciés, et caractérisée par de fins squames de kératine, acidophiles. La plupart des cellules conservent un reliquat de noyau presque jusqu'à la surface ; on peut alors observer la persistance de noyaux résiduels dits pycnotiques ou des espaces clairs représentant l'emplacement des noyaux dégénérés. Cet aspect

caractérise la parakératose qui est le mode normal de kératinisation des muqueuses orales kératinisées (gencives, palais dur et face dorsale de la langue) (5).

1.2.1.2. Les zones non kératinisées

Dans les zones non kératinisées (Figure 3B), l'organisation des couches profondes est similaire avec la présence des couches basale et épineuse mais l'absence des couches granuleuse et cornée. Les cellules conservent jusqu'à la surface, un noyau de forme plus ou moins ronde et leur cytoplasme renferme un glycogène abondant. La desquamation se fera par groupes de cellules.

1.2.2. Membrane basale

La membrane basale (Figure 4) permet l'attache des cellules de la couche basale et sépare l'épithélium du chorion sous-jacent. Sa structure est complexe et selon son aspect en microscopie électronique, on délimite plusieurs structures appelées *lamina densa* et *lamina lucida*, ainsi que des fibrilles d'ancrage.

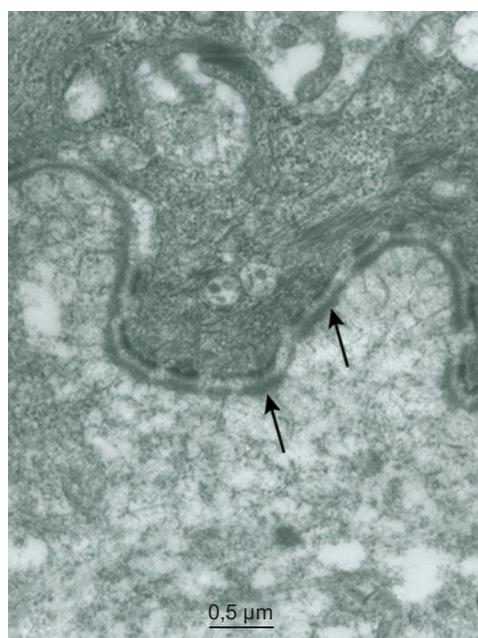


Figure 4 : Histologie de la membrane basale (3)

Après fixation conventionnelle, la membrane basale apparaît comme une structure trilamellaire (lamina lucida, lamina densa et lamina fibroréticularis). Des

hémidesmosomes (flèches) permettent l'ancrage des kératinocytes de la couche basale sur la membrane basale.

La membrane basale joue un rôle essentiel, filtrant les échanges entre le conjonctif et l'épithélium, permettant l'attache des kératinocytes, influant leur différenciation et leur renouvellement (5).

1.2.3. Chorion

Le chorion, ou tissu conjonctif, est constitué de cellules : fibroblastes, lymphocytes, plasmocytes (en majorité sécréteurs d'immunoglobulines A) (5), monocytes, macrophages et mastocytes. Il contient également des faisceaux denses de fibres collagènes, de fibres élastiques, de vaisseaux, de nerfs et de glandes salivaires.

Il renferme également des nodules lymphoïdes distribués dans la muqueuse orale mais surtout focalisés au niveau des différentes amygdales et formant l'anneau lymphatique de Waldeyer (8). Ce tissu lymphoïde a un rôle capital dans la défense immunologique de la cavité buccale.

1.2.4. Variations topographiques

La muqueuse buccale est soumise à différents stress fonctionnels. C'est pourquoi, on note des variations anatomiques distinctes selon les sites. La muqueuse s'adapte par des modifications régionales de structures : épithélium plus ou moins épais, kératinisé ou non, chorion plus ou moins dense, présence ou absence d'une sous muqueuse. Il est habituel d'exposer trois types de muqueuse buccale en fonction de la topographie.

1.2.4.1. La muqueuse de type I ou de recouvrement

La muqueuse de type I, de recouvrement ou bordante est la plus étendue, souple et flexible. Elle est située au niveau du versant muqueux des lèvres, des joues, du plancher de la bouche, de la face ventrale de la langue et du palais mou.

Cette muqueuse n'est pas kératinisée et présente des invaginations ou crêtes épithéliales au niveau basal (Figure 5), d'aspect peu marqué et présentant une douce ondulation qui ne permet pas un bon ancrage dans le conjonctif (traduisant la souplesse de ces muqueuses). Le chorion, très vascularisé, est uni par une sous-muqueuse lâche à la musculature sous-jacente (3) (5) (8) (9).

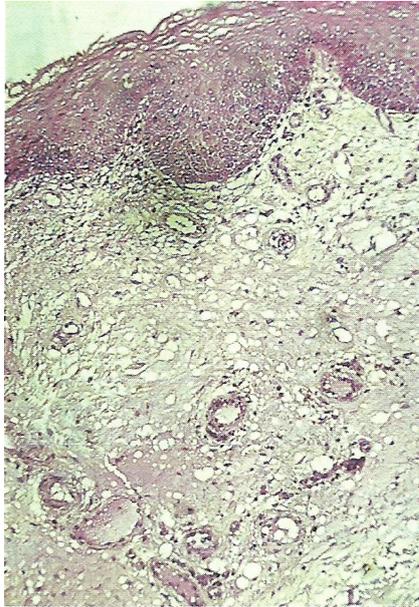


Figure 5 : Histologie de la muqueuse bordante (5)

1.2.4.2. La muqueuse de type II ou masticatoire

La muqueuse de type II ou muqueuse masticatoire recouvre la gencive et le palais dur. Elle participe à la compression mécanique des aliments. En effet, il s'agit d'une muqueuse kératinisée bien adaptée pour endurer certaines charges mécaniques lors de la mastication et la formation du bol alimentaire avant la déglutition. Les crêtes épithéliales infiltrent le chorion en profondeur (Figure 6) permettant un ancrage résistant et une absence de mobilité par rapport aux plans profonds osseux (3) (5).

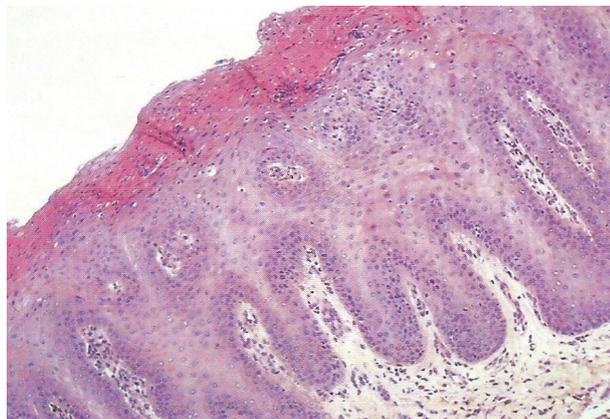


Figure 6 : Histologie de la muqueuse masticatrice (5)

1.2.4.3. La muqueuse de type III ou spécialisée

La muqueuse de type III ou muqueuse spécialisée est kératinisée, recouvre la surface dorsale de la langue et à la particularité de présenter à sa surface la majorité des papilles qui interviennent dans la fonction gustative : les papilles filiformes, les papilles fongiformes, les papilles caliciformes, les papilles foliées et les bourgeons du goût (3) (5).

1.3. Sénescence de la muqueuse buccale

1.3.1. Mécanismes responsables du vieillissement

1.3.1.1. Altérations de l'ADN

Les travaux de Hayflick ont indiqué que les cellules n'ont pas un capital de renouvellement illimité (9). L'hypothèse du raccourcissement télomérique de l'acide désoxyribonucléique (ADN) des cellules de la couche basale a fréquemment été suggérée pour expliquer la sénescence cellulaire, ainsi que le ralentissement puis l'arrêt de la prolifération cellulaire. Ainsi, la perte graduelle des séquences répétitives d'ADN formant les télomères a été prouvée au cours des cycles réplicatifs de différents types cellulaires (11). À chaque cycle de division cellulaire, l'extrémité des chromosomes (télomère) perd un fragment. Après plusieurs divisions, la fonction du télomère, participant à la stabilité de l'ADN, est détériorée, ce qui pourrait être le *substratum* de « l'horloge biologique » (12). *In vivo*, la longueur des télomères est inversement corrélée à l'âge des

sujets dans des cellules telles que les kératinocytes des muqueuses buccales (13).

Enfin, les altérations acquises de l'ADN (délétion, mutation) et les anomalies de sa réparation semblent contribuer au vieillissement. En effet, une étude montre que le vieillissement est associé à une augmentation des altérations de l'ADN, des aberrations chromosomiques et de la mort cellulaire au niveau des cellules épithéliales buccales chez des sujets âgés par rapport aux sujets jeunes (14).

1.3.1.2. Stress oxydatif

La théorie du stress oxydatif paraît être une composante du vieillissement des kératinocytes des muqueuses buccales comme pour d'autres types cellulaires (15).

Les radicaux libres, créés lors du métabolisme de l'oxygène, exercent un stress oxydatif pouvant altérer l'ADN et les acides gras des membranes cellulaires. Il existe une augmentation de la production des radicaux libres lors du vieillissement, alors que les systèmes de protection perdent en efficacité (12). Une accumulation des lésions de l'ADN au niveau de kératinocytes buccaux sénescents en culture est constaté par certains auteurs en 2005 (16), celle-ci est associée à une croissance endogène d'espèces réactives de l'oxygène.

Cette hypothèse est fondée sur le fait que la sénescence est associée à une réduction des capacités cellulaires de se prémunir contre les conséquences néfastes des espèces réactives de l'oxygène générées lors du métabolisme normal ; il en suit une augmentation des atteintes cellulaires avec l'âge, particulièrement au niveau des membranes lipidiques et de l'ADN (17). Ce processus peut être à l'origine des altérations membranaires et des modifications de perméabilité observées au niveau des cellules épithéliales buccales de sujets âgés (18).

1.3.1.3. Phénomène de glycation

Au cours du vieillissement, parmi les processus engagés dans les modifications post-traductionnelles des protéines matricielles, le phénomène de glycation paraît avoir un rôle prépondérant (19).

Les protéines à demi-vie longue, telles que les protéines de la matrice extracellulaire, sont soumises à des modifications spontanées au contact du glucose sans mécanisme enzymatique. La glycation change les propriétés de ces protéines et les rendent également plus résistantes à la protéolyse et empêchant leur renouvellement (12). En effet, la glycation conduit à la conception et à l'accumulation de produits cycliques appelés *advanced glycation endproducts* (AGE). Ces produits sont à l'origine de l'établissement de liaisons croisées entre différentes structures protéiques telles que les fibres de collagène, qui deviennent résistantes à la dégradation enzymatique, ce qui trouble le renouvellement tissulaire (20).

La modification de la régulation du métabolisme du glucose avec l'âge est favorable à l'accélération du phénomène de glycation.

1.3.2. Incidence du vieillissement sur les muqueuses buccales

1.3.2.1. Atrophie des muqueuses buccales

Une atrophie des tissus (diminution de la masse tissulaire par perte des cellules différenciées) caractérise la sénescence de manière générale. Comme évoqué précédemment des troubles du renouvellement cellulaire de la muqueuse buccale (lié aux altérations de l'ADN) peuvent être à l'origine de la raréfaction cellulaire des couches superficielles de la muqueuse buccale et d'un amincissement de celle-ci.

Des études ont en effet associé l'atrophie des muqueuses à des altérations du renouvellement cellulaire. Des travaux accomplis chez la souris (21) ont mis en évidence, au cours du vieillissement, une diminution de l'activité proliférative des cellules épithéliales gingivales, des muqueuses buccales ou de la langue.

De plus, ces études exposent que le vieillissement est lié à une augmentation de la mort cellulaire dans le tissu conjonctif gingival superficiel. Il semble donc que la diminution de la prolifération cellulaire et l'augmentation de la mort cellulaire dans le tissu conjonctif gingival seraient à l'origine d'une diminution du nombre global de cellules pouvant expliquer chez l'homme des changements morphologiques comme la récession gingivale et une susceptibilité augmentée aux bactéries pathogènes.

Au niveau histopathologique, les mécanismes de sénescence de la muqueuse buccale sont caractérisés par une diminution de l'épaisseur de l'épithélium, une diminution de la kératinisation, une altération de la membrane basale épithélioconjonctive et une fibrose conjonctive (22). En effet, la matrice extracellulaire du tissu conjonctif gingival subit également un phénomène de sénescence. Le réseau collagénique gingival augmente avec l'âge, principalement le collagène de type 1 (23), ce qui conduit peu à peu à une fibrose tissulaire. En plus de cette augmentation, il existe une diminution de la détérioration des fibres de collagène par les fibroblastes gingivaux de sujets âgés ce qui participe à freiner le renouvellement tissulaire et à favoriser le processus de fibrose. De plus, le nombre et la distribution des vaisseaux sanguins changent, ce qui laisse supposer à une dégénérescence du système circulatoire de surface, plus marquée chez les sujets très âgés (12).

1.3.2.2. Conséquences fonctionnelles liées à l'atrophie des muqueuses buccales

L'atrophie tissulaire peut être compensée quantitativement par la formation compensatrice d'un tissu fibreux ou adipeux. Néanmoins, du fait des altérations quantitative (atrophie de la muqueuse buccale) et qualitatives (raréfaction des cellules spécialisées) de la muqueuse buccale, ce mécanisme est associé à une diminution des capacités fonctionnelles.

Les conséquences fonctionnelles sont multiples, surtout en termes de fragilité muqueuse, de susceptibilité élevée aux agressions externes et de retard de cicatrisation.

L'atrophie des muqueuses masticatoires et de recouvrement, diminuant la résistance tissulaire et de ce fait entraînant une vulnérabilité aux traumatismes et à la pression au cours de la mastication, permet de comprendre la difficulté de consommer des aliments durs et la moindre tolérance au port de prothèses dentaires en lien avec des états inflammatoires et des ulcérations sous celles-ci (7) (24).

De plus, les muqueuses buccales atrophiques, sont plus fragiles et possèdent une moins bonne capacité de défense face aux agressions, du fait de la diminution du renouvellement cellulaire à la fois qualitatif et quantitatif et par conséquent de l'inefficacité relative de la barrière mécanique muqueuse protectrice. Le résultat du vieillissement des muqueuses buccales est une diminution du potentiel de cicatrisation. En effet, une étude a prouvé, par la réalisation de lésions muqueuses standardisées chez 212 adultes volontaires, la diminution du potentiel de cicatrisation tissulaire chez les sujets âgés (25). Ainsi, outre les ulcérations et autres lésions traumatiques, l'une des principales pathologies des muqueuses buccales retrouvées chez la personne âgée est la candidose.

Enfin, ces modifications concernent les muqueuses masticatoires et de recouvrement mais aussi la muqueuse dite « spécialisée », localisée sur le dos de la langue qui inclut les papilles gustatives. Les modifications de la gencive demeurent cependant peu visibles cliniquement en l'absence de pathologie, sauf une perte d'élasticité, une récession et une fragilité accrue aux agressions, particulièrement microbiennes et mécaniques.

En pratique

Le chirurgien-dentiste se doit d'être vigilant dans la prise en charge des patients de plus de 60 ans. En effet, la sénescence des tissus de la muqueuse buccale se traduit par une diminution du renouvellement cellulaire, créant une atrophie des tissus fonctionnels compensée par une augmentation des tissus fibreux et adipeux. Cette compensation entraîne une diminution des capacités fonctionnelles : une fragilité de la muqueuse, une moins grande capacité de défense face aux agressions externes et un potentiel de cicatrisation diminué. Le chirurgien-dentiste doit donc veiller à limiter la survenue de ces effets indésirables liés à la sénescence (du fait d'une prothèse irritante par exemple).

2. Les glandes salivaires

2.1. Généralités

Les glandes salivaires sont des glandes acineuses (par opposition à tubulaires) de la cavité buccale permettant la sécrétion de la salive, un fluide dont l'implication est indispensable en physiologie oro-faciale. En effet, la salive survient au cours de la mastication, de la phonation, de la déglutition et de la gustation. La sécrétion salivaire résulte de processus complexes régulés par de nombreuses régulations nerveuses et hormonales qui aboutissent à la sécrétion salivaire (26).

Deux catégories de glandes exocrines¹ conçoivent la salive (28) :

- Les glandes salivaires principales (majeures), anatomiquement bien circonscrites et arborant une architecture interne complexe. Elles sont présentes au nombre de trois retrouvés symétriquement :
 - *La glande parotide* est la plus volumineuse, elle pèse entre 14 et 28 grammes (29) ; sa situation anatomique est superficielle, au-dessous et en avant du méat acoustique externe, et en arrière de la branche montante de la mandibule ; elle possède un aspect pyramidal et dispose d'un canal excréteur, le conduit parotidien, qui contourne la superficie du masseter, perfore le buccinateur, et s'abouche dans la cavité buccale, à la face interne de la joue, en regard de la deuxième molaire supérieure (30) ;
 - *La glande submandibulaire* a la taille d'une grosse amande et pèse entre 10 et 15 grammes (29) ; localisée dans la partie latérale de la région sus-hyoïdienne, elle borde la base de la branche horizontale de la mandibule ; passant entre les glandes sublinguales et le muscle génioglosse, son canal excréteur, le conduit submandibulaire, long de 5 à 6 cm, traverse le plancher

¹ Une **glande exocrine** est une glande qui sécrète des substances destinées à être expulsées de l'organisme dans le milieu extérieur, c'est-à-dire par exemple au niveau de la peau, du tube digestif ou de l'arbre respiratoire (27).

buccal pour s'aboucher près du frein de la langue, en arrière des incisives inférieures (30) ;

- *La glande sublinguale* est la plus petite des glandes majeures et pèse environ 2 grammes (29) ; elle a un aspect allongé, aplatie transversalement et est constituée d'une collection d'une vingtaine de lobules siégeant entre la mandibule et la base de la langue, de part et d'autre du frein lingual. Chacun des lobules de la glande sublinguale possède son propre canal excréteur s'abouchant au niveau du plancher buccal entre la mandibule et le canal submandibulaire (30) (31) ;
- Les glandes salivaires accessoires (mineures), qu'on estime entre 600 et 1000, sont répandues sur toute la surface de la muqueuse buccale, hormis au niveau des gencives et de la jonction avec la lèvre cutanée. Elles sont composées d'amas cellulaires. En fonction des personnes, leur existence et leur situation sont variables. Ces glandes labiales, jugales, palatines, vélares, linguales, dorsales ou marginales participent à la sécrétion salivaire en quantité cependant minime par rapport au volume global de salive.

2.2. Histologie des glandes salivaires

Les glandes salivaires sont des glandes exocrines acineuses. Elles sont encerclées par une capsule fibroconjonctive de laquelle jaillissent des travées démarquant des lobes et des lobules. Elles sont composées d'unités sécrétoires, les acini, et excrétoires, les canaux. On différencie les glandes séreuses, muqueuses et de type mixte en fonction de la substance sécrétée (5).

2.2.1. Acini

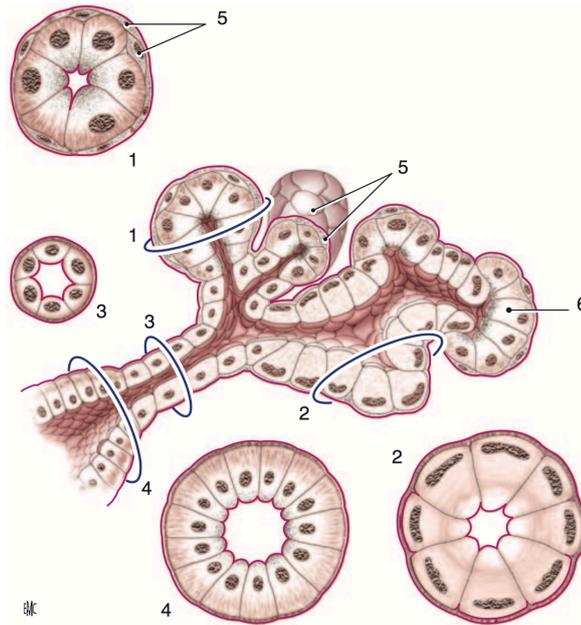


Figure 7 : Structures d'une glande séromuqueuse (mixte) (32)

1. Acinus séreux ; 2. acinus muqueux ; 3. canal intercalaire ; 4. canal excréto-sécréteur ou canal strié ; 5. cellules myoépithéliales ; 6. croissant séreux.

L'acinus est formé d'un groupe de cellules sécrétrices rassemblées autour d'un canal collecteur désigné sous le nom de canal intercalaire. Des cellules myoépithéliales dont les prolongements cytoplasmiques renferment des myofibrilles contractiles aidant l'expulsion de la salive et coopérant de ce fait à la régulation du débit sécrétoire, se trouvent autour des canaux intercalaires et des acini (Figure 7).

Selon leur produit de sécrétion, leur morphologie et leur coloration à l'hématoxyline éosine, on différencie plusieurs genres d'acini (26) :

- *L'acinus séreux* est composé de cellules séreuses basophiles d'aspect pyramidal, possédant un imposant noyau central de forme arrondi, emplacement de synthèse des enzymes salivaires ; au centre de ces cellules séreuses se trouve une lumière étroite ;
- *L'acinus muqueux* est formé de cellules muqueuses acidophiles, plus ou moins cubiques ; ces cellules détiennent un noyau basal aplati et un

cytoplasme gaufré renfermant du mucus ; la lumière est importante contrairement aux acini séreux ;

- *L'acinus mixte* assemble des cellules séreuses et muqueuses réparties de la manière suivante : les cellules muqueuses constituent un tube qui s'achève par un croissant de cellules séreuses.

Selon ces éléments, les glandes parotides sont désignées comme étant des glandes séreuses, les glandes submandibulaires et sublinguales de glandes mixtes, avec cependant une prédominance d'acini séreux pour les submandibulaires et d'acini muqueux pour les sublinguales. Par ailleurs, les glandes accessoires sont qualifiées aussi de glandes mixtes.

2.2.2. Canaux excréteurs

Un réseau de canaux différenciés recueille la salive sécrétée par les acini, défini sous le nom de canal intercalaire pour l'acinus, de canal excréto-sécréteur ou canal strié pour le lobule, de canal excréteur de localisation interlobulaire et enfin de canal collecteur dans la portion terminale abouchant directement dans la cavité buccale (Figure 7) :

- La lumière des canaux intercalaires est étroite et bordée par des cellules épithéliales cubiques aplaties ;
- La lumière des canaux striés qui leur succède est au contraire plus large et bordée de cellules épithéliales pyramidales, associées à leur pôle apical par des complexes de jonction. Leur pôle basal possède une striation apicale due à la disposition des mitochondries ;
- Les canaux excréteurs font suite aux canaux striés et leurs parois sont constituées d'un épithélium bi- ou pluri-stratifié entouré d'un tissu conjonctif. Un épithélium pseudo-stratifié borde les canaux excréteurs des glandes parotides et submandibulaires ;

- Le canal collecteur est le lieu d'abouchement des différents canaux excréteurs et permet l'acheminement de la salive en bouche. Celui-ci se modifie progressivement en épithélium pluri-stratifié non kératinisé à l'abord de l'ostium et est bordé de fibres musculaires lisses. Ces canaux contribuent aussi aux processus de réabsorption des électrolytes (26).

2.3. Sécrétion salivaire

2.3.1. Formation de la salive

La formation de la salive se déroule en deux étapes distinctes (33) :

- Au niveau de l'acinus : formation d'une salive isotonique au plasma dite « salive primaire » par filtration au travers des cellules acineuses et par enrichissement protéiniques (34) (35) (36)
- Au niveau du canal strié : la salive primaire subit des remaniements par une réabsorption d'électrolytes, menant à la formation de la salive finale, hypotonique au plasma. Grâce aux pompes $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPase}$ (sodium/potassium/adénosine triphosphatase) localisée au pôle basal des cellules des canaux striés, une forte réabsorption de sodium et une augmentation de potassium enrichit la salive définitive. De plus une sécrétion d'ions bicarbonates permet la régulation du pH salivaire à la source du pouvoir tampon de la salive. De ce fait, le pH de la salive primaire présentant une légère acidité va s'accroître au cours de la progression de la salive dans les canaux striés.

2.3.2. Contrôle de la sécrétion salivaire

Les systèmes nerveux orthosympathique et parasymphathique garantissent majoritairement le contrôle de la sécrétion salivaire, particulièrement sous l'effet de *stimuli* locaux, gustatifs, olfactifs, irritatifs des muqueuses buccales, œsophagienne ou gastrique, ou de *stimuli* psychiques.

2.3.3. Débit salivaire

L'ensemble des glandes salivaires sécrète un volume quotidien moyen de salive de 750 mL. Néanmoins, ce volume varie selon le type de stimulation, le rythme circadien et l'état de vigilance du sujet (26).

La salive totale obtenue découle d'une combinaison du produit de sécrétion des glandes parotides, submandibulaires, sublinguales et des glandes accessoires des muqueuses labiale, palatine, linguale et jugale.

Se mélange à cette salive séromuqueuse un exsudat de la microcirculation périphérique : le fluide gingival, qui est représentatif de 0,1 % du volume de salive total.

2.3.4. Composition de la salive

La salive est un assortiment complexe de sécrétions engendrées par les glandes salivaires, de résidus alimentaires, de fluide gingival, de cellules épithéliales et de nombreux électrolytes d'origine plasmatique. Chez l'homme, le potentiel d'hydrogène (pH) de la salive fluctue entre 6,7 et 8,5. La salive est constituée à 99 % d'eau. Le 1 % qui subsiste est représenté par des constituants organiques et inorganiques (37).

2.3.4.1. Constituants organiques

Deux groupes de protéines représentent l'essentiel des composants organiques de la salive : dérivées du sérum, les protéines extrinsèques ; et synthétisées par la glande salivaire, les protéines intrinsèques.

- Protéines extrinsèques

Les albumines sériques (5 à 10 % des protéines totales), les immunoglobulines (Ig) de type IgA, IgG, IgM et les alpha et bêta-globulines sont la représentation des protéines extrinsèques. Leur concentration (20 % des protéines totales) baisse quand le débit salivaire augmente (26).

- **Protéines intrinsèques**

- Les enzymes salivaires : l'amylase salivaire, le lysozyme
- Les mucines : ce sont des glycoprotéines composantes des mucus, constituées de protéines (75 %) et d'hydrates de carbone (25 %). Les glandes sublinguales et parotides en assurent essentiellement la sécrétion. Ces mucines créent une barrière visqueuse et lubrifiante défendant l'épithélium sous-jacent de la dessiccation, des lésions et des agressions microbiennes. Ce film muqueux est en renouvellement constant puisqu'il est confronté à des frottements mécaniques et à des actions enzymatiques (26) (38).
- Les histatines : elles détiennent des propriétés antibactériennes, mais principalement antifongiques, voire candidacides (38) (39).
- Les défensines : elles ont un pouvoir antimicrobien autant contre les bactéries à Gram positif et négatif, que contre les champignons, voire quelques virus.
- La lactoferrine
- Les stathérines
- Les cystatines

- **Autres composants organiques**

Dans la salive, on trouve également des constituants tels que l'urée, l'acide urique et le cholestérol (26) (38).

2.3.4.2. Constituants inorganiques

Les constituants inorganiques de la salive sont les ions sodium (Na⁺), potassium (K⁺), calcium (Ca²⁺), hydrogène (H⁺), chlorures (Cl⁻), phosphates,

bicarbonates, thiocyanates, des halogènes (l'iode, le fluor) et des métaux (le cuivre et le fer).

Le sodium, les chlorures et les bicarbonates ont une concentration salivaire inférieure à la concentration plasmatique, ce qui n'est pas le cas du potassium, du calcium, des phosphates, de l'iode et des thiocyanates qui ont donc une concentration salivaire supérieure à la concentration plasmatique.

Le cuivre, le fer et les fluorures sont retrouvés à l'état de traces.

Les ions bicarbonates tamponnent les ions H⁺ responsables du pH salivaire (26).

2.4. Sénescence des glandes salivaires

La sénescence des glandes salivaires se traduit par des modifications histologiques de celles-ci et des variations qualitatives et quantitatives de la salive.

2.4.1. Modifications histologiques

Lors des mécanismes de sénescence, des modifications histologiques s'observent au niveau du parenchyme glandulaire et des tissus de soutien.

Avec l'âge, on constate une atrophie progressive du parenchyme salivaire dès 50 ans, qui atteint de 40 à 50 % à l'âge de 70 ans (40). En effet, une atrophie et une diminution de volume des acini se produisent. Le vieillissement provoque une atrophie avec perte des granules sécrétoires, un rétrécissement cellulaire et par conséquent un développement de la lumière canalaire au niveau des acini (41). La diminution du volume des acini provoque une augmentation des surfaces occupées par les canaux et les travées conjonctives (42).

De la même façon que décrit précédemment pour les muqueuses buccales, il existe au niveau du tissu conjonctif de soutien, deux phénomènes simultanés de compensation par des tissus fibreux et adipeux : on observe une fibrose et une accumulation de graisse (43). La fibrose se traduit dans le cas du

parenchyme glandulaire par une augmentation de la densité et une altération constitutive du réseau fibrillaire. Les fibres de collagène sont désorganisées et morcelées. Les fibres élastiques apparaissent plus nombreuses, plus épaisses et fractionnées. D'autre part, il se produit un mécanisme de remplacement des acini par du tissu adipeux. Ce phénomène est surtout présent au niveau des glandes parotides dont le stroma conjonctif était déjà initialement riche en tissu adipeux mais peut aussi toucher les glandes submandibulaires (26). On observe donc une augmentation du tissu conjonctif fibreux et du tissu adipeux aux dépens du nombre d'acini. Les femmes montrent généralement un volume de tissu adipeux plus conséquent que les hommes et inversement pour le tissu fibreux (44).

Il existe également une infiltration lymphocytaire non inflammatoire au niveau du parenchyme et des canaux. La sénescence tissulaire peut être également expliquée par l'ischémie des artères nourricières (45).

2.4.2. Conséquences fonctionnelles liées aux modifications histologiques

2.4.2.1. Variations du débit salivaire

Au cours du vieillissement, les changements structuraux des glandes salivaires devraient se répercuter sur le débit et la composition salivaires (46) (47). En effet, l'idée d'une sécheresse buccale, conséquente au vieillissement naturelle, était réconfortée dans les premières études, par les conclusions histologiques dans lesquelles on observait un déclin des acini glandulaires, progressivement renouvelés par du tissu fibreux et adipeux ainsi qu'une augmentation du diamètre du système vasculaire au détriment du parenchyme fonctionnel (48).

Néanmoins, il existe une contradiction dans les résultats des études actuelles puisque la sécrétion salivaire paraît relativement stable au cours de la vie. En effet, des études plus récentes conduites sur la parotide, les glandes submandibulaires et sublinguales exposent que chez l'homme sain, la production

de salive par ces glandes reste relativement constante au cours de la vie (49). Il apparaît donc que l'hyposialie liée à la sénescence en elle-même soit modérée.

Cependant, une nuance est à apporter puisqu'on constate une diminution du débit salivaire non stimulé (au repos) mais aucune modification du débit stimulé chez le sujet âgé avant l'âge de 80 ans (50). Une réduction de la stimulation des récepteurs de la cavité buccale (surtout des mécanorécepteurs desmodontaux et tendineux) pourrait vraisemblablement expliquer la baisse du débit au repos.

En France, nous passons 2 heures et 22 minutes à nous alimenter (51). Ainsi, la majorité de notre temps, le débit salivaire est au repos. Donc si celui-ci diminue avec l'âge, on en déduit que la plupart du temps, la personne âgée a un débit salivaire réduit. Or, une salive fluide garantit un nettoyage mécanique des surfaces muqueuses et dentaires, éliminant en partie la flore pathogène. Chez la personne âgée, le débit salivaire étant diminué, elle ne peut plus aussi bien assurer ses fonctions de nettoyage mécanique.

Une autre notion est également importante : celle de la réparation tissulaire. Cliniquement, l'impression est que le temps de saignement des tissus oraux est plus court que celui des autres tissus. Lorsque la salive est mélangée expérimentalement avec du sang, le temps de coagulation peut être fortement accéléré (bien que le caillot résultant soit moins solide que la normale). Des études expérimentales chez la souris ont montré que le taux de contraction de la plaie est significativement augmenté en présence de salive, ce qui est dû à la présence de facteur de croissance épidermique dans la salive produite par les glandes submandibulaires. La présence de ce facteur de croissance est plus faible dans la salive humaine, mais son effet sur la réparation n'a pas encore été démontré (29). Donc, si le débit salivaire est réduit la majorité du temps chez la personne âgée, on en déduit que cette capacité de réparation tissulaire est diminuée.

2.4.2.2. Variations de la composition salivaire

Des conséquences plus importantes sur la composition de la salive sont mises en évidence lors des processus de sénescence.

En effet, si pour les électrolytes, seule la concentration en ions sodium (Na⁺) et en ions chlore (Cl⁻) diminuerait avec l'âge, ce n'est pas le cas pour les protéines salivaires dont la concentration serait davantage perturbée, particulièrement pour les mucines (52). Or, comme vu précédemment, les mucines, résistantes à la dégradation protéolytique, assurent la lubrification des muqueuses en créant une couche protectrice hydrophile, défendant ainsi la muqueuse buccale contre le dessèchement, les lésions et les agressions microbiennes. Néanmoins, ce film muqueux nécessite un renouvellement constant puisqu'il est confronté à des frottements mécaniques et à des actions enzymatiques (26) (38). On comprend donc que la diminution des mucines au cours de la sénescence s'accompagne d'un dessèchement de la muqueuse buccale qui devient plus fragile et supporte donc moins les agressions microbiennes et les traumatismes prothétiques.

De plus, les mucines ne sont pas les seules protéines à subir une diminution avec l'âge, en effet, au niveau des glandes parotides et submandibulaires, des études réalisées chez le rat, ont prouvé une réduction progressive de la synthèse des protéines avec l'âge (41).

Or, la salive contient des protéines antibactériennes telles que l'histatine (qui a une action antifongique sur le *Candida albicans*), le lysozyme, la défensine et la lactoferrine ainsi que des anticorps : les IgA (29). On conçoit donc, que si les protéines salivaires et les IgA diminuent au cours de la sénescence, l'action antimicrobienne de la salive se trouvera limitée et moins de bactéries se trouveront éliminées par la salive, ce qui favorisera les infections opportunistes candidosiques et bactériennes. De plus, les perturbations qualitatives dans la composition salivaire modifient également la flore buccale saprophyte protectrice et les substrats disponibles aux pathogènes opportunistes, favorisant le développement des infections.

On constate également une baisse du pH salivaire chez la personne âgée (9) (53). Or, le pouvoir tampon de la salive protège la cavité orale, puisque beaucoup de bactéries nécessitent un pH spécifique pour se développer ; le pouvoir tampon de la salive empêche les éventuels agents pathogènes de coloniser la bouche en les privant de conditions environnementales optimales

(26) (29). On comprend donc que la baisse du pH salivaire favorise la prolifération des pathogènes et par conséquent la fréquence des pathologies de la muqueuse buccale chez la personne âgée.

Ainsi, les changements de la composition salivaire associés à une tendance à la diminution du débit salivaire au repos et une diminution du pH salivaire ne permettent plus d'assurer correctement la protection de la cavité buccale contre les pathogènes étrangers. Les muqueuses sont donc plus fragiles aux agressions, particulièrement bactériennes (7).

2.4.3. Cofacteurs et facteurs confondants à l'origine d'une hyposialie

La survenue et l'amplitude de l'hyposialie peuvent être aggravées par la présence de pathologies générales et/ou leur traitement. Effectivement, la probabilité de développer une ou plusieurs pathologies chroniques augmente avec l'âge. Or, le traitement de ces pathologies (anxiolytiques, psychotropes, antihypertenseurs, bêtabloquants, diurétiques, antiarythmiques, antalgiques, antihistaminiques, anticholinergiques, agonistes dopamine, laxatifs) a de grandes chances de réduire la sécrétion (12). En effet, 80 % des médicaments les plus prescrits en gériatrie sont responsables de xérostomie (44). Un cercle vicieux se met donc en place avec un effet cumulatif et continu de l'hyposialie qui provoquera rapidement une altération des muqueuses et du parodonte (54).

En pratique :

Le chirurgien-dentiste se doit d'être vigilant dans la prise en charge des patients de plus de 60 ans. En effet, la sénescence des glandes salivaires se traduit par une atrophie du parenchyme salivaire compensée par une augmentation du tissu conjonctif de soutien (tissus fibreux et adipeux). Ces changements ont des conséquences sur le débit salivaire non stimulé et sur le débit salivaire stimulé plus tardivement (après 80 ans), la composition de la salive (avec une modification des protéines salivaires, comme par exemple les mucines et sur la diminution des IgA) qui aboutit à une diminution des fonctions de la salive (nettoyage mécanique, lubrification des muqueuses, réparation tissulaire, action antibactérienne). De plus, une baisse du pH va se traduire par une baisse du pouvoir tampon de la salive chez la personne âgée qui aboutit à une prolifération des pathogènes et par conséquent une fréquence des pathologies de la muqueuse buccale augmentée chez la personne âgée.

3. Le système immunitaire

Le système immunitaire regroupe l'ensemble des mécanismes de reconnaissance et de défense dont la fonction principale est de distinguer le « soi » du « non-soi » ; ce qui s'avère être reconnu comme du non-soi étant habituellement détruit. La réponse immune correspond à l'ensemble des processus de réponses se produisant suite à l'identification d'un antigène (Ag) du « non-soi » (viral, bactérien, vaccinal...) et ce, quel que soit le danger encouru (55).

3.1. L'immunité innée

3.1.1. Généralités

L'immunité innée se rapporte à un système de défense dit non spécifique.

La première ligne de défense est mécanique avec la barrière épithéliale correspondant à un système de défense physique (barrière mécanique préservant de l'entrée de pathogènes et desquamation épithéliale permettant l'élimination des pathogènes adhérents) et avec la salive permettant le nettoyage des surfaces bucco-dentaires et la déglutition des pathogènes présents dans la cavité buccale.

L'immunité innée est ensuite constituée des éléments antibactériens non inflammatoires présents dans la salive et le fluide gingival (56).

Ensuite, au niveau des muqueuses buccales, les cellules de l'immunité innée sont essentielles car elles sont les premières à interagir avec le pathogène et ont la capacité d'engendrer des défenses antimicrobiennes et de d'ajuster leur milieu *via* de nombreuses cytokines (ensemble de messagers solubles), et sont garants du déclenchement de la réponse inflammatoire. Cependant, les cytokines ne sont pas spécifiques de l'immunité innée puisqu'elles sont synthétisées par de multiples cellules immunitaires y compris celles de l'immunité adaptative. Elles possèdent une action à distance permettant de réguler le recrutement, l'activité et la fonction des cellules de l'immunité mais aussi d'initier

et d'entretenir la réaction inflammatoire à l'origine du recrutement des cellules immunitaires effectrices telles les cellules immunitaires phagocytaires et des lymphocytes T (LT) cytotoxiques (57).

Les monocytes, les macrophages, les polynucléaires neutrophiles et les cellules dendritiques (CD) représentent les principales cellules de l'immunité innée. Elles exercent surtout une fonction de nettoyeurs lorsque la barrière épithéliale est traversée et conduisent à une réaction inflammatoire locale. Les CD ont un rôle capital dans la réponse immune, particulièrement dans l'initiation de la réponse immunitaire (57).

3.1.2. Cellules dendritiques et Toll-like récepteurs

Les CD sont soit circulantes (sang), soit demeurent dans les tissus à l'état immature et possèdent en fonction de leur localisation une morphologie variée. Elles sont caractéristiques du tissu dans lequel elles circulent, au niveau épithélial on retrouve surtout des CD plasmacytoïdes immatures dites cellules de Langerhans. En cas d'inflammation épithéliale, on retrouve des CD inflammatoires spécifiques issues de la transformation des monocytes provenant de la circulation sanguine (57)

L'activation et la maturation d'une CD ne se fait qu'après captation d'un pathogène au sein d'un tissu infecté. Cette reconnaissance induit sa migration vers le ganglion lymphatique le plus proche. C'est dans ce ganglion que la CD se différencie en cellule présentatrice d'antigènes mature (CPA) et subit les changements à la fois morphologique (acquisition de nombreux pédicules) et antigéniques (expression à sa surface de molécules de costimulation) lui permettant d'éduquer et d'activer les lymphocytes spécifiques de cet antigène (57). Pour cette raison, les CD sont considérés comme étant le pivot entre l'immunité innée et adaptative.

Les CD décèlent l'existence de signaux inflammatoires et la présence d'antigènes du soi ou du non-soi par des récepteurs spécifiques, appelés les récepteurs de type Toll ou *toll-like receptor* (TLR) (58). En cas d'inflammation, la reconnaissance TLR/antigène déclenche la mise en jeu de l'activité phagocytaire (57). De plus, comme les différentes sous-populations de CD n'affichent pas des

récepteurs identiques, elles sont capables de répondre à des variétés de signaux différents (59).

3.1.3. Le système du complément

Cependant, les cellules de l'immunité innée n'opèrent pas seules. En effet, leur action est soutenue par les cytokines et le système du complément. Le système du complément est un système de support de l'action des anticorps (Ac) pour éliminer les pathogènes. Il est formé d'une vingtaine de protéines qui se mobilisent en cascade pouvant opsoniser² les bactéries et permettre ainsi la fixation des macrophages et des polynucléaires à leur surface pour conduire à une phagocytose plus efficace (57).

3.2. L'immunité adaptative

3.2.1. Généralités

L'immunité adaptative est définie comme celle étant engagée suite à la stimulation antigénique de l'immunité innée. Néanmoins, lors d'un contact antérieur avec un antigène, l'immunité adaptative spécifique peut également être activée immédiatement du fait de la mémoire antigénique. La réponse immune est dans ce cas accélérée, spécifique et plus active (61).

D'une manière simplifiée, le système immunitaire adaptatif peut être divisé en deux sous-parties : l'immunité à médiation cellulaire et l'immunité à médiation humorale (57).

3.2.2. L'immunité à médiation cellulaire

L'immunité à médiation cellulaire participe à l'élimination spécifique des cellules infectées par des virus, bactéries et des cellules cancéreuses. Cette

² **L'opsonisation**, c'est l'union d'un anticorps à des bactéries antigéniques de façon à rendre celles-ci plus favorables à l'action phagocytaire des macrophages et des polynucléaires (60).

élimination est effectuée par le biais des LT dits cytotoxiques (CD8+) et les LT dits auxiliaires ou *helper* (CD4+).

En se servant des récepteurs des cellules T (RCT) spécifiques d'un antigène, les LT CD8+ reconnaissent les cellules infectées et détruisent immédiatement la cellule et le pathogène qu'elle renferme (62).

Les LT CD4+ interagissent, par les récepteurs du CMH (complexe majeur d'histocompatibilité), avec les macrophages et les CD. Selon les cytokines libérées par les CD, le nombre de clones CD4+ augmentent et évoluent en LT spécifiques de l'antigène exposé mais peuvent aussi stimuler les lymphocytes B (LB) et provoquer une réponse immune de type humorale. C'est de cette action que vient leur nom de LT auxiliaire. Enfin, des cellules mémoires CD4+ et CD8+ sont créées suite à cette réponse cellulaire (61) (63).

Les CD sont capables de sécréter différentes cytokines selon les signaux captés en périphérie. Ces cytokines par leur activité de CPA vont guider les LT naïfs vers un profil de différenciation spécifique : Th1, Th2 et Trég (57).

En fonction de l'environnement cytokinique sécrété, Les CD orientent la différenciation des LT CD4+ naïfs (voir paragraphe ci-après) en réponse immune de type 1 (Th1, immunité cellulaire et inflammation), de type 2 (Th2, immunité humorale et allergie) ou régulatrice (Trég, immunosuppression et tolérance³) (64).

³ **Tolérance** : capacité du système immunitaire de l'organisme à supporter la présence d'antigènes sans manifester de réaction immunitaire de défense.

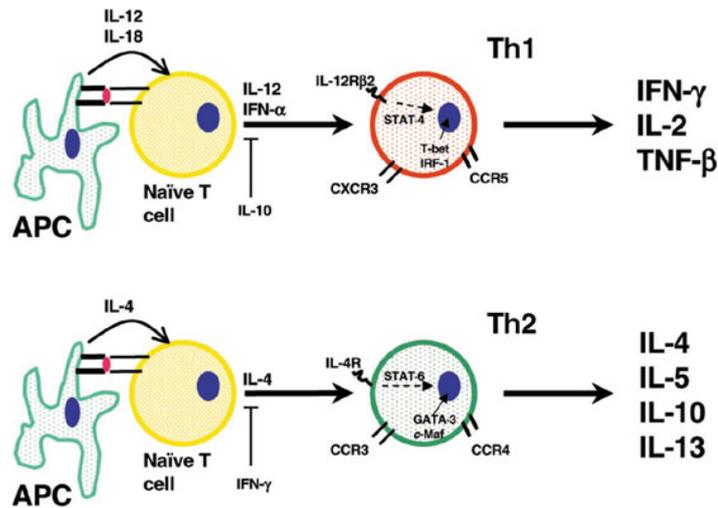


Figure 8 : Les réponses Th1 et Th2 (65)

- La réponse de type Th1

- Une CPA expose l'antigène et sécrète de l'IL-12 et de l'IL-18 induisant la différenciation des LT CD4+ naïfs en cellules Th1 ;
- Les lymphocytes Th1, qui reconnaissent l'antigène, produisent de l'interféron γ (IFN- γ), de l'IL-2 et du facteur de nécrose tumorale α (TNF α) engagés dans l'activation des macrophages (Figure 8).

Les LT CD4+ activés dans le cadre d'une réponse Th1 garantissent différentes fonctions liées à la toxicité et aux réactions inflammatoires locales. Ce qui explique leur intérêt pour lutter contre les pathogènes.

- La réponse de type Th2

La réponse de type Th2, encore appelée réponse à médiation humorale repose essentiellement sur l'emploi des Ac en tant qu'effecteurs.

Les LT CD4+ de type Th2, synthétisent principalement de l'IL4, l'IL5, l'IL6, l'IL10 et l'IL13, ce qui provoque la prolifération et la différenciation des LB en plasmocytes, et par conséquent la sécrétion par ces derniers d'immunoglobulines (Ig) ou d'Ac de haute affinité (Figure 8).

- **La réponse de type Trég**

La réponse de type Trég est une réponse régulatrice durant laquelle la différenciation des LT naïfs en LT régulateurs spécifiques d'un antigène permet d'inhiber les réponses des autres lymphocytes T CD4 et des CD8 à cet antigène. Pour maintenir la tolérance immunitaire périphérique, l'orientation vers ce phénotype est capitale (66).

Plusieurs profils de différenciation des LT (Th17, Th9...) sont également rencontrés mais sont encore mal caractérisés.

3.2.3. L'immunité à médiation humorale

L'immunité à médiation humorale est l'immunité adaptative rattachée aux liquides du corps humain (sang, lymphe, salive, mucus) dont les principaux acteurs sont les Ac ou Ig.

Les lymphocytes B possédant la capacité de reconnaître l'antigène seront sélectionnés puis activés par l'action des lymphocytes T. L'activation des LB entrainera une expansion clonale de ces derniers et une différenciation en plasmocytes pour une partie ; l'autre partie se transformera en LB mémoire (qui persisteront et favoriseront une réponse secondaire plus rapide). Les Ac libérés, synthétisés par les plasmocytes, vont se fixer aux antigènes qui ont provoqué leur fabrication. Le complexe immunitaire (complexe antigène-anticorps) ainsi créé, sera éliminé par phagocytose (Figure 9).

Cinq classes (ou isotypes) principales d'Ig sont identifiées : IgG, IgA, IgM, IgD et IgE. Il existe plusieurs sous-classes d'Ig en fonction de différences de structures au sein d'une même classe (quatre sous-classes d'IgG et deux sous-classes d'IgA par exemple).

Les IgA sont produites essentiellement au niveau des muqueuses, alors que les IgG circulent de manière libre dans le sang. Les LB produisent exclusivement des IgM et des IgD (57). La commutation de classe⁴ est une étape indispensable

⁴ **La commutation de classe** (ou commutation isotypique) est un processus qui, lors de la maturation d'un lymphocyte B, permet de changer l'isotype (classe) des immunoglobulines produites (67).

qui permet aux LB de synthétiser secondairement des IgG, plus spécifiques de l'antigène ciblé (68).

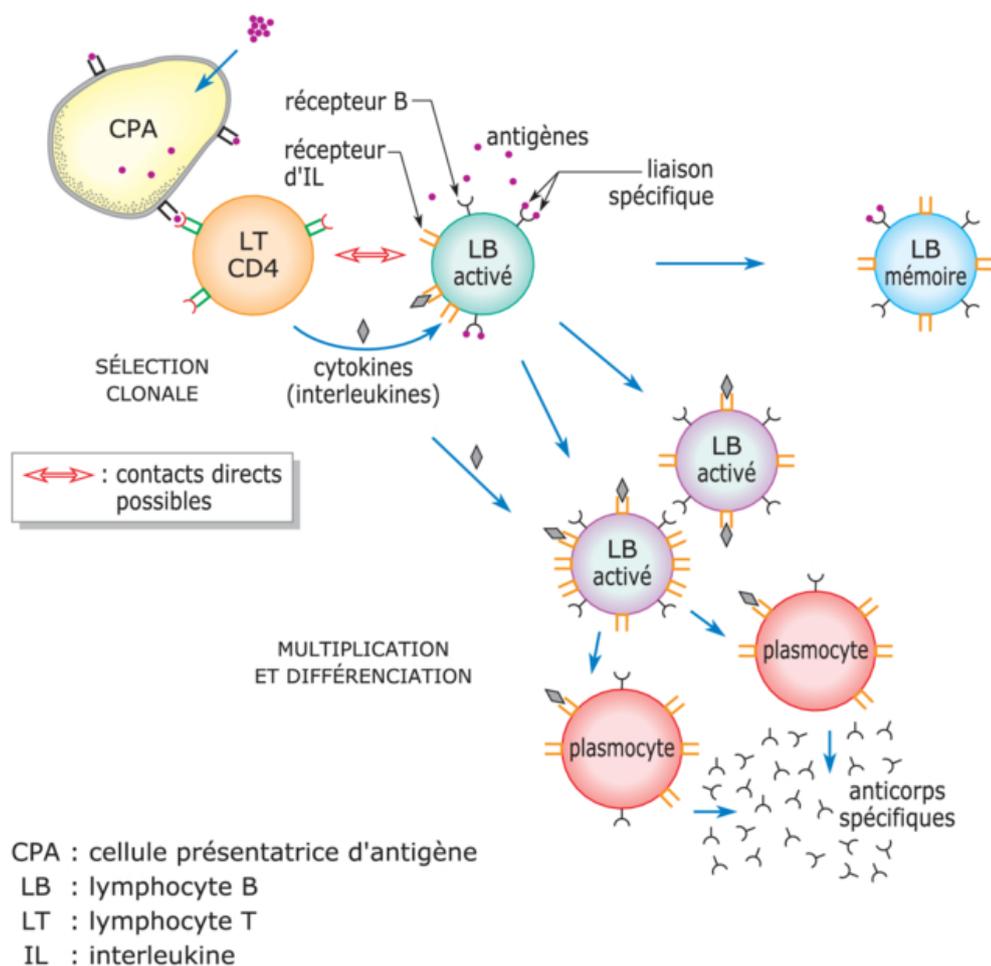


Figure 9 : Stimulation antigénique et production d'anticorps (69)

3.3. Immunosénescence

L'immunosénescence désigne le remodelage complexe du système immunitaire au cours de la vie. En effet, il existe une évolution du système immunitaire tout au long de la vie. À peine constitué, il involue de manière précoce mais progressive, pour au final manifester une défaillance importante après 80 voire 90 ans (70).

Incontestablement, en comparaison d'adultes plus jeunes, les personnes âgées rencontrent des complications à fournir une réponse immunitaire suffisante face à des antigènes nouvellement ou préalablement rencontrés (63)

(71) (72) (73). C'est pourquoi, l'immunosénescence se traduit par une augmentation de la fréquence des infections.

L'immunosénescence est définie à la fois par une atteinte de la fonction globale du système immunitaire mais aussi par des modifications de certains de ses composants (74).

Bien qu'elle concerne aussi bien l'immunité innée et celle adaptative, l'immunosénescence affecte essentiellement les lymphocytes (cellules de l'immunité adaptative) et paraît moins endommager les cellules de l'immunité innée comme les cellules dendritiques ou les macrophages (75).

3.3.1. L'immunité innée

L'immunité innée est capitale puisqu'elle assure la première ligne de défense contre les pathogènes. Or, l'immunité innée paraît moins altérée que l'immunité adaptative avec l'âge. Elle a longtemps été considérée comme épargnée au cours du vieillissement pourtant il existe bien une dégradation de celle-ci.

Tout d'abord, le vieillissement est associé à une altération des barrières cutané-muqueuses (diminution du renouvellement cellulaire), qui favorise la colonisation de ces tissus affaiblis par des agents pathogènes. De plus, il se produit une diminution des capacités fonctionnelles des cellules de l'immunité innée au cours du temps ; particulièrement leurs capacités phagocytaires et de chimiotactisme⁵.

Concernant les CD, on constate une légère diminution de leur fonction ainsi que de leur nombre ; en effet, leur capacité à stimuler les LT se trouve diminuée, ce qui pourrait possiblement participer au déficit des réponses immunitaires T-dépendante (55).

Ensuite, même si le nombre de macrophages n'est pas modifié avec l'âge, leurs activités de phagocytose et de chimiotactisme sont réduites. De plus, on

⁵ Le **chimiotactisme** se définit par l'effet d'attraction ou de répulsion qu'exerce une substance chimique sur une cellule vivante (76).

observe une augmentation de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires qui pourrait être le reflet d'un phénomène compensatoire de la dégradation de l'immunité cellulaire. Ces cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1 β et le TNF α pourrait favoriser la survenue de phénomènes inflammatoires chroniques qui affaibliraient les sujets âgés (77).

Il existe également une diminution de l'expression des TLR par les CPA, ce qui pourrait accroître la sensibilité des sujets âgés aux infections virales, bactériennes et fongiques (58) (78).

Dans l'épithélium gingival, une diminution des cellules de Langerhans conduit à penser que ce déficit cellulaire est en lien avec le déficit immunologique des muqueuses buccales (79).

3.3.2. L'immunité adaptative

L'immunité adaptative est affectée par le vieillissement. De plus, on constate que l'immunité à médiation cellulaire est davantage atteinte que l'immunité à médiation humorale (55) (62).

3.3.2.1. Rôle du thymus dans l'immunosénescence

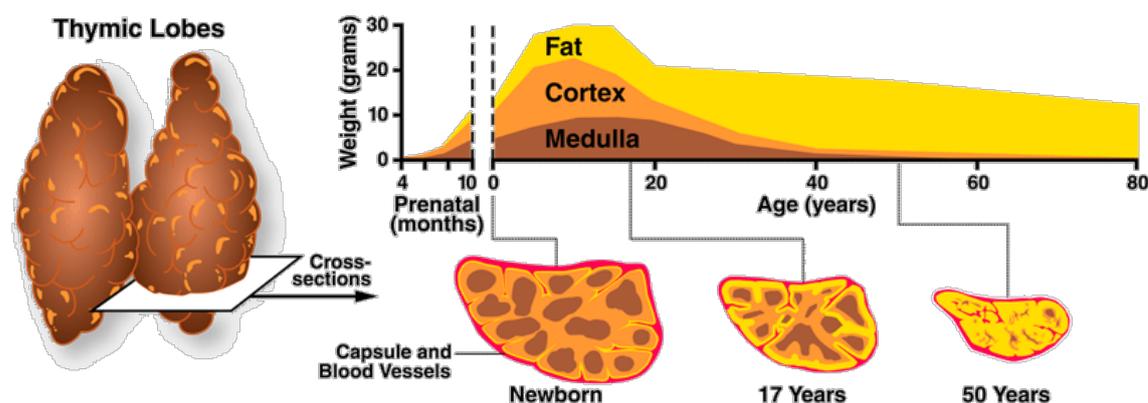
L'une des caractéristiques essentielles de l'immunosénescence est l'involution thymique (80).

Le thymus a un rôle capital dans la formation et la maturation des précurseurs des lymphocytes T originaires de la moelle osseuse. En effet, ces précurseurs obtiennent leur immunocompétence pendant leur traversée dans le thymus.

Or, le thymus se développe après la naissance et atteint sa taille maximale à la puberté (environ 60 g), puis involue durant toute la vie de l'individu. En effet, il se produit des changements anatomiques au niveau du thymus puisqu'on observe une diminution des zones actives de thymopoïèse⁶ liée à l'augmentation

⁶ **Thymopoïèse** : processus de sélection et de maturation des thymocytes qui permet la formation des lymphocyte T au sein du thymus.

de tissu adipeux. En conséquent, la taille et l'activité du thymus régressent progressivement tout au long de la vie (Figure 10).



Les conséquences de cette atrophie sont une surreprésentation des LT mémoire menant à une limitation du répertoire T. De plus, une diminution de la genèse des LT naïfs est également constatée (82) (83). Des expériences ont prouvé que le thymus de souris jeunes comparé à celui de souris âgées produisait plus de lymphocytes T naïfs (84).

Enfin, il existe une diminution progressive des taux sériques des hormones thymiques après la puberté, pour atteindre leurs plus bas niveaux à partir de la soixantaine, comme par exemple la thymuline sécrétée par l'épithélium thymique (85). Or la thymuline stimule l'immunocompétence des LT.

On comprend aisément que l'involution thymique aura des répercussions importantes sur le système immunitaire (principalement sur l'immunité à médiation cellulaire).

3.3.2.2. L'immunité à médiation cellulaire

L'involution thymique est responsable des modifications de l'immunité à médiation cellulaire qui touchent principalement les LT avec des anomalies cellulaires et moléculaires.

Au cours du vieillissement, on constate un maintien du nombre de LT (86) (87). Une des hypothèses serait qu'il y aurait une réorganisation des sous-populations des LT (88).

Cette réorganisation se caractérise par un déséquilibre entre les LT naïfs et mémoires, en faveur des LT mémoires. En effet, la diminution du nombre de LT naïfs est l'une des principales perturbations touchant l'immunité à médiation cellulaire au cours de la sénescence. Or, la production et l'entretien du répertoire de cellules T naïfs périphériques sont essentiels à l'activité normale du système immunitaire (55).

Avec l'âge, on observe une diminution à la fois de la diversité et de l'intégrité fonctionnelle des sous-groupes de LT naïfs CD4+ et CD8+ qui explique la susceptibilité des sujets âgés aux infections (89). Effectivement, bien que chez les personnes âgées des LT naïfs soient produits, ces derniers présentent des altérations parmi lesquelles on retrouve un répertoire de leur RCT limité, des télomères raccourcis, une capacité de synthèse de cytokines diminuée, ainsi qu'une aptitude d'expansion et de différenciation en cellules effectrices après stimulation réduite (55) (90).

De plus, si l'involution thymique mène à une diminution constante du nombre de LT naïfs, avec l'âge, il existe une augmentation importante de LT mémoires (principalement les LT mémoires CD8+) dits cellules sénescents (87). Plus précisément, on observe une augmentation de certains clones de LT CD8 : les LT CD8 très différenciés mémoires effectrices terminales (CD8+CD28-). Ces LT possèdent des capacités répliquatives réduites, des capacités fonctionnelles restreintes avec sécrétion d'IFN et de TNF (qui favorise le statut inflammatoire de la personne âgée), des télomères raccourcis et résistants à l'apoptose ; ce qui participe à l'augmentation de LT peu fonctionnelles s'attribuant l'espace périphérique et empêchant le renouvellement de LT naïfs (62) (91). En outre, ces cellules sénescents détiennent un phénotype de LT mémoire mais avec un répertoire antigénique limité (92).

La conséquence de la sénescence de l'immunité à médiation cellulaire est une dégradation des réponses T-dépendantes qui montrerait la susceptibilité des sujets âgés aux infections (93).

3.3.2.3. L'immunité à médiation humorale

L'immunité à médiation humorale va subir des modifications qui vont également compliquer la réponse du système immunitaire. En effet, au cours du vieillissement, il se produit une diminution des LB et des plasmocytes (producteurs d'Ac spécifiques d'antigènes étrangers) qui va induire une altération des défenses contre les infections bactériennes.

De manière identique au LT, un déséquilibre en les LB naïfs (dont le nombre diminue) et les LB mémoires (dont le nombre augmente) se manifeste au cours du vieillissement (93) ; il y a donc un maintien quantitatif du nombre de LB mais une modification qualitative de ces derniers (74). Au final, ces perturbations entraînent une diminution de l'affinité et du répertoire antigénique des LB, ce qui va indéniablement conduire à une diminution de la production d'Ac spécifiques (91).

De plus, on observe des modifications dans la commutation de classe d'Ig qui est une étape nécessaire à la synthèse d'IgG plus spécifiques de l'antigène ciblé (67).

Enfin, la qualité de la réponse humorale est également diminuée du fait de l'impact de l'immunosénescence sur les LT CD4+, puisque ces derniers, quand ils sont fonctionnels, stimulent les LB (95).

En pratique :

Au niveau de l'immunité innée, il existe des altérations de la barrière cutané-muqueuse, ainsi qu'une diminution des capacités fonctionnelles des cellules de l'immunité innée (cellules dendritiques et macrophages principalement). Il se produit également des phénomènes inflammatoires chroniques, une diminution de l'expression des TLR et une diminution du nombre des cellules de Langerhans.

Au niveau de l'immunité acquise (qui est la plus touchée), l'involution thymique est l'un des éléments essentiels. De plus, on constate une diminution à la fois du nombre et de l'intégrité fonctionnelle des LT naïfs et *a contrario* une augmentation du nombre de LT mémoires dits sénescents entraînant une dégradation des réponses effectives T-dépendantes ; de la même manière, il y a une diminution des LB naïfs et une augmentation des LB mémoires provoquant une diminution de la production des Ac spécifiques. L'immunosénescence va donc engendrer une augmentation de la fréquence des infections chez la personne âgée.

4. Pathologies de la muqueuse buccale chez la personne âgée

L'objectif de cette partie est d'évoquer les pathologies de la muqueuse buccale les plus courantes chez la personne âgée.

4.1. Infections opportunistes

4.1.1. Candidoses

4.1.1.1. Généralités

La candidose est l'une des premières pathologies des muqueuses buccales rencontrées chez le sujet âgé. Les candidoses sont des infections opportunistes ; cela signifie que chez une personne en bonne santé, en bon équilibre physiologique et aux systèmes de défenses indemnes, le *Candida* ne deviendra en aucun cas pathogène. Le *Candida*, saprophyte⁷ habituellement présent dans la cavité buccale, proliférera et deviendra pathogène uniquement quand les conditions seront propices à son développement : il exploite les failles et les faiblesses de son hôte (97).

4.1.1.2. Agent pathogène

La candidose est due généralement au développement démesuré d'un champignon saprophyte de la flore buccale : *Candida albicans*. En effet, parmi les espèces de *Candida* possiblement pathogènes pour l'homme, *Candida albicans* apparaît largement en tête (plus de 80 %) suivi de *Candida tropicalis* et de *Candida glabrata*. Les autres *Candida* pathogènes éventuellement retrouvés de temps à autre sont : *Candida parapsilosis*, *Candida guilliermondii*, *Candida krusei*, *Candida pseudotropicalis* et *Candida ciferri* (98).

Les *Candida* sont des champignons du groupe des levures. Ce sont des organismes unicellulaires bourgeonnants. Ils se manifestent sous forme de

⁷ Un **saprophyte** est un organisme végétal, fongique ou bactérien capable de se nourrir de matière organique non vivante. Il peut provoquer la décomposition de cette matière en libérant des enzymes digestives (96).

pseudomycéliums⁸ et de blastospores⁹ arrondis ou ovalaires de 2 à 4 microns (5).

Dans la cavité buccale, les levures du genre *Candida* sont retrouvées à hauteur de 50 à 90% chez l'adulte âgé contre 5% chez le nouveau né, 20 à 30% chez l'enfant, ou encore 30 à 50% chez l'adulte jeune (97).

4.1.1.3. Facteurs déclencheurs liés à la sénescence

- Déficit immunitaire

Le déficit immunitaire peut être conséquent à l'immunosénescence entraînant une diminution de la réponse immunitaire chez la personne âgée.

- Modification du débit, de la composition et du pH salivaire

Chez la personne âgée, comme vu précédemment, le débit salivaire au repos est diminué tout comme le débit salivaire stimulé après 80 ans. Cette diminution du débit salivaire est l'une des origines notables dans le développement des candidoses ; associée à la modification de la composition salivaire (avec notamment une diminution du taux d'IgA et du taux de mucines) qui entraîne une diminution des fonctions protectrices de la salive (nettoyage mécanique et action antibactérienne). Enfin, comme le pH de la salive se trouve diminué chez la personne âgée, cela entraîne un déséquilibre de la flore bactérienne.

4.1.1.4. Autres facteurs déclencheurs

- Hygiène bucco-dentaire insuffisante

- Antibiothérapie au long court

Une antibiothérapie locale ou générale, prolongée et particulièrement à spectre large peut causer une candidose. En effet, l'antibiothérapie va provoquer

⁸ **Pseudomycéliums** : ensemble de cellules allongées, sans cloisons les séparant (99).

⁹ Une **blastospore** est une spore ronde ou ovale issue d'un bourgeonnement chez les champignons (100).

une instabilité de la flore buccale en supprimant certains germes ; cela va donc éliminer la compétition bactérienne et les *Candida* se développeront aisément.

De manière similaire, l'utilisation excessive de bains de bouche ou tout autre antiseptique aura des effets identiques (97).

- Les **prothèses dentaires amovibles** sont de véritables réservoirs de germes en tous genres au niveau de leur intrados
- **Diabète mal équilibré**

4.1.1.5. Formes courantes retrouvées chez la personne âgée

- **Forme aigüe : le muguet**



Figure 11 : Muguet aigu (97)

Le muguet aigu (Figure 11) est comme son nom l'indique, la forme aigüe de la candidose. La phase de début dure de 2 à 3 jours avec une sensation de sécheresse buccale, un goût métallique, une douleur buccale à type de brûlure avec une muqueuse érythémateuse sur la face dorsale de la langue, de la joue et du palais ; ensuite la phase d'état s'installe rapidement avec des granulations blanchâtres (pseudo-membranes) qui se manifestent, plus ou moins confluentes et adhérentes sur cette muqueuse érythémateuse. Ces dépôts riches en levures

se détachent aisément par un raclage à l'aide d'un abaisse-langue pour se reconstituer assez vite ; ils peuvent intéresser l'intégralité de la muqueuse buccale (4) (5) (12) (98).

- **Formes chroniques**

Ce sont les formes chroniques qui dominent chez la personne âgée.

○ **Perlèche**

Nous aborderons ce type de lésion dans la partie concernant les lésions liées aux ports de prothèses dentaires.

○ **Glossite losangique médiane**



Figure 12 : Glossite losangique médiane mycosique (4)

La glossite losangique médiane (Figure 12) est caractérisée par une surface linguale médiane dépapillée, rouge carminé, plus ou moins indurée en superficie, de forme losangique ou ovale siégeant en avant du V lingual.

En miroir, on observe couramment une lésion palatine : l'ouranite (4) (5) (97).

- **Ouranite**

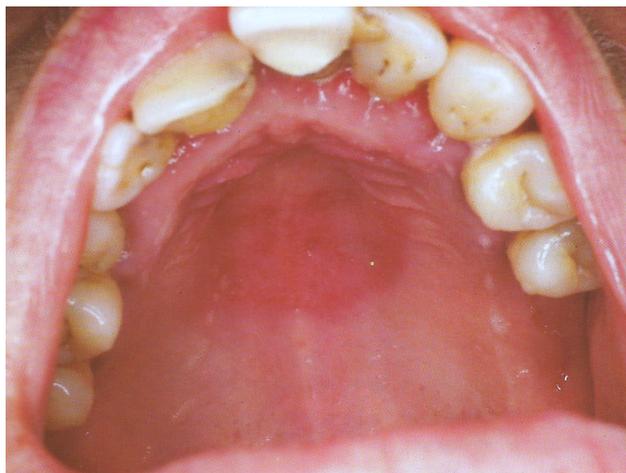


Figure 13 : Ouranite (97)

L'ouranite (Figure 13) est une lésion érythémateuse en décalque de la langue. Elle touche le palais dans sa partie postérieure et dans la zone médio-palatine. Sa forme est habituellement ronde ou ovale (5) (97).

- **Candidoses hyperkératosiques**

Les candidoses chroniques peuvent devenir des candidoses hyperkératosiques, où alternent candidose et kératose.

Les candidoses hyperkératosiques bourgeonnantes, indurées, commencent dans la région rétrocommissurale et s'étendent à la face interne des joues ou des lèvres ; elles sont rebelles aux traitements antifongiques classiques et présentent un fort potentiel de dégénérescence (4) (5).

En pratique :

Le chirurgien-dentiste doit garder à l'esprit que la candidose est l'une des premières pathologies des muqueuses buccales rencontrées chez le sujet âgé. Le *Candida* exploite les failles de la personne âgée (déficit du système immunitaire et modification du débit, de la composition et du pH salivaire pour ce qui est de la sénescence).

Le chirurgien-dentiste pourra dès lors que le diagnostic sera confirmé, entamer les différents traitements, à savoir :

- Le traitement préventif en collaboration avec l'équipe médicale thérapeutique et en relation avec le traitement du terrain s'il y a lieu : diabète, maladie systémique, cancer, traitement antibiotique, corticoïde ou immunosuppresseur ; et/ou le traitement d'un facteur local favorisant l'installation de la candidose : hyposialie (hydratation, stimulation salivaire...), mauvaise hygiène bucco-dentaire (dentifrice bicarbonaté), mauvais état bucco-dentaire (détartrage, soins dentaires), anomalies prothétiques, tabagisme, radiothérapie cervico-faciale.

- Le traitement curatif qui repose essentiellement sur des antifongiques, utilisés par voie locale ou générale. En première intention et d'une manière générale (et en l'absence de contre-indications avec le statut et le traitement du patient), il faut privilégier les antifongiques locaux, parmi lesquels on trouve : l'amphotéricine B (Fungizone®), la nystatine (Mycostatine®) et le miconazole (Daktarin®, Loramyc®). Ceux-ci sont administrés sous différentes formes galéniques plus ou moins associées entre elles. L'administration par voie générale d'antifongiques est réservée aux formes résistantes ou aux formes graves et étendues.

- Le traitement des douleurs, différents moyens thérapeutiques s'offrent à nous : bains de bouche à base de Chlorhexidine, applications de gel de Xylocaïne® visqueuse, gel de polysilane, gel de sulcralfate (4) (5) (12).

4.1.2. Viroses

Plus rares, mais non exceptionnelles chez les personnes âgées, des ulcérations post-vésiculeuses sont déclenchées essentiellement par l'herpès buccal et le zona buccal. On pourrait tout à fait penser que du fait de la sénescence du système immunitaire chez le patient âgé, celui-ci possède une réponse immunitaire diminuée face aux infections virales et par conséquent, est plus susceptible que les autres patients aux phases de réactivation virale et aux manifestations des phases actives telles les ulcérations post-vésiculeuses.

4.1.2.1. Herpès

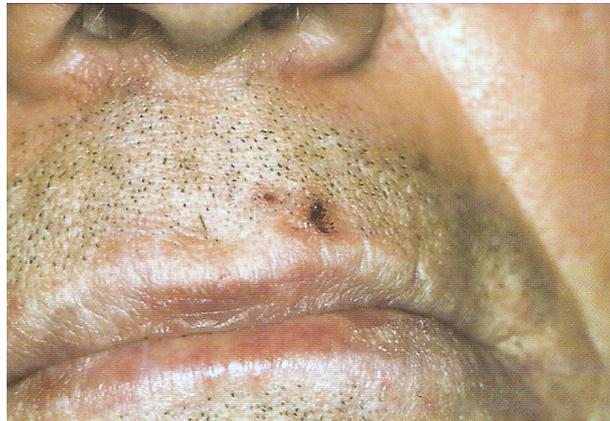


Figure 14 : Herpès labial en voie de guérison (5)

L'herpès buccal (Figure 14) est une infection provoquée par le virus de l'herpès simplex de type 1 (VHS-1). Celui-ci est récurrent chez un patient âgé qui a eu une primo-infection dans l'enfance ou à l'âge d'adulte jeune (101). L'herpès buccal a l'apparence classique du « bouton de fièvre », il siège au bord externe de la lèvre supérieure ou inférieure. Il commence par une tâche érythémateuse sur laquelle apparaissent rapidement des vésicules¹⁰ groupées « en bouquet » ; l'éruption peut avoir lieu à la face interne des lèvres ou au palais ; le contenu des vésicules, originellement clair, se trouble vite ; après quelques temps, les vésicules se rompent puis se dessèchent, se recouvrant d'une croûte qui tombe en quelques jours. Il n'y a aucun signe général, même si parfois les vésicules

¹⁰ Les **vésicules** sont des collections liquidiennes intraépithéliales de moins de 5 mm (4).

sont accompagnées d'adénopathies satellites. Le traitement antiviral topique et systémique (aciclovir, valaciclovir) peut raccourcir la durée de la maladie (5) (22).

4.1.2.2. Zona



Figure 15 : Eruption zostérienne cutanée et muqueuse dans le territoire du V3 (4)

Le zona buccal est une maladie liée à la réactivation du VZV (virus varicelle-zona) chez des personnes ayant eu la varicelle. Le virus reste quiescent dans les ganglions des nerfs sensitifs et se réactive dans un contexte d'immunodépression ou d'âge avancé (101). L'éruption est toujours unilatérale. Dans la cavité buccale, c'est le zona de la deuxième ou de la troisième branche du trijumeau avec une éruption cutanée et muqueuse dans le territoire correspondant (Figure 15). Le traitement est topique et systémique, antiviral (aciclovir, famciclovir, valaciclovir), antalgique (salicylés, association paracétamol-codéine, clomazépam), antiseptique (bains de bouche à base de chlorhexidine) afin d'éviter la surinfection des lésions (5) (22).

4.2. Lésions liées au port de prothèses dentaires

4.2.1. Stomatite sous-prothétique

4.2.1.1. Etiologies

La stomatite sous-prothétique est en lien avec un manque d'hygiène habituellement combiné à l'inadaptation des prothèses amovibles qui génère des microtraumatismes répétés.

En effet, si le port de prothèses amovibles permet au sujet âgé de regagner des capacités masticatoires et de stimuler la salivation par leur frottement doux sur les muqueuses buccales, la résine acrylique qui compose les prothèses est poreuse et va donc absorber la salive tel un « buvard ». Or, on sait que le débit salivaire au repos est déjà diminué chez la personne âgée. Cette absence de salive assurant normalement le joint prothétique, limite la rétention des prothèses et peut rendre difficile le port de celles-ci qui deviennent instables et de ce fait inconfortables et irritantes pour la muqueuse buccale.

Ces irritations mécaniques sous prothétiques généralement chroniques constituent un facteur mécanique à l'origine de traumatismes et d'ulcérations de la muqueuse favorisant sa colonisation. Et puisque la muqueuse buccale chez la personne âgée est amincie, plus fragile et présente un retard de cicatrisation ; que le pouvoir lubrifiant de la salive est diminué, on comprend bien que la personne âgée a une moindre tolérance au port de prothèses dentaires.

De plus, cette porosité favorise la multiplication des *Candida Albicans* : les prothèses se transforment donc, par absence de nettoyage en réservoirs de levures.

L'association de la résine acrylique au *Candida Albicans* entraîne une diminution du pH buccal (déjà diminué chez la personne âgée), une acidification de la bouche, ce qui déstabilise la flore buccale et participe également à l'apparition de candidoses.

Le port constant d'une prothèse aggrave la stomatite prothétique : il est donc conseillé de retirer les prothèses pendant la nuit (50) (102) (103).

4.2.1.2. Formes cliniques



Figure 16 : Stomatite sous prothétique (97)

La stomatite sous-prothétique (Figure 16), qu'elle soit aiguë ou chronique, est habituellement érythémateuse.

Dans sa forme aiguë, elle se manifeste sous forme d'érythème et d'érosions au niveau de la muqueuse palatine. Elle est alors désignée sous le nom d'ouranite (cf. la partie sur les formes cliniques des candidoses).

Dans sa forme chronique, elle est définie par un érythème diffus et un léger œdème de la muqueuse palatine sous la prothèse associée possiblement à des taches blanches parsemées (103).

En pratique :

La conduite à tenir consiste en un traitement étiologique : il convient de supprimer les facteurs favorisant l'apparition de la stomatite sous-prothétique : désinfection des prothèses (brossage à la chlorhexidine), suppression de toute anomalie prothétique (rebasage de l'intrados prothétique avec une résine, polymérisation complète de la résine pour éviter les porosités), motivation à l'hygiène bucco-dentaire et prothétique ; et un traitement curatif : en première intention, le traitement fera appel à des antifongiques locaux comme l'amphotéricine B (Fungizone®) et la nystatine (Mycostatine®). Un badigeonnage au niveau des lésions et de l'intrados prothétiques avec des gels buccaux antifongiques comme le miconazole (Daktarin®) est également préconisé. La durée du traitement sera de 3 semaines. Pour finir, un bain de bouche à base de bicarbonate de sodium sera efficace pour alcaliniser le milieu buccal. L'administration par voie générale d'antifongiques sera choisie en cas d'échec ou d'inefficacité du traitement initial : on fera appel au Kétoconazole (Nizoral®) ou au Fluconazole (Diflucan®) (103).

4.2.2. Hyperplasie fibro-épithéliale



Figure 17 : Hyperplasie fibro-épithéliale en rapport avec une prothèse amovible inadaptée (97)

L'hyperplasie fibro-épithéliale (Figure 17) est une lésion courante chez la personne âgée porteuse de prothèses amovibles à cause de la résorption osseuse liée au vieillissement.

Ces changements de volume sont le plus souvent dus à une prothèse iatrogène, soit mal conçue, soit ancienne et inadaptée. Par conséquent, cela provoque des mouvements répétés d'aspiration et de succion qui sont la cause d'une évagination de la muqueuse. Or, chez la personne âgée, on a observé que les mécanismes de sénescence de la muqueuse buccale sont caractérisés par une diminution de l'épaisseur de l'épithélium et une fibrose conjonctive ; ce qui pourrait expliquer pourquoi les personnes âgées sont plus susceptibles de développer ce genre de lésions.

On peut donc observer des lésions hypertrophiques, en feuillet de livre ou encore des crêtes flottantes. Ces lésions sont le plus couramment localisées au niveau du vestibule ou du sillon pelvi-lingual antérieur.

En pratique :

La conduite à tenir sera en première intention de corriger ces défauts par mise en condition tissulaire et réfection des prothèses et/ou par excision chirurgicale avec contrôle histopathologique. On procédera ensuite si besoin à la réalisation de nouvelles prothèses (7) (50).

4.2.3. Perlèche



Figure 18 : Perlèche bilatérale mycosique (4)

La perlèche (Figure 18) est une mycose située à la périphérie de la bouche et généralement aux commissures labiales. Elle est favorisée par l'affaissement physiologique de la commissure labiale (fonte musculaire du sujet âgé) et/ou par la diminution de la dimension verticale d'occlusion en rapport avec des prothèses vieilles et usagées, et l'insuffisance de soutien tissulaire. Cela engendre un affaissement du pli commissural qui favorise la macération de la salive, milieu favorable aux candidoses et aux surinfections bactériennes.

Cliniquement, la commissure labiale apparaît rouge inflammatoire, desquamante et fissurante. La perlèche est fréquemment entretenue par un tic de léchage.

De plus, une forme rétrocommissurale qui prolonge la perlèche sur la muqueuse jugale antérieure peut avoir lieu mais cette association est assez rare (5) (97) (98).

4.2.4. Ulcérations traumatiques prothétiques et dentaires



Figure 19 : Ulcération traumatique chronique du bord lingual avec réaction kératosique périphérique (4)

Au-delà des aphtes, on rencontre habituellement chez le patient âgé des ulcérations d'origine traumatique (Figure 19). En effet, on sait que les muqueuses buccales chez la personne âgée deviennent atrophiques ce qui les rend plus fragiles aux agressions externes ; elles ont également un potentiel de cicatrisation diminué. De plus la lubrification des muqueuses assurée par la salive se trouve également limitée, tout comme la réparation tissulaire ; on comprend

donc facilement que les muqueuses buccales chez la personne âgée sont plus vulnérables aux traumatismes.

Ces ulcérations se caractérisent par une perte de substance de l'épithélium et du chorion. Ces lésions ne sont pas indurées et n'entraînent pas d'adénopathies. Il peut s'agir de défaut d'équilibration occlusale ou d'instabilité d'une prothèse sur sa base d'appui (ulcération surtout retrouvée sur les crêtes ou dans le fond du vestibule). Les ulcérations peuvent être dues à un crochet inadapté (on les retrouvera alors souvent dans la joue), à une couronne ancienne mal ajustée ou encore au traumatisme d'une dent délabrée (7).

En pratique :

Le chirurgien-dentiste doit être tout particulièrement attentif à ce genre de lésions. En effet, les ulcérations traumatiques doivent disparaître rapidement (au maximum une quinzaine de jours) après suppression de l'élément traumatique. S'il n'y a aucune amélioration notable, une biopsie s'impose. Ces lésions ne doivent jamais être omises car elles induisent une inflammation chronique qui est capable, dans certaines conditions, d'être un activateur du processus de dégénérescence maligne, notamment chez la personne âgée (50) (104).

4.3. Lésions buccales de maladies dermatologiques

4.3.1. Dermatoses bulleuses auto-immunes



Figure 20 : Pemphigus de la cavité buccale (4)

Les dermatoses bulleuses auto-immunes sont plus fréquentes chez la personne âgée. Elles résultent d'une réponse auto-immune dirigée contre la membrane basale ou les desmosomes épithéliaux de la muqueuse buccale. On distingue trois formes principales de dermatoses bulleuses qui sont le pemphigus vulgaire, les pemphigoïdes cicatricielle et bulleuse (cette dernière étant la plus fréquente des trois formes).

Le pemphigus vulgaire (Figure 20) atteint habituellement les sujets de plus de 50 ans. Le début est progressif, atteignant le plus souvent la muqueuse buccale (même si d'autres muqueuses peuvent être atteintes), avec des érosions à fond rouge foncé, sans dépôt fibrineux, douloureuses, entourées d'une muqueuse en voie de décollement. Les lésions prédominent essentiellement aux zones de frottement (gencive attachée, palais, muqueuses jugales, lèvres et langues). Les lésions cutanées sont plus tardives et se caractérisent par des bulles¹¹ flasques remplacées rapidement par des placards suintant, croûteux, à bords décollés. Le diagnostic clinique repose sur le « signe de la pince » (après

¹¹ Les **bulles** sont des collections liquidiennes claires ou hémorragiques dont la taille est supérieure à 5mm (5).

un léger frottement de la gencive, il est possible de décoller l'épithélium, au moyen d'une précelle).

La pemphigoïde cicatricielle atteint surtout le patient âgé entre 50 et 80 ans. L'atteinte de la muqueuse buccale prédomine dans ce genre d'affection et siège préférentiellement au niveau de la gencive attachée et se confond avec la gingivite desquamative, associée ou non à des bulles ou des érosions du palais. La pemphigoïde cicatricielle peut également toucher la muqueuse oculaire.

La pemphigoïde bulleuse atteint également les personnes âgées, se caractérisant par la présence de bulles sous-épidermiques, à contenu clair, de grande taille, siégeant sur l'abdomen et les faces de flexion des membres, parfois sur les muqueuses. L'atteinte muqueuse, surtout buccale, prédomine sur la face interne des lèvres et des joues et sur le voile du palais.

Le traitement des dermatoses bulleuses auto-immunes fait appel à une corticothérapie locale pour les pemphigoïdes bulleuses et cicatricielles, et à une corticothérapie générale et/ou à des immunosuppresseurs pour les pemphigus (5) (22) (50).

4.3.2. Lichen Plan

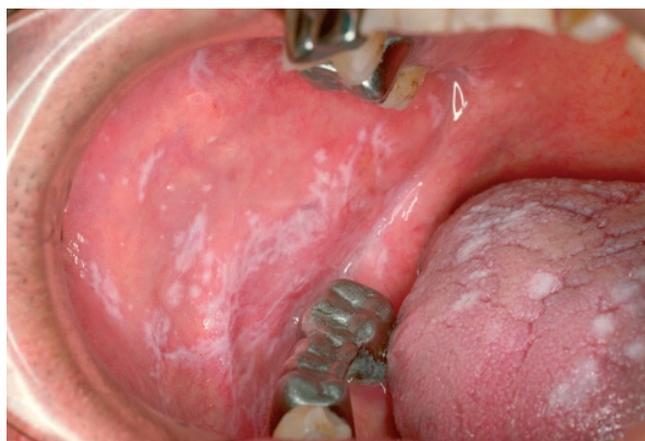


Figure 21 : Lichen réticulaire en « feuille de fougère » de la face interne des joues (4)

Le lichen plan est une maladie inflammatoire chronique, habituellement bénigne, touchant la peau, les phanères (poils, cheveux, ongles) et les muqueuses malpighiennes (la muqueuse buccale étant la plus fréquemment

touchée, mais les muqueuses génitale et anale peuvent également être affectées). Toute la cavité buccale peut être atteinte mais le lichen plan siège avec prédilection au niveau des joues, de la langue et des gencives. Les lésions sont généralement symétriques et évoluent par poussées successives.

Plusieurs formes cliniques du lichen plan existent mais la plus commune est la forme réticulaire avec un aspect en réseau linéaire (en « feuilles de fougère ») (Figure 21) prédominant à la face interne des joues. Plus rarement, on détecte les formes érosives, érythémateuses, bulleuses, atrophiques, pigmentaires ou hypertrophiques. En cas de doute sur le diagnostic, une biopsie peut être réalisée.

L'évolution se fait sur plusieurs années, voire plusieurs décennies avec des poussées inflammatoires. En dehors de ces poussées, il n'y a aucun signe fonctionnel, le patient perçoit une gêne, occasionnellement une douleur ou encore une sensation de brûlure. La transformation maligne est le risque évolutif le plus craint (c'est un sujet actuellement discuté).

Les lichens asymptomatiques ne nécessitent pas de traitement particulier. Au contraire, on adoptera une corticothérapie locale pour les formes modérées et une corticothérapie par voie générale pour les formes sévères (4) (50) (105) (106).

CONCLUSION

Face à l'allongement de l'espérance de vie et par conséquent à l'augmentation du nombre de personnes âgées au sein de la population, les chirurgiens-dentistes seront de plus en plus confrontés aux effets de la sénescence des tissus et de l'immunité.

En effet, avec l'âge, l'écosystème buccal se modifie, se traduisant par :

- Une fragilité de la muqueuse buccale, une moins grande capacité de défense face aux agressions externes et un potentiel de cicatrisation diminué ;
- Une diminution des fonctions de la salive (nettoyage mécanique, lubrification des muqueuses, réparation tissulaire, action antibactérienne) et une baisse du pH de celle-ci qui va se traduire par une prolifération des pathogènes ;
- L'immunosénescence quant à elle, entraîne une diminution de la réponse de l'hôte contre les micro-organismes.

La sénescence des tissus et de l'immunité expose donc la personne âgée à une grande fragilité face aux agressions mécaniques, infectieuses et iatrogènes. Tous ces facteurs aboutissent à une augmentation de la prévalence des pathologies de la muqueuse buccale avec l'âge.

Le rôle du chirurgien-dentiste est donc de comprendre et de connaître les conséquences de la sénescence pour pouvoir faire face à celles-ci. Il est également important et nécessaire de diagnostiquer précocement les différentes lésions que pourraient présenter une personne âgée. En effet, les lésions qu'on pourrait retrouver chez une personne âgée peuvent avoir un impact sur leur confort et leur qualité de vie. De plus, certaines de ces lésions ont un potentiel de dégénérescence maligne à ne pas négliger.

Il serait également intéressant de mesurer l'impact de la sénescence des tissus de la cavité buccale sur la réhabilitation prothétique notamment en

prothèse amovible complète où la sustentation, la stabilisation ainsi que la rétention s'appuient sur les tissus de la cavité buccale étant donné l'absence de tissus dentaires.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. OMS. Vieillissement et parcours de vie [Internet]. WHO. [cité 15 févr 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/ageing/fr/>
2. OMS. Santé mentale et vieillissement [Internet]. WHO. [cité 15 févr 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs381/fr/>
3. Goldberg M. Histologie de la muqueuse buccale. EMC - Médecine buccale. 2014;9(2):1-20.
4. Beauvillain de Montreuil C, Tessier M-H, Billet J. Pathologie bénigne de la muqueuse buccale. EMC - Oto-Rhino-Laryngol. 2012;7(1):1-21.
5. Szpirglas H, Ben Slama L. Pathologie de la muqueuse buccale. Paris: Editions scientifiques et médicales Elsevier; 1999.
6. Szpirglas H, Siegrist V, Ben Slama L. A study model of the oral manifestations of HIV infection. T correlation and conformity of the WHO registry. Rev Stomatol Chir Maxillofac. 1995;96:325-8.
7. Dupuis V, Léonard A, Karsenty P. Odontologie du sujet âgé spécificités et précautions. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2010.
8. Gauzeran D. Des lésions à risque aux cancers des muqueuses orales. Paris: Éd. CdP; 2014.
9. Pouysségur V, Mahler P. Odontologie gériatrique: optimiser la prise en charge au cabinet dentaire. Rueil-Malmaison: Éd. CdP; 2010.
10. Collège Enseignants Gériatrie. Corpus de gériatrie. éditions 2M2. 2000.
11. Allsopp R, Chang E, Kashefi-Aazam M. Telomere shortening is associated with cell division in vitro and in vivo. Exp Cell Res. 1995;220:200-7.
12. Revol P, Devoize L, Deschaumes C, Barthélémy I, Baudet-Pommel M, Mondié J-M. Stomatologie gériatrique. Geriatr Stomatol. 2005;1:295-317.
13. Kang M, Swee J, Kim R. The telomeric length and heterogeneity decrease with age in normal human oral keratinocytes. Mech Ageing Dev. 2002;123:585-92.
14. Thomas P, Harvey S, Gruner T, Fenech M. The buccal cytome and micronucleus frequency is substantially altered in Down's syndrome and normal ageing compared to young healthy controls. Mutat Res. 2008;638:37-47.
15. Sohal R, Weindruch R. Oxidative stress, caloric restriction, and aging. Science. 1996;273:59-63.
16. Kang M, Kim R, Shin K, Zhong W, Faull K, Park N. Senescence-associated decline in the intranuclear accumulation of hOGG1-alpha and impaired 8-oxo-dG

- repair activity in senescing normal human oral keratinocytes in vivo. *Exp Cell Res.* 2005;310:186-95.
17. Kiyoshima T, Enoki N, Kobayashi I, Sakai T, Nagata K, Wada H. Oxidative stress caused by a low concentration of hydrogen peroxide induces senescence-like changes in mouse gingival fibroblasts. *Int J Mol Med.* 2012;30:1007-12.
 18. Anuradha A, Sivapathasundharam B. Image analysis of normal exfoliated gingival cells. *Indian J Med Res.* 2007;18:63-6.
 19. Willett T, Labow R, Aldous I, Avery N, Lee J. Changes in collagen with aging maintain molecular stability after overload: evidence from an in vitro tendon model. *J Biomech Eng.* 2010;132:1002-3.
 20. Pigeon H, Zucchi H, Rousset F, Monnier V, Asselineau D. Skin aging by glycation: lessons from the reconstructed skin model. *Clin Chem Lab Med.* 2013;15:1-6.
 21. Enoki N, Kiyoshima T, Sakai T, Kobayashi I, Terada Y. Age-dependent changes in cell proliferation and cell death in the periodontal tissue and the submandibular gland in mice: a comparison with other tissues and organs. *J Mol Histol.* 2007;38:321-32.
 22. Séguier S, Nebot D, Folliguet M, Postaire M, Radoi L, Veille-Finet A. Prise en charge bucco-dentaire de la personne âgée. *EMC - Médecine buccale.* 2015;10(1):1-13.
 23. Tilakaratne WM, Ekanayaka RP, Warnakulasuriya S. Oral and maxillofacial pathology: Oral submucous fibrosis: a historical perspective and a review on etiology and pathogenesis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2016;122:178-91.
 24. Ghezzi E, Ship J. Systemic diseases and their treatments in the elderly: impact on oral health. *Public Health Dent.* 2000;60:289-96.
 25. Engeland C, Bosch J, Cacioppo J, Marucha P. Mucosal wound healing. *Arch Surg.* 2006;141:1193-7.
 26. Vidailhet B, Robin O, Polo A, Bravetti P, Mahler P. Salivation. *EMC - Médecine buccale.* 2008;1-8.
 27. Glande exocrine. In: Wikipédia [Internet]. 2016 [cité 7 mars 2017]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Glande_exocrine&oldid=132828189
 28. Bath-Balogh M, Fehrenbach MJ. Illustrated dental embryology, histology, and anatomy. St. Louis (Mo.): Elsevier Saunders, cop. 2011.; 2011.
 29. Ten Cate AR. Oral histology: development, structure, and function. 5th ed. St. Louis: Mosby; 1998. 497 p.

30. Baker EW, Bourjat P, Voll M, Wesker K. Anatomie tête et cou en odontostomatologie. Paris: Médecine sciences publications-Lavoisier; 2011.
31. Kuffer R, Lombardi T, Husson-Bui C, Courrier B, Samson J. La muqueuse buccale de la clinique au traitement. Paris: Éd. Med'com; 2009.
32. Junqueira L, Carneiro J, Kelley R. Histologie. Piccin. 2001. 486 p.
33. Thaysen JH, Thorn NA, Schwartz IL. Excretion of sodium, potassium, chloride and carbon dioxide in human parotid saliva. *Am J Physiol.* 1954;178(1):155-9.
34. Azerad J. Physiologie de la manducation. Paris, France; 175 p.
35. Jehl-Pietri C, Monteil R, Madinier I, Raybaud-Diogène H, Bracco M. Buccal dryness, xerostomia and measurement of salivary secretory activity. *Ann Med Interne (Paris).* 1997;148(3):209-16.
36. Woda A. Abrégé de physiologie oro-faciale. Masson; 1983. 248 p.
37. Getchell TV, éditeur. Smell and taste in health and disease. New York: Raven Press; 1991. 883 p.
38. Pellat B. Salive et milieu buccal. EMC - Médecine buccale. 2010;
39. Oudhoff MJ, Bolscher JGM, Nazmi K, Kalay H, van 't Hof W, Amerongen AVN, et al. Histatins are the major wound-closure stimulating factors in human saliva as identified in a cell culture assay. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol.* nov 2008;22(11):3805-12.
40. Ghezzi EM, Ship JA. Aging and secretory reserve capacity of major salivary glands. *J Dent Res.* 2003;82(10):844-8.
41. Kim SK, Allen ED. Structural and functional changes in salivary glands during aging. *Microsc Res Tech.* 1994;28(3):243-53.
42. Goldberg M. Histologie des glandes salivaires. *Artic 28-140-M-10.* 2011;28.
43. Deville De Periere D, Arancibia S. Aspects histophysiologiques et physiopathologiques de la sénescence des glandes sous-maxillaires. *Actual Odontostomatol (Paris).* 1988;163:603-17.
44. Séguier S, Bodineau A, Folliguet M. Vieillissement des muqueuses buccales : aspects fondamentaux et cliniques. *Senescence Oral Mucosa Fundam Clin Asp Engl.* 2010;10:237-42.
45. Scott J. Degenerative changes in the histology of the human submandibular salivary gland occurring with age. *J Biol Buccale.* déc 1977;5(4):311-9.
46. Pailhes D, Fortin T, Coudert J. La xérostomie du sujet âgé : étude des facteurs de diminution qualitative et quantitative de la sécrétion salivaire. In *Rev*

Odontostomatol (Paris); 1997. p. 35-48.

47. Pajukoski H, Meurman JH, Snellman-Gröhn S, Keinänen S, Sulkava R. Salivary flow and composition in elderly patients referred to an acute care geriatric ward. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* sept 1997;84(3):265-71.

48. Atkinson JC, Fox PC. Sjogren's syndrome: oral and dental considerations. *J Am Dent Assoc* 1939. mars 1993;124(3):74-6, 78-82, 84-6.

49. Drummond JR, Newton JP, Abel RW. Tomographic measurements of age changes in the human parotid gland. *Gerodontology.* juill 1995;12(1):26-30.

50. Gauzeran D, Saricassapian B. Pathologies de la muqueuse buccale chez le sujet âgé en perte d'autonomie. *Dis Oral Mucosa Elder Pers Diminishing Auton Engl.* 2013;(262):13-23.

51. Insee Première. Le temps de l'alimentation en France [Internet]. 2012 [cité 14 juill 2017]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1281016>

52. Culp DJ, Richardson LA. Regulation of mucous acinar exocrine secretion with age. *J Dent Res.* janv 1996;75(1):575-80.

53. Pajukoski H, Meurman JH, Halonen P, Sulkava R. Prevalence of subjective dry mouth and burning mouth in hospitalized elderly patients and outpatients in relation to saliva, medication, and systemic diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2001;92(6):641-9.

54. Janket S-J, Jones JA, Rich S, Meurman J, Garcia R, Miller D. Xerostomic medications and oral health: the Veterans Dental Study (part I). *Gerodontology.* 2003;20(1):41-9.

55. Weiskopf D, Weinberger B, Grubeck-Loebenstien B. The aging of the immune system. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* 2009;22(11):1041-50.

56. Chardin H. Immunité de la cavité buccale. EMC. 2002;

57. Janeway CA, Murphy K, Travers P, Walport M, Masson PL. *Immunobiologie.* 3e ed. Paris: Masson. De Boeck; 2009.

58. Panda A, Qian F, Mohanty S, van Duin D, Newman FK, Zhang L, et al. Age-associated decrease in TLR function in primary human dendritic cells predicts influenza vaccine response. *J Immunol Baltim Md 1950.* 1 mars 2010;184(5):2518-27.

59. Weinberger B, Weiskopf D, Grubeck-Loebenstien B. Immunology and aging. In: Halter J, Hazzard WR, Ouslander J, Tinetti M, éditeurs. *Hazzard's geriatric medicine and gerontology.* 6th ed. New York: McGraw-Hill Med; 2009.

60. David P, Ginocchio C, Klein P. *Immunologie bucco-dentaire.* Sèvres :

Procodif, DL 1983 (Paris : Impr. Pérolle); 1983. (Collection du chirurgien-dentiste: 4).

61. Weinberger B, Herndler-Brandstetter D, Schwanninger A, Weiskopf D, Grubeck-Loebenstein B. Biology of immune responses to vaccines in elderly persons. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2008;46(7):1078-84.

62. Lang PO, Govind S, Mitchell WA, Kenny N, Lapenna A, Pitts D, et al. Influenza vaccine effectiveness in aged individuals: The role played by cell-mediated immunity. *Eur Geriatr Med.* 2010;1(4):233-8.

63. Lang PO, Govind S, Michel JP, Aspinall R, Mitchell WA. Immunosenescence: Implications for vaccination programmes in adults. *Maturitas.* 2011;68(4):322-30.

64. Lang PO, Govind S, Aspinall R. L'immunosénescence. *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie.* 2012;12(70):171-81.

65. Acces [Internet]. [cité 31 janv 2017]. Disponible sur: http://acces.ens-lyon.fr/acces/recently_published?b_start:int=11733

66. Jamin C, Achour A, Youinou P, Pers J-O. Les lymphocytes régulateurs : une nouvelle coopération entre cellules T et B pour un contrôle plus efficace de la réponse immunitaire. *Presse Médicale.* 2014;43(1):18-26.

67. Commutation isotypique. In: Wikipédia [Internet]. 2013 [cité 17 janv 2017]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Commutation_isotypique&oldid=91053916

68. Frasca D, Diaz A, Romero M, Landin AM, Blomberg BB. Age effects on B cells and humoral immunity in humans. *Ageing Res Rev.* 2011;10(3):330-5.

69. Les mécanismes immunitaires [Internet]. [cité 31 janv 2017]. Disponible sur: https://www.cap-concours.fr/sanitaire-et-social/concours-paramedicaux/reviser/les-mecanismes-immunitaires-cc_bio_09

70. Bach J-F. Immunosenescence. *Comptes Rendus Biologies.* 2002;325(6):751-3.

71. Lang PO, Aspinall R. Immunosenescence and herd immunity: with an ever-increasing aging population do we need to rethink vaccine schedules? *Expert Rev Vaccines.* 2012;11(2):167-76.

72. Gavazzi G, Krause K-H. Ageing and infection. *Lancet Infect Dis.* 2002;2(11):659-66.

73. Yoshikawa TT. Epidemiology and unique aspects of aging and infectious diseases. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2000;30(6):931-3.

74. Lang PO, Mitchell WA, Lapenna A, Pitts D, Aspinall R. Immunological

- pathogenesis of main age-related diseases and frailty: Role of immunosenescence. *Eur Geriatr Med.* 2010;1(2):112-21.
75. Larbi A, Fülöp T, Pawelec G. Immune receptor signaling, aging and autoimmunity. *Adv Exp Med Biol.* 2008;640:312-24.
76. Chimiotactisme [Internet]. *Journal des Femmes Santé.* [cité 27 janv 2017]. Disponible sur: <http://sante-medecine.journaldesfemmes.com/faq/45187-chimiotactisme-definition>
77. Boren E, Gershwin ME. Inflamm-aging: autoimmunity, and the immune-risk phenotype. *Autoimmun Rev.* 2004;3(5):401-6.
78. Renshaw M, Rockwell J, Engleman C, Gewirtz A, Katz J, Sambhara S. Cutting edge: impaired Toll-like receptor expression and function in aging. *J Immunol Baltim Md 1950.* 2002;169(9):4697-701.
79. Bodineau A, Coulomb B, Folliguet M, Igondjo-Tchen S, Godeau G, Brousse N, et al. Do Langerhans cells behave similarly in elderly and younger patients with chronic periodontitis? *Arch Oral Biol.* 2007;52(2):189-94.
80. Aspinall R, Pitts D, Lapenna A, Mitchell W. Immunity in the elderly: the role of the thymus. *J Comp Pathol.* 2010;142 Suppl 1:S111-115.
81. Thymus-Primary Lymphoid organ [Internet]. [cité 31 janv 2017]. Disponible sur: <http://immunesystemimmunity.blogspot.com/2011/11/thymus.html>
82. Berent-Maoz B, Montecino-Rodriguez E, Dorshkind K. Genetic regulation of thymocyte progenitor aging. *Semin Immunol.* 2012;24(5):303-8.
83. Chinn IK, Blackburn CC, Manley NR, Sempowski GD. Changes in primary lymphoid organs with aging. *Semin Immunol.* 2012;24(5):309-20.
84. Kurashima C, Utsuyama M, Kasai M, Ishijima SA, Konno A, Hirokawa K. The role of thymus in the aging of Th cell subpopulations and age-associated alteration of cytokine production by these cells. *Int Immunol.* 1995;7(1):97-104.
85. Bach JF, Papiernik M, Levasseur P, Dardenne M, Barois A, Le Brigand H. Evidence for a serum-factor secreted by the human thymus. *Lancet Lond Engl.* 1972;2(7786):1056-8.
86. Mitchell WA, Lang PO, Aspinall R. Tracing thymic output in older individuals. *Clin Exp Immunol.* 2010;161(3):497-503.
87. Lang PO, Govind S, Aspinall R. Reversing T cell immunosenescence: why, who, and how. *Age Dordr Neth.* 2013;35(3):609-20.
88. Lang P-O, Govind S, Mitchell WA, Siegrist C-A, Aspinall R. Vaccine effectiveness in older individuals: what has been learned from the influenza-vaccine experience. *Ageing Res Rev.* 2011;10(3):389-95.

89. Naylor K, Li G, Vallejo AN, Lee W-W, Koetz K, Bryl E, et al. The influence of age on T cell generation and TCR diversity. *J Immunol Baltim Md* 1950. 2005;174(11):7446-52.
90. Ferrando-Martínez S, Ruiz-Mateos E, Hernández A, Gutiérrez E, Rodríguez-Méndez M del M, Ordoñez A, et al. Age-related deregulation of naive T cell homeostasis in elderly humans. *Age Dordr Neth*. 2011;33(2):197-207.
91. Effros RB. Role of T lymphocyte replicative senescence in vaccine efficacy. *Vaccine*. 2007;25(4):599-604.
92. Vallejo AN. CD28 extinction in human T cells: altered functions and the program of T-cell senescence. *Immunol Rev*. 2005;205:158-69.
93. Gupta S, Su H, Bi R, Agrawal S, Gollapudi S. Life and death of lymphocytes: a role in immunosenescence. *Immun Ageing A*. 2005;2:12.
94. Bloomberg B, Frasca D, Dunn-Walters D. Human B Cell Senescence in Pulmonary Infections. *ResearchGate*. 2012;6:47-55.
95. Haynes L, Eaton SM. The effect of age on the cognate function of CD4+ T cells. *Immunol Rev*. 2005;205:220-8.
96. Saprophyte. In: Wikipédia [Internet]. 2017 [cité 31 janv 2017]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Saprophyte&oldid=133989316>
97. Gauzeran D. Candidoses buccales : Diagnostic et traitement. Paris : Laboratoires Pred, DL 2000.; 2000.
98. Guiguen C, Chabasse D. Parasitoses et mycoses courantes observées chez les personnes âgées en France métropolitaine. *Common Parasit Fungal Infect Elder Popul Metrop Fr*. 2016;2016:73-84.
99. Développement S. Pseudomycélium [Internet]. [cité 1 févr 2017]. Disponible sur: <http://dictionnaire.cordial-enligne.fr/pseudomycélium-nom>
100. Blastospore : définition, traduction et explications [Internet]. AquaPortail. [cité 1 févr 2017]. Disponible sur: <https://www.aquaportail.com/definition-12694-blastospore.html>
101. Silverman S, Miller CS. Diagnosis and treatment of viral infections. *Oral Maxillofac Surg Clin N Am*. 2003;15(1):79-89.
102. Lacoste-Ferré M-H, Hermabessière S, Jézéquel F, Rolland Y. Oral ecosystem in elderly people. *Gériatrie Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2013;11(2):144-50.
103. Les stomatites sous prothétiques [Internet]. Le Courrier du Dentiste, portail de formation dentaire continue francophone. [cité 13 févr 2017]. Disponible sur: <http://www.lecourrierdudentiste.com/dossiers-du-mois/les-stomatites-sous-prothetiques.html>

104. Gauzeran D. Traumatismes prothétiques chroniques, personnes âgées et carcinome. *Alternatives*. 2000;14:11-6.
105. Gauzeran D. Pathologie des muqueuses orales de la personne âgée. *Information Dentaire*. 1993;75(35):2643-53.
106. Samson J, Carrel JP. Pathologie de la muqueuse buccale chez la personne âgée. *Alpha Oméga News*. 2003;81.

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Les différentes zones de la cavité buccale selon l'Organisation mondiale de la Santé (étage supérieur et langue) (6).....	17
Figure 2 : Les différentes zones de la cavité buccale selon l'Organisation mondiale de la Santé (étage inférieur) (6).....	17
Figure 3 : Organisation de l'épithélium kératinisé (A) et non kératinisé (B) avec les différentes couches cellulaires de la surface à la jonction du derme et les différents types de cytokératines (CK) impliquées selon la couche cellulaire (3).....	19
Figure 4 : Histologie de la membrane basale (3)	21
Figure 5 : Histologie de la muqueuse bordante (5)	23
Figure 6 : Histologie de la muqueuse masticatrice (5)	24
Figure 7 : Structures d'une glande séromuqueuse (mixte) (32)	32
Figure 8 : Les réponses Th1 et Th2 (65).....	47
Figure 9 : Stimulation antigénique et production d'anticorps (69)	49
Figure 10 : Les changements au sein du thymus avec l'âge (81)	52
Figure 11 : Muguet aigu (97)	58
Figure 12 : Glossite losangique médiane mycosique (4)	59
Figure 13 : Ouranite (97).....	60
Figure 14 : Herpès labial en voie de guérison (5)	62
Figure 15 : Eruption zostérienne cutanée et muqueuse dans le territoire du V3 (4).....	63
Figure 16 : Stomatite sous prothétique (97)	65
Figure 17 : Hyperplasie fibro-épithéliale en rapport avec une prothèse amovible inadaptée (97)	66
Figure 18 : Perlèche bilatérale mycosique (4).....	67
Figure 19 : Ulcération traumatique chronique du bord lingual avec réaction kératosique périphérique (4)	68
Figure 20 : Pemphigus de la cavité buccale (4)	70
Figure 21 : Lichen réticulaire en « feuille de fougère » de la langue, de la face interne des joues et de la face interne de la lèvre inférieure (4)	71

Répercussions de la sénescence des tissus et de l'immunité sur les pathologies de la muqueuse buccale chez la personne âgée.

CLAEYS Simon.- 83 p. : 21 ill. ; 106 réf.

Domaines : Histologie, Immunologie, Pathologie bucco-dentaire

Mots clés Rameau : Sénescence – Immunosénescence – Pathologie buccale

Mots clés FMeSH : Sénescence – Immunosénescence – Pathologie buccale

Résumé de la thèse :

En biologie, la sénescence est un processus physiologique inéluctable, lent et progressif, qui aboutit à l'affaiblissement de l'organisme.

La sénescence affecte à la fois les tissus de la cavité buccale comme la muqueuse buccale et les glandes salivaires ; mais elle touche également le système immunitaire. Au niveau de la muqueuse buccale, la sénescence se manifeste par une plus grande fragilité et une capacité de défense amoindrie de celle-ci face aux agressions externes ainsi qu'un potentiel de cicatrisation diminué. Au niveau des glandes salivaires, on observe une diminution des fonctions de la salive et une baisse du pH de celle-ci qui va se traduire par une prolifération des pathogènes. Pour finir, la sénescence du système immunitaire entraîne une diminution de la réponse de l'hôte contre les micro-organismes. La sénescence joue donc un rôle en tant que facteur étiopathogénique responsable de l'augmentation de la fréquence des lésions buccales liées par exemple aux infections opportunistes et aux blessures prothétiques chez la personne âgée.

Le chirurgien-dentiste aura un rôle essentiel en matière de prévention concernant la cavité buccale ainsi que dans le diagnostic précoce des lésions que pourraient présenter le patient âgé.

JURY :

Président : Monsieur le Professeur G. PENEL

Asseseurs :

Monsieur le Docteur L.NAWROCKI

Madame le Docteur C. OLEJNIK

Monsieur le Docteur X. COUTEL