



UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année de soutenance : 2023

N°:

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

Présentée et soutenue publiquement le 3 Avril 2023

Par Romain DANEL

Né le 10 Mars 1998 à ARRAS - FRANCE

Prévention, prise en charge et perspectives thérapeutiques de la
xérostomie post-radique chez les patients atteints d'un cancer des
voies aéro-digestives supérieures

JURY

Président : Monsieur le Professeur Kevimy AGOSSA

Assesseurs : Madame le Docteur Anaïs DERACHE

Monsieur le Docteur Laurent NAWROCKI

Monsieur le Docteur Thibault BÉCAVIN

Président de l'Université :
Pr. R. BORDET

Directrice Générale des Services de l'Université : M-
D SAVINA Doyen UFR3S : Pr.
D. LACROIX

Directrice des Services d'Appui UFR3S :
G. PIERSON Directeur du Département facultaire
d'Odontologie: Pr. C. DELFOSSE Responsable des
Services :
M. DROPSIT
Responsable de la Scolarité : G. DUPONT

PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'U.F.R.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES :

K. AGOSSA	Parodontologie
P. BEHIN	Prothèses
T. COLARD Biomatériaux	Fonction-Dysfonction, Imagerie,
C. DELFOSSE	Responsable du Département d' Odontologie Pédiatrique
E. DEVEAUX	Dentisterie Restauration Endodontie Directeur du Département Facultaire d'Odontologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

T. BECAVIN	Dentisterie Restauratrice Endodontie
A. BLAIZOT	Prévention, Épidémiologie, Économie de la Santé, Odontologie Légale.
P. BOITELLE	Prothèses
F. BOSCHIN Parodontologie	Responsable du Département de
C. CATTEAU	Responsable du Département de Prévention, Épidémiologie, Économie de la Santé, Odontologie Légale.
X. COUDEL	Biologie Orale
A. de BROUCKER Biomatériaux	Fonction-Dysfonction, Imagerie,
M. DEHURTEVENT	Prothèses
T. DELCAMBRE	Prothèses
F. DESCAMP	Prothèses
M. DUBAR	Parodontologie
A. GAMBIEZ	Dentisterie Restauratrice Endodontie
F. GRAUX	Prothèses
M. LINEZ	Dentisterie Restauratrice Endodontie
T. MARQUILLIER	Odontologie Pédiatrique
G. MAYER	Prothèses
L. NAWROCKI	Responsable du Département de Chirurgie Orale Chef du Service d'Odontologie A. Caumartin - CHRU Lille
C. OLEJNIK Orale	Responsable du Département de Biologie
P. ROCHER Biomatériaux	Fonction-Dysfonction, Imagerie,
L. ROBBERECHT	Dentisterie Restauratrice Endodontie
M. SAVIGNAT	Responsable du Département des Fonction- Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
T. TRENTESAUX	Odontologie Pédiatrique
J. VANDOMME	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 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.

**Aux membres du
jury,**

Monsieur le Professeur Kevimy AGOSSA

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD

*Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale
Département Parodontologie*

Docteur en Chirurgie Dentaire
Docteur de l'Université de Lille – mention Sciences de la vie et de la santé
Habilitation à Diriger des Recherches (Université de Lille)

Master II Santé publique *Évaluation médico-économique Recherche Clinique*
C.E.S de Parodontologie
Attestation d'Études Approfondies en Odontologie

Ancien Assistant des Hospices Civils de Lyon
Ancien Interne en Odontologie
Lauréat de l'Académie Nationale de Chirurgie Dentaire

Responsable de l'Unité Fonctionnelle de Parodontologie au CHU de Lille
Chargé de mission Relations Internationales

*Je vous remercie de
l'honneur que vous me faites
en acceptant de présider
cette thèse.*

*Veillez trouver dans ce
travail l'expression
l'expression de mes sincères
remerciements et de mon
plus profond respect.*

Madame le Docteur Anaïs DERACHE

Chef de Clinique des Universités – Assistant Hospitalier des CSERD

*Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale
Département*

Chirurgie Orale

Docteur en Chirurgie Dentaire

*Vous avez accepté de diriger
cette thèse et je vous en
remercie.*

*Je vous remercie également
pour l'encadrement et la liberté
dont vous m'avez laissé
disposer tout au long de ce
travail.*

Monsieur le Docteur Laurent NAWROCKI

**Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier des
CSERD**

*Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale
Département Chirurgie Orale*

Docteur en Chirurgie Dentaire
Docteur en Odontologie de l'Université de Lille
Maîtrise en Biologie Humaine
Certificat d'Études Supérieures d'Odontologie Chirurgicale
Secrétaire du Collège National des Enseignants de Chirurgie Orale et
Médecine Orale

Chef du Service d'Odontologie du CHU de LILLE
Coordonnateur du Diplôme d'Études Spécialisées de Chirurgie Orale
(Odontologie) Responsable du Département de Chirurgie Orale

*Vous avez spontanément
accepté de faire partie de mon
jury et je vous en remercie.*

*C'est un plaisir de vous
compter parmi les personnes
présentes pour clôturer mon
parcours universitaire.*

*Veillez trouver dans ce
travail l'expression de mon
profond respect et de mon
estime, j'espère qu'il vous
satisfera.*

Monsieur le Docteur Thibault BÉCAVIN

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD

*Section Réhabilitation Orale
Département Dentisterie Restauratrice Endodontie*

Docteur en Chirurgie Dentaire Docteur de l'Université de Lille

Master II Biologie et Santé – Lille2

*Vous m'avez fait l'honneur
d'accepter de faire partie de
ce jury et je vous en remercie.*

*Soyez assuré de ma sincère
reconnaissance et veuillez
trouver ici l'expression de ma
profonde gratitude.*

Table des matières

1	INTRODUCTION	15
2	CANCERS DES VOIES AERODIGESTIVES SUPERIEURES	17
2.1	ÉPIDEMIOLOGIE.....	17
2.2	FACTEURS DE RISQUE.....	19
2.2.1	<i>Tabac</i>	19
2.2.2	<i>Alcool</i>	20
2.2.3	<i>Nutrition</i>	21
2.2.4	<i>Infections virales</i>	21
2.2.5	<i>Hygiène bucco-dentaire</i>	21
2.2.6	<i>Causes environnementales</i>	21
2.3	PRISE EN CHARGE	22
2.3.1	<i>Chirurgie</i>	23
2.3.2	<i>Chimiothérapie</i>	24
2.3.3	<i>Radiothérapie</i>	25
2.3.4	<i>Curiethérapie</i>	27
3	GLANDES SALIVAIRES ET PHYSIOPATHOLOGIE	28
3.1	LES DIFFERENTES GLANDES SALIVAIRES	29
3.1.1	<i>Les glandes parotides</i>	29
3.1.2	<i>Les glandes submandibulaires</i>	31
3.1.3	<i>Les glandes sublinguales</i>	31
3.1.4	<i>Les glandes accessoires</i>	32
3.2	PHYSIOPATHOLOGIE	33
4	LA SECRETION SALIVAIRE	34
4.1	LES FONCTIONS SALIVAIRES	34
4.1.1	<i>Digestion</i>	34
4.1.2	<i>Pouvoir tampon</i>	35
4.1.3	<i>Protection et lubrification</i>	35
4.1.4	<i>Rôle anti-microbien</i>	36
4.1.5	<i>Perception du goût</i>	36
4.1.6	<i>Nettoyage intra-oral</i>	37
4.1.7	<i>Reminéralisation</i>	37
4.2	XEROSTOMIE	38
4.2.1	<i>Définition</i>	38
4.2.2	<i>Épidémiologie</i>	38
4.2.3	<i>Signes cliniques associés</i>	38
4.2.4	<i>Troubles fonctionnels associés</i>	43
4.3	ÉVALUATION DE LA XEROSTOMIE.....	44
4.3.1	<i>Diagnostic clinique</i>	44
4.3.2	<i>Questionnaires standardisés</i>	45
4.3.3	<i>Sialométrie</i>	46
4.3.4	<i>Examens complémentaires</i>	47
4.3.5	<i>Diagnostics différentiels</i>	48

5	PREVENIR LA XEROSTOMIE POST-RADIQUE	49
5.1	CHANGEMENT DES HABITUDES DE VIE	49
5.2	MEDICAMENTS CYTOPROTECTEURS	50
5.3	MODALITES D'IRRADIATION	52
5.4	TRANSFERT D'UNE GLANDE SUBMANDIBULAIRE.....	54
5.5	GOUTTIERES DE FLUORATION	56
6	TRAITER LA XEROSTOMIE RADIO-INDUITE	57
6.1	SIALOGOGUES.....	57
6.1.1	<i>Sialogogues centraux</i>	57
6.1.2	<i>Sialogogues périphériques</i>	59
6.2	SUBSTITUTS SALIVAIRES.....	60
6.2.1	<i>Forme galénique</i>	60
6.2.2	<i>Intérêts du glycérol</i>	60
6.2.3	<i>Principaux sprays utilisés</i>	60
6.3	STIMULATION MECANIQUE	61
6.4	OXYGENATION HYPERBARE	62
7	PERSPECTIVES DE PRISE EN CHARGE DE LA XEROSTOMIE POST-RADIQUE	63
7.1	ANTIOXYDANTS	63
7.2	CONCEPT DES AGONISTES DE RECEPTEUR	64
7.3	THERAPIE GENIQUE	65
7.4	TRANSPLANTATION DE CELLULES SOUCHES	65
7.5	GLANDES SALIVAIRES ARTIFICIELLES	66
7.6	STIMULATION ELECTRIQUE.....	67
8	CONCLUSION	68
9	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	70

Table des abréviations

VADS : Voies aérodigestives supérieures
RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire
EBV : Epstein-Barr Virus
HPV : Human Papilloma Virus
HSV : Herpès Simplex Virus
RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire
Gy : Gray
IMRT : Intensity Modulated Radiation Therapy
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
SJP : Seikaly-Jha Protocole

1 Introduction

Les patients souffrant d'un cancer des voies aérodigestives supérieures (VADS) représentent 10% des patients atteints d'un cancer en France.

L'apparition de ces cancers résulte de l'exposition à de nombreux facteurs de risque tels que la consommation de tabac, d'alcool ou encore la survenue d'infections virales comme le Human Papillomavirus (HPV), l'Herpès Simplex Virus (HSV) ou encore l'Epstein Barr Virus (EBV).

Une réunion de concertation pluridisciplinaire est organisée entre différentes spécialités hospitalières afin d'aboutir sur une prise en charge adaptée à chaque patient. Le traitement est chirurgical lorsque cela est possible, associé ou non à une radiothérapie ou chimiothérapie.

Le traitement par radiothérapie entraîne des dommages sur les glandes salivaires. Ces glandes, qui diffèrent par leur taille et par leur localisation anatomique, voient leur physiologie être remaniée au-delà d'une certaine dose d'exposition. Ce remaniement diminue ainsi leurs capacités sécrétoires de manière irréversible : les patients souffrent alors de xérostomie.

Au sein de la cavité orale, la salive remplit des rôles primordiaux : digestion, lubrification, protection, perception du goût, pouvoir tampon....

La salive étant absente, ces rôles sont perturbés et les conséquences intra-orales sont multiples avec l'apparition de lésions carieuses, de sensation de brûlure de la langue, de mucites, de candidose...

L'interrogatoire, l'anamnèse et l'examen clinique sont essentiels pour le diagnostic de la xérostomie. À cela s'ajoutent des examens complémentaires, comme la sialométrie ou le test du morceau de sucre, qui permettront de quantifier le déficit salivaire et de choisir le traitement le plus adapté.

Prévention, traitement et recherche de nouvelles solutions thérapeutiques sont donc essentielles afin de maintenir la bonne santé orale de nos patients.

2 Cancers des voies aérodigestives supérieures

2.1 Épidémiologie

Chaque année, dans le monde, ce sont 600 000 nouveaux cas de cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS) qui sont déclarés (1). En France, en 2015, 11 610 nouveaux cas et 3 027 décès ont été dénombrés, soit 2% des décès par cancer des VADS.

L'âge médian du diagnostic est de 61 ans chez l'homme et 63 ans chez la femme en 2012. La survenue de ces cancers est tardive chez les deux sexes puisque 90% des cas sont diagnostiqués après 50 ans.

Chez l'homme, une diminution de l'incidence est observée depuis 1980 et cette tendance s'accroît depuis 2005. En effet, le taux d'incidence diminue de 2,8% par an. Chez la femme, au contraire, une augmentation du taux d'incidence de 1,5% par an est relevée. Cette augmentation du taux d'incidence est en partie liée à une augmentation de la consommation de tabac plus récente chez la femme que chez l'homme.

Le cancer des VADS se place, par son incidence, au 6^e rang des cancers chez l'homme et au 10^e rang chez la femme. L'âge médian du décès est de 63 ans chez les hommes et 68 ans chez les femmes. (2)

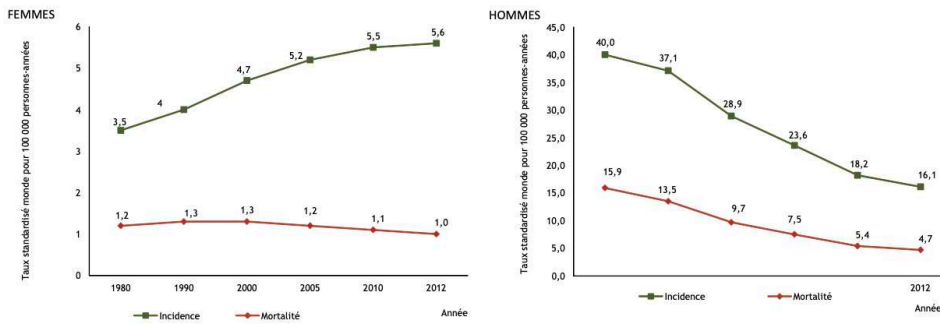


Figure 1. Évolution de l'incidence et de la mortalité des cancers des VADS entre 1980 et 2012 (2)

Ces cancers sont aussi inégalement répartis sur le territoire français. La région Hauts-de-France est la région qui détient la plus haute incidence, aussi bien chez la femme que chez l'homme.

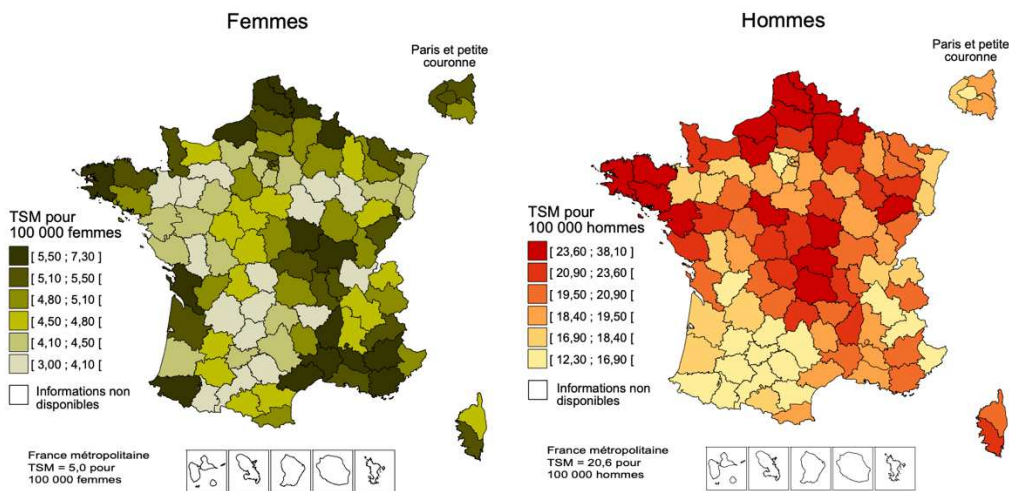


Figure 2. Taux d'incidence des cancers des lèvres, de la cavité orale et du pharynx à l'échelle départementale en France métropolitaine en 2008-2010. (2)

Chez les hommes, la France détient le dix-huitième taux d'incidence le plus élevé au monde et le treizième d'Europe. Celui des femmes s'élève au cinquième rang en Europe et au vingt-et-unième rang mondial. (2)

2.2 Facteurs de risque

Les deux principaux facteurs de risque des cancers des VADS sont l'exposition au tabac et à l'alcool. D'autres facteurs peuvent être associés ou impliqués, notamment environnementaux, alimentaires, génétiques ou viraux.

2.2.1 Tabac

Le tabac est le principal facteur de risque des cancers de la cavité orale. La consommation de tabac est impliquée dans l'apparition des cancers localisés au niveau de la langue, du pharynx, du larynx, de l'œsophage... Ce facteur de risque est retrouvé chez 80 à 90% des patients atteints d'un cancer des VADS, le seuil critique étant de 20 paquets année.

Le tabac est à l'origine de 41% des cancers chez l'homme et 15% des cancers chez la femme. Plus l'intoxication est précoce, plus le risque de développer prématurément ce type de cancer est important.

Cette toxicité est due aux carcinogènes contenus dans le tabac. Ces carcinogènes agissent sur l'ADN des cellules souches des kératinocytes, ce qui entraîne des lésions responsables de perturbations dans le cycle cellulaire. (3,4)

2.2.2 Alcool

L'alcool est aussi un des facteurs de risque des cancers des VADS. Consommer 5 verres d'alcool par jour, équivaut à consommer 50 grammes d'alcool et à augmenter son risque d'apparition d'un cancer des VADS de 3 à 5. (5) Associée au tabac, la consommation d'alcool multiplie par un facteur 15 le risque d'apparition de ces cancers. (6)

L'alcool augmente la perméabilité de la muqueuse orale ce qui engendre une perturbation de sa morphologie caractérisée par une atrophie épithéliale. Cette perturbation permet une pénétration plus facile des carcinogènes à travers la muqueuse orale.

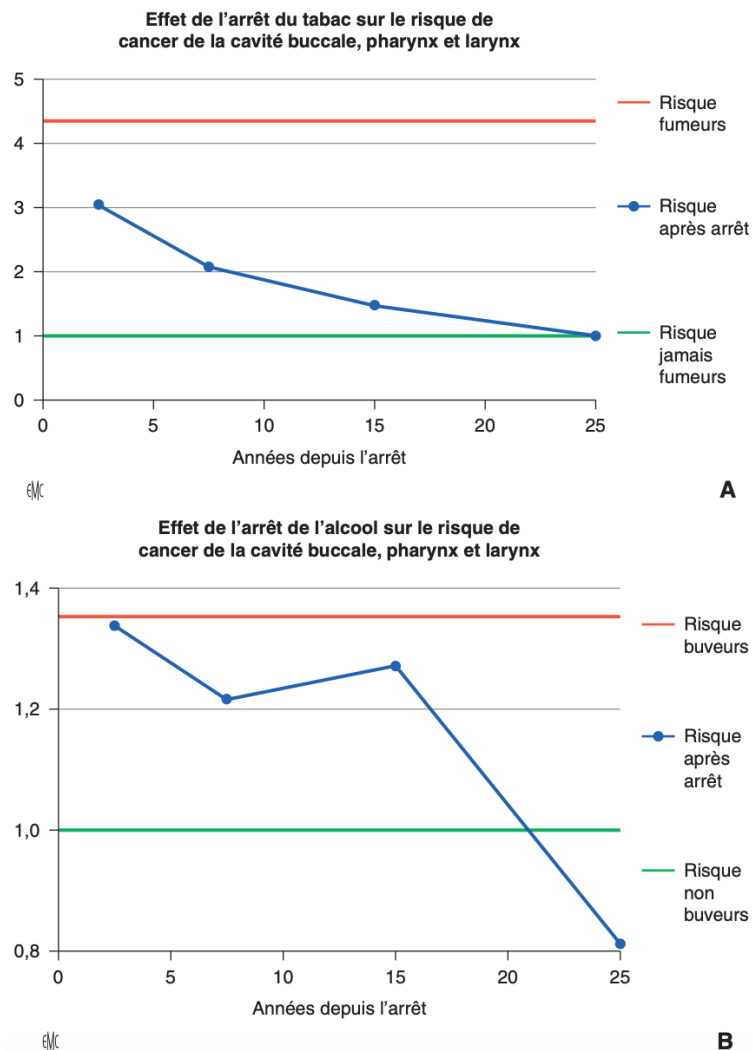


Figure 3. Effets de l'arrêt du tabac (A) et de l'alcool (B) sur le risque de cancer de la cavité buccale, du pharynx et du larynx (7)

2.2.3 Nutrition

De nombreuses études ont montré qu'une alimentation pauvre en fruits et en légumes prédisposait à une augmentation du risque d'apparition de cancers. En revanche, d'autres types d'aliments, tels que les viandes transformées, la viande rouge ou encore le fromage seraient à l'origine d'une augmentation du risque d'apparition d'un cancer des VADS. (3)

2.2.4 Infections virales

Certains virus sont fortement impliqués dans le développement de tumeurs malignes de l'épithélium oral. Ces virus interfèrent avec le cycle cellulaire de la cellule hôte, affectant ainsi sa croissance et sa prolifération.

Les virus généralement responsables des cancers des VADS sont l'Epstein-Barr Virus, l'Human Papillomavirus et l'Herpès Simplex Virus. De nombreux HPV sont impliqués, comme les HPV 16, 18, 31, 33, 35 et 39. HPV16 est le type d'HPV le plus fréquemment retrouvé dans le cadre des cancers des VADS. (3)

2.2.5 Hygiène bucco-dentaire

Un manque d'hygiène orale, un mauvais état dentaire ou des ulcérations chroniques peuvent être à l'origine du développement de cancers de la cavité orale. (3)

2.2.6 Causes environnementales

Une exposition excessive au soleil et aux rayons ultraviolets est connue comme étant une cause d'apparition de cancers des lèvres. (3)

2.3 Prise en charge

La prise en charge pluridisciplinaire des cancers des VADS est nécessaire puisque le traitement diffère selon le stade de la maladie, du site anatomique ou de l'accessibilité au site opératoire. À cela s'ajoute la prise en considération des données carcinologiques, du potentiel impact fonctionnel, des comorbidités ainsi que de l'état de santé physique, psychologique et de la volonté du patient.

La préservation fonctionnelle, structurale et le maintien à long terme de la qualité de vie des patients requièrent des soins qui englobent de la chirurgie, de la radiothérapie, des soins dentaires, nutritionnels, orthophoniques ou kinésithérapeutiques. Le coordonnateur organise et anime les réunions. À ses côtés siègent les professionnels de santé qui prendront part dans le choix de traitement du patient : chirurgiens ORL ou maxillo-faciaux, radiothérapeute, chirurgien-dentiste, kinésithérapeute, orthophoniste, infirmières... (8)

La réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) permet de prendre les décisions qui permettront au patient d'améliorer son espérance et sa qualité de vie, elle réunit l'ensemble des professionnels de santé qui participeront à atteindre ces objectifs. La RCP a un rôle central dans le bilan oncologique. Cette réunion permet de proposer au patient différents projets thérapeutiques en l'informant des effets secondaires et du protocole propre à chaque plan de traitement. La RCP aboutit sur un compte-rendu indiquant la prise en charge finale proposée au patient. (9)

La proposition de traitement de la RCP et le programme personnalisé de soin seront alors transmis au patient.

2.3.1 Chirurgie

Les cancers de la cavité orale sont généralement traités par chirurgie en première intention lorsque cela est possible. Cette dernière concerne la tumeur et les aires ganglionnaires. Elle est divisée en deux types : la chirurgie d'exérèse et la chirurgie réparatrice.

L'exérèse complète de la tumeur constitue l'objectif de la chirurgie. Les marges doivent être suffisantes, c'est-à-dire d'au moins 5mm, pour espérer que les limites soient saines à la fois sur le plan macroscopique et microscopique. La chirurgie d'exérèse peut aussi inclure la mise en place d'une voie aérienne de manière chirurgicale par la réalisation d'une trachéostomie.

Selon la localisation de la tumeur et ses extensions, le chirurgien choisira la voie d'abord ainsi que le geste chirurgical les plus adaptés.

Suite à l'exérèse, la chirurgie réparatrice est primordiale afin de reconstruire et de limiter les séquelles liées à la perte de substance, aussi bien au niveau fonctionnel qu'esthétique, ce qui est essentiel à la vie personnelle, affective, sociale et professionnelle du patient. (10,11)

2.3.2 Chimiothérapie

La chimiothérapie est un traitement fondé sur l'usage de molécules chimiques administrées via une perfusion.

La chimiothérapie peut être utilisée :

- En première intention : chimiothérapie néoadjuvante
- En postopératoire : radio-chimiothérapie
- En traitement palliatif pour les cancers en récurrence, non opérables ou métastatiques

La chimiothérapie néoadjuvante tient une place importante dans les protocoles de préservations des organes chez les patients atteints d'un cancer de stade avancé au niveau du larynx et du pharynx puisqu'elle réduit l'incidence de récurrences métastatiques. (12)

La chimiothérapie permet une amélioration du contrôle local, de la survie globale et de la survie sans récurrence en post-opératoire dans le cas où elle est utilisée seule, avant la radiothérapie et dans le cas de tumeurs volumineuses où l'exérèse s'est avérée incomplète.

Après la chirurgie, la radiothérapie seule montre une meilleure efficacité par rapport à la chimiothérapie seule, et moins de complications qu'une radio-chimiothérapie.

La chimiothérapie chez le patient en récurrence est palliative. Elle améliore la survie et la qualité de vie des patients. Elle fait partie d'une prise en charge globale associée à des soins oncologiques de support. (13–15)

2.3.3 Radiothérapie

La radiothérapie est réalisée pour les patients inopérables ou après chirurgie. Après la chirurgie, la radiothérapie intervient afin de limiter le risque de récurrence, elle est dans ce cas appelée radiothérapie adjuvante.

Les techniques employées utilisent des électrons et des photons produits par des accélérateurs linéaires. Cinq séances de 2 Gy par semaine sont recommandées. Les doses habituellement utilisées sont de 60 à 75Gy sur la tumeur et les aires ganglionnaires.

La radiothérapie classique est bidimensionnelle. Elle utilise deux faisceaux latéraux opposés et un faisceau antérieur.

La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité est tridimensionnelle (IMRT). Elle adapte le nombre de faisceaux, leur incidence et leur géométrie aux volumes cibles. Cette dernière a pour avantage une meilleure protection des tissus sains comme la moelle épinière et les glandes salivaires.

Un scanner de centrage est réalisé afin de sélectionner les volumes à irradier. Il permet de contourer les différents volumes cibles. Ce scanner est réalisé en immobilisant le patient au moyen d'un masque de contention.

Les effets indésirables et les complications de la radiothérapie sont nombreux et majorés par la réalisation d'une chimiothérapie concomitante et la consommation de tabac.

Les complications précoces sont :

- Mucite
- Épithélite
- Dysgueusie
- Hyposialie

Ces complications apparaissent jusqu'à six mois après l'arrêt du traitement.

Les complications tardives correspondent à :

- Des difficultés pour s'alimenter
- Une hyposialie
- Une fibrose des muscles cervicaux
- Une fibrose des muscles masticateurs qui entraîne un trismus

La xérostomie entraîne une modification de la flore buccale et augmente la sensibilité aux caries.

Parmi les complications, l'ostéoradionécrose des maxillaires est la plus sévère, cela se caractérise par des douleurs et des difficultés pour s'alimenter. Les facteurs bucco-dentaires favorisant cette ostéoradionécrose sont nombreux : patient atteint de parodontite, port de prothèses amovibles inadaptées, avulsions dentaires ou encore une mauvaise hygiène bucco-dentaire. Cette dernière survient généralement entre 6 mois et 5 ans après la fin du traitement. (13,15,16)

2.3.4 Curiethérapie

La curiethérapie est utilisée seule, en association avec la radiothérapie externe ou en complément de la chirurgie. Elle est indiquée en cas de tumeurs localisées et limitées de la cavité orale, sans contact avec la mandibule, c'est-à-dire au niveau des deux tiers antérieurs de la face interne des joues, au niveau des lèvres ou encore au niveau de la langue mobile.

La curiethérapie délivre de façon continue sur plusieurs jours une dose au niveau d'un volume spécifique. La dose totale est de 60 à 70Gy. Pour ce faire, des vecteurs sont placés directement au sein du volume tumoral.

Cette technique peut entraîner une ostéonécrose des maxillaires, ce qui constitue son effet secondaire majeur. Elle survient dans 5 à 15% des cas, surtout au niveau de la mandibule, dans le cas de cancers des VADS. (13,15,17)

3 Glandes salivaires et physiopathologie

Les glandes salivaires constituent un élément clé de l'équilibre physiologique de la cavité orale et des fonctions qui y sont liées telles que la mastication, la gustation, la phonation et la déglutition. La salive, avec ses propriétés mécaniques, chimiques et biologiques est à l'origine d'un film salivaire qui tapisse en permanence l'ensemble de cette région anatomique.

Ainsi, l'Homme possède des glandes salivaires principales qui sont au nombre de trois paires : les glandes parotides, sublinguales et submandibulaires. Les glandes salivaires accessoires, quant à elles, tapissent la cavité buccale et l'oropharynx.

La salive sécrétée est riche en enzymes et en anticorps, elle est constituée à 99% d'eau. Le volume journalier sécrété est de 0,75 à 1L. Le flux salivaire peut être multiplié par 10 après stimulation.

Les glandes parotides sécrètent une salive séreuse, les glandes sublinguales une salive muqueuse et les glandes submandibulaires une salive séromuqueuse. (18,19)

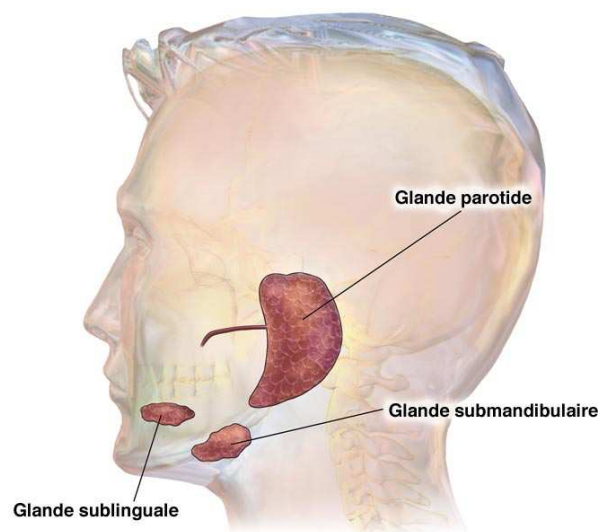


Figure 3. Localisation anatomique des différentes glandes salivaires (18)

3.1 Les différentes glandes salivaires

3.1.1 Les glandes parotides

La glande parotide est située à côté de l'oreille. C'est la plus volumineuse des glandes salivaires, elle pèse entre 14 et 28g. C'est une glande composée de cellules sécrétoires séreuses, elle est située entre la branche montante de la mandibule en avant et le bord antérieur du muscle sterno-cléido-mastoïdien en arrière.

La glande parotide a une forme prismatique, se moulant sur les parois de la loge parotidienne qui contient la glande parotide et des éléments vasculo-nerveux dont le nerf facial.

Son conduit excréteur porte le nom de canal de Sténon ou conduit parotidien. Il mesure 4cm de long et perfore le muscle buccinateur puis s'ouvre dans le vestibule supérieur de la cavité orale en regard du collet de la deuxième molaire maxillaire par un ostium biseauté.

Le nerf facial est intraglandulaire et donne deux branches, une supérieure qui donne les branches temporales, buccales et zygomatiques et une inférieure qui donne la branche mandibulaire.

Cette séparation du nerf facial divise la glande en deux lobes, un profond et un superficiel. Le nerf facial doit si possible être préservé et disséqué au cours de la parotidectomie.

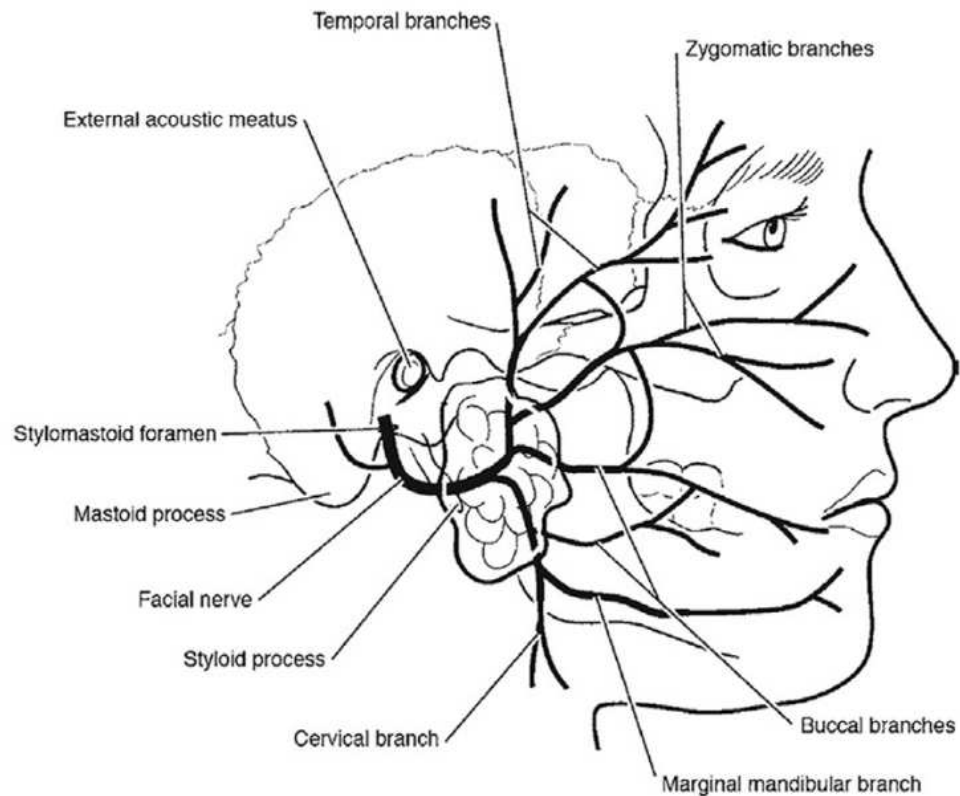


Figure 4. Glande parotide et innervation extra-temporale (20)

La glande parotide produit l'alpha-amylase, enzyme qui permet une première dégradation des sucres et donc la digestion. (18,19)

3.1.2 Les glandes submandibulaires

Les glandes submandibulaires, anciennement appelées glandes sous-maxillaires, sont des glandes de 7g composées de cellules sécrétoires séromuqueuses. Ces glandes sont situées dans une loge supra-hyoïdienne latérale, en dedans du bord inférieur du corps de la mandibule.

Le conduit submandibulaire porte le nom de canal de Wharton, il mesure 7cm et traverse le plancher buccal pour s'aboucher au niveau des caroncules linguales de part et d'autre du frein. Il croise, sur la face latérale du muscle hyoglosse, un élément nerveux important qu'est le nerf lingual. (18,19)

3.1.3 Les glandes sublinguales

Les glandes sublinguales sont les plus petites glandes salivaires principales, elles pèsent 2g. Elles sont composées de cellules sécrétoires essentiellement muqueuses.

Ces glandes siègent dans le plancher buccal entre la langue et la mandibule, au-dessus et en avant des glandes sous-maxillaires. Le nerf lingual passe quant à lui entre la glande sublinguale et la langue. (18,19)

3.1.4 Les glandes accessoires

Les glandes salivaires accessoires sécrètent de la salive en continue mais leur sécrétion reste bien inférieure à celle des glandes salivaires principales.

Ces glandes dites mineures sont nombreuses et disséminées sur toute la surface de la muqueuse buccale, excepté au niveau des gencives, du vermillon des lèvres, du tiers moyen de la langue et de la partie antérieure du palais osseux. Elles sont majoritairement présentes sur la face interne de la lèvre inférieure, à la face interne de la joue, autour du conduit parotidien et dans la muqueuse du voile du palais. Elles sont formées de cellules muqueuses, séreuses ou mixtes. (18,19)

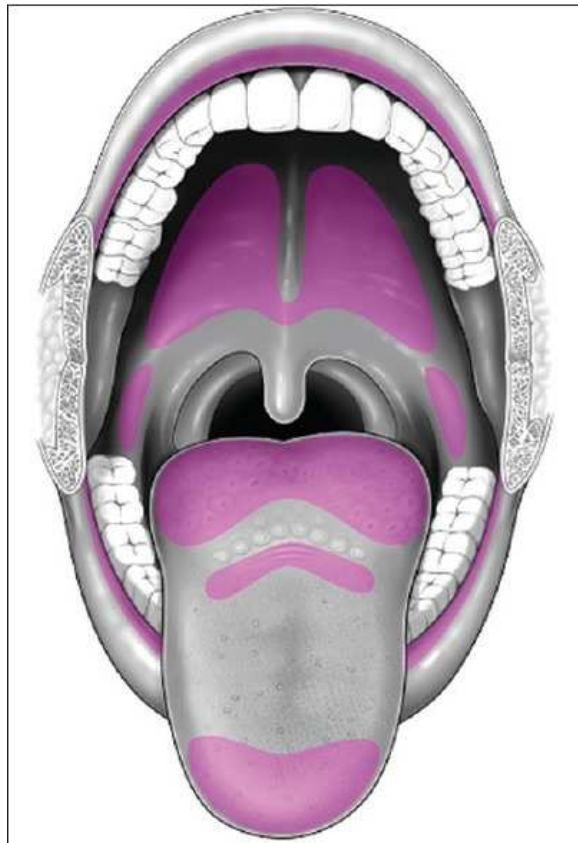


Figure 5. La répartition buccale des glandes salivaires accessoires (18)

3.2 Physiopathologie

Une dose de 15 Gy distribuée aux glandes salivaires, qui correspond à une semaine de radiothérapie, engendre une diminution du flux salivaire total de 90% (21).

Histologiquement, la glande paraît encore normale, la diminution du flux salivaire semble plutôt être liée à une altération des signaux intracellulaires et de la membrane cellulaire (22). Si l'on décide d'arrêter l'irradiation à ce stade, une récupération du flux salivaire est encore possible. Si l'on décide de poursuivre le traitement, le flux reste stable et s'améliore à la fin du traitement (21).

Histologiquement, la section de la glande parotide révèle une réduction de la taille des acini, de leur nombre, une perte de coloration éosinophile dans le cytoplasme et une perte de granules sécrétoires (23). Les glandes parotides et sous-mandibulaires sont touchées de manière équivalente. Ces dommages sont observés lorsque la dose d'exposition dépasse les 60 Gy. (24)

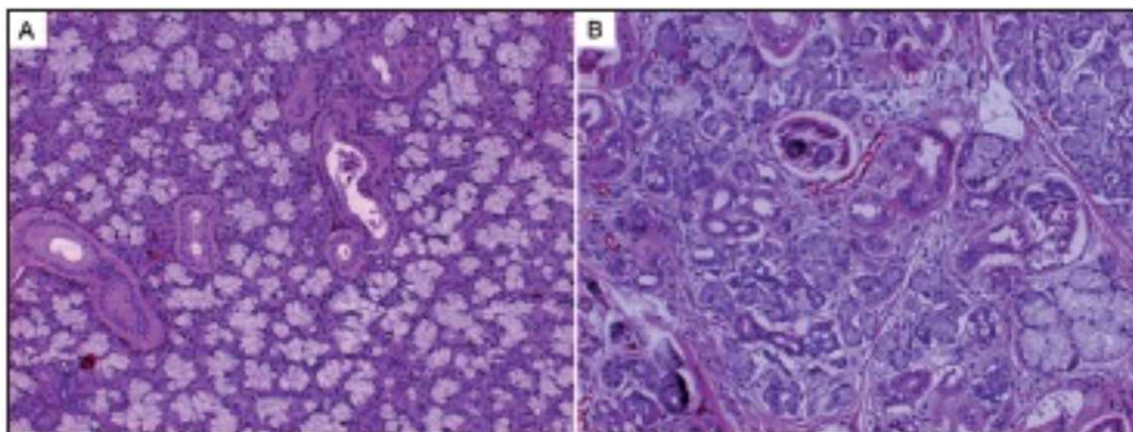


Figure 6. Section histologique d'une glande parotide normale (A) et irradiée (B) montrant la destruction des acini (23).

4 La sécrétion salivaire

4.1 Les fonctions salivaires

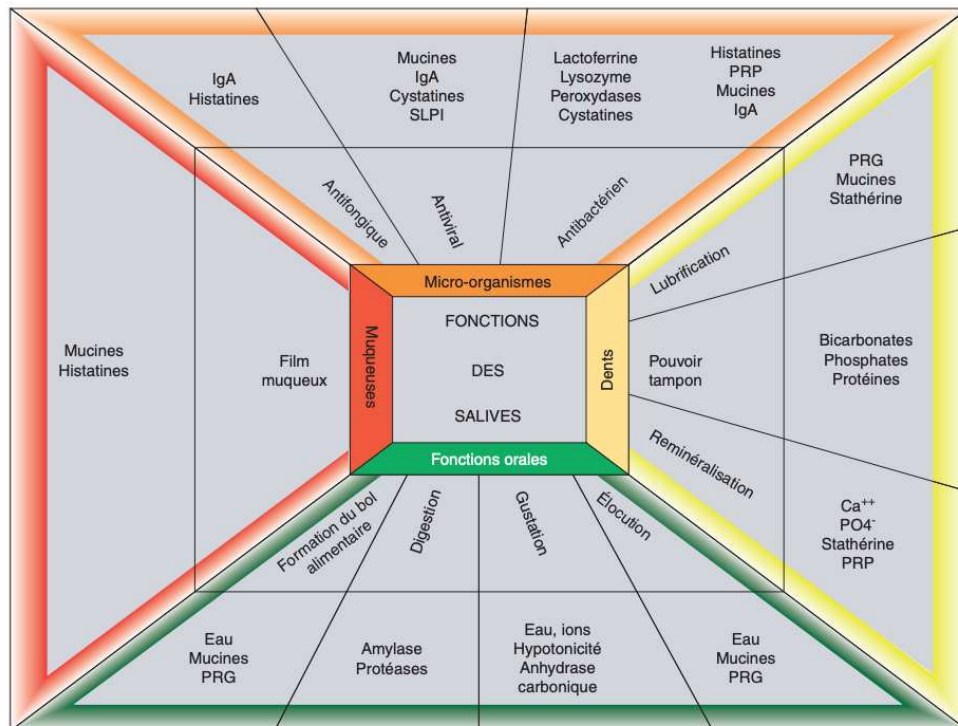


Figure 7. Le diamant des fonctions des salives (25)

4.1.1 Digestion

La salive, sécrétée par les glandes salivaires, possède de nombreux rôles, notamment dans la digestion. En effet, l'alpha-amylase contenue dans cette dernière permet de décomposer les glucides issus de l'alimentation en maltose, en maltotriose et en dextrine ce qui déclenche le processus de digestion. Ce processus est à l'origine de la création du bol alimentaire. (27)

L'alpha-amylase représente 40 à 50% des protéines sécrétées par les glandes salivaires, elle est alors considérée comme étant un bon indicateur de leur fonctionnement. (27)

4.1.2 Pouvoir tampon

La salive agit en tant que système tampon :

- Elle prévient la colonisation par des micro-organismes pathogènes en leur refusant l'optimisation environnementale

- Elle neutralise et nettoie les acides produits par les micro-organismes acidogènes ce qui prévient la déminéralisation amélaire (28)

L'urée, contenue dans la salive, est un autre tampon qui permet aussi cette reminéralisation amélaire. Les enfants souffrants d'insuffisance rénale chronique présentent moins de caries que les enfants sains à cause d'une augmentation de l'urée dans la salive (27).

4.1.3 Protection et lubrification

La salive permet aussi de lubrifier et de protéger à la fois les dents et toute la surface de la muqueuse orale car elle tapisse en permanence cette zone anatomique. Cela est permis grâce aux mucines qui sont responsables de la lubrification, de la protection contre la déshydratation et du maintien de la viscosité de la salive.

Cette lubrification permet aussi de diminuer l'adhésion des micro-organismes au tissu oral ce qui contribue à diminuer la colonisation bactérienne et fongique. Enfin, cette lubrification permet d'aider à la mastication, phonation et à la déglutition. (27)

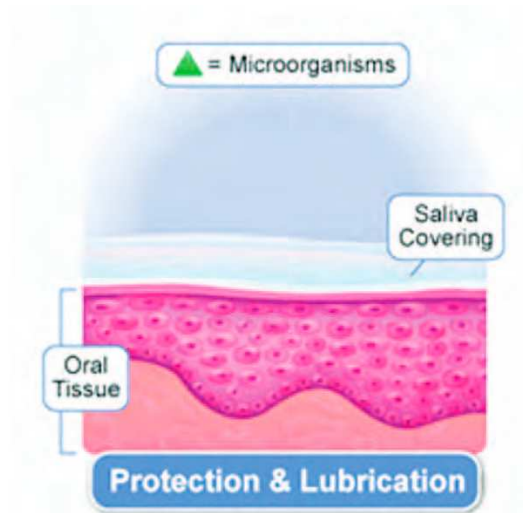


Figure 8. Rôle protecteur et lubrifiant joué par la salive sur la muqueuse orale
(27)

4.1.4 Rôle anti-microbien

La lactoferrine, les histatines et les immunoglobulines A contenues dans la salive permettent de décomposer les bactéries et les micro-organismes de la plaque dentaire ce qui remplit un rôle anti-microbien.

4.1.5 Perception du goût

La salive joue aussi un rôle dans la perception du goût par son hypotonicité et en dissolvant les aliments afin qu'ils puissent entrer dans les papilles gustatives. (27)

4.1.6 Nettoyage intra-oral

Au-delà de cette capacité de dissolution, la consistance de ce fluide permet un nettoyage mécanique des résidus alimentaires au sein de la cavité orale.

4.1.7 Reminéralisation

La salive reminéralise l'émail grâce aux cristaux de calcium, de fluor et de phosphate qui la compose, corrigeant ainsi la déminéralisation causée par les acides contenus dans les aliments. (18)

Le pH salivaire joue lui aussi un rôle dans la reminéralisation amélaire. Le pH normal varie entre 6 et 7. Les ions contenus dans la salive influent sur l'équilibre des phosphates de calcium de l'émail. Plus la quantité de salive sécrétée est grande, plus la concentration en ions bicarbonates est importante, plus le pH augmente et plus le pouvoir tampon de la salive augmente lui aussi. (27,28)

4.2 Xérostomie

4.2.1 Définition

La xérostomie est définie comme étant une sécheresse buccale causée par l'absence ou la diminution de sécrétion salivaire. Elle est causée par une fonction anormale des glandes salivaires ce qui la qualifie alors de « xérostomie vraie ». La « pseudo xérostomie », quant à elle, fait référence à une sensation de sécheresse orale associée à un fonctionnement normal des glandes salivaires et donc, sans hyposialie. (29)

4.2.2 Épidémiologie

Le nombre de personnes souffrant de xérostomie est difficile à évaluer, il est estimé à 10 à 20%. La xérostomie touche plus fréquemment la femme que l'homme. De plus, la fréquence des patients souffrant de xérostomie augmente avec l'âge : elle touche 30% des patients de plus de 65 ans. (30)

4.2.3 Signes cliniques associés

4.2.3.1 Lésions carieuses

Les patients atteints de troubles de la sécrétion salivaire présentent un taux de lésions carieuses plus élevé en comparaison avec les patients sains. Cela est dû à une modification du microbiote oral caractérisée par une augmentation du nombre de Streptocoques Mutans, une diminution de la protection salivaire, une diminution des capacités autonettoyantes intra-orales et surtout une diminution du pouvoir tampon de la salive. (31)

La présence d'ions fluor, calcium et phosphate dans la salive permet une reminéralisation de l'émail. En l'absence de ces ions, cela crée des lésions irréversibles de l'émail telles que des érosions, attritions et des lésions carieuses, en particulier cervicales. (32,33)



Figure 9. Lésions carieuses cervicales causées par une diminution de la sécrétion salivaire (32)

4.2.3.2 Candidoses

La diminution quantitative et qualitative de salive prédispose à l'apparition de candidoses. Chez les patients atteints de candidose, des études ont montré que les taux salivaires de lactoferrine, immunoglobulines sécrétoires et de protéines salivaires sont diminués, ce qui favorise la prolifération et l'adhésion des micro-organismes responsables de la candidose. (24,29,32,34)

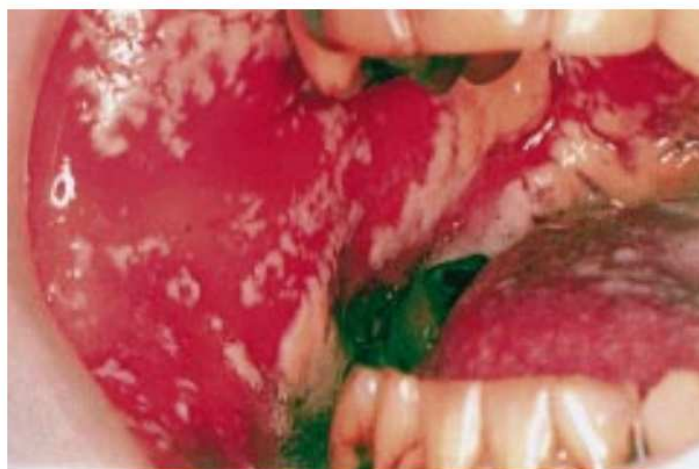


Figure 10. Candidose orale (34)

4.2.3.3 Glossodynie

La salive ayant perdu sa fonction lubrifiante, il est parfois possible d'observer une augmentation des frictions entre la langue et les tissus durs de la cavité orale ce qui induit une sensation de brûlure au niveau de la langue, aussi appelée glossodynie. Cette sensation peut être exacerbée chez les patients présentant une candidose, une sensibilité aux allergènes ou une langue fissurée. (32,33)

4.2.3.4 Altération des surfaces dentaires

Au-delà des lésions carieuses, les surfaces dentaires peuvent présenter des lésions comme des érosions, des abrasions ou des attritions. (32)

La salive est le facteur biologique le plus important afin de prévenir l'érosion. Lorsque cette dernière est absente, le pouvoir tampon est lui aussi absent ce qui entraîne une diminution de la formation de la pellicule protectrice qui protège les surfaces dentaires des attaques acides endogènes et exogènes. (32,35,36)

Le manque de lubrification de la salive entraîne des contacts dento-dentaires trop importants entraînant l'apparition de lésions d'attrition. Ces lésions apparaissent lorsque la cavité buccale remplit ses fonctions : mastication, déglutition et aussi lors des parafunctions. (32,35,36)



Figure 11. Lésions érosives chez un patient souffrant d'hyposialie (37)

4.2.3.5 Langue fissurée

Les mucines salivaires protègent la cavité orale contre le dessèchement et contre les agressions de l'environnement en formant une couche protectrice. La perte de cette barrière naturelle peut provoquer l'apparition de fissures sur le dos de la langue. (32)

Les cellules mortes et les débris alimentaires peuvent se retrouver piégés au sein de ces fissures, causant ainsi l'apparition de différents symptômes tels qu'une inflammation ou encore une halitose. Cela provoque aussi une accélération quant à la formation du biofilm oral. (32,33)



Figure 12. Langue fissurée chez un patient souffrant de xérostomie (38)

4.2.3.6 Mucites

La réduction du flux salivaire entraîne une susceptibilité à l'apparition de mucites. Ces mucites sont aussi favorisées par la présence de restaurations défectueuses, d'irritations dentaires chroniques ou de prothèses dentaires mal adaptées. Les mucites impactent la qualité de vie des patients qui en sont atteints car elles sont à l'origine de douleurs et de difficultés à l'alimentation. (32,39)



Figure 13. Mucite orale située sur la muqueuse de la face interne de la joue
(39)

4.2.4 Troubles fonctionnels associés

Le manque de salive au sein de la cavité orale se répercute également sur les différentes fonctions dans lesquelles elle est impliquée :

→ Dysphagie et difficultés d'élocution

En effet, le manque de salive diminue la lubrification des surfaces de la cavité orale, impactant potentiellement l'élocution ainsi que la formation puis l'ingestion du bol alimentaire. (32,37)

→ Modification de la perception du goût

Chez le patient atteint de xérostomie, une dysgueusie peut apparaître. Elle est expliquée par l'accumulation de débris alimentaires et de cellules mortes à la surface du dos de la langue, ce qui peut diminuer la perception du goût.

Enfin, une plus forte perception de certains goûts, en particulier les goûts salés et amers est relevée. (29,32,40)

→ Halitose

Lorsque la salive ne remplit plus ses fonctions l'apparition d'une halitose est possible. À noter que le nettoyage intra-oral, l'humidification de la cavité buccale et les propriétés antibactériennes de la salive contribuent à la prévention de l'halitose. (29,32,41)

4.3 Évaluation de la xérostomie

4.3.1 Diagnostic clinique

Le diagnostic clinique repose principalement sur l'interrogatoire. Les caractéristiques de la xérostomie surviennent essentiellement au cours l'alimentation et de la déglutition.

Lors de l'interrogatoire, certains signes évocateurs sont à rechercher (34,42,43) :

- Dysphagie, odynophagie
- Dysgueusie
- Inconfort, sensation de bouche sèche
- Sensation de brûlure au niveau des muqueuses
- Troubles de l'élocution
- Intolérance aux prothèses amovibles
- Urines fréquentes dues à une consommation excessive d'eau lors des repas

En bouche, le chirurgien-dentiste devra être attentif à (33,44) :

- Une salive plus ou moins abondante, épaisse ou mousseuse
- Une langue vernissée, dépapillée, fissurée
- Une perlèche, des lèvres sèches
- Un biofilm abondant
- Une maladie carieuse précoce, disséminée et évolutive
- Une augmentation du volume des glandes parotides ou submandibulaires

4.3.2 Questionnaires standardisés

L'évaluation de la xérostomie nécessite un interrogatoire, une anamnèse, un examen clinique et enfin des examens complémentaires dont la mesure du flux salivaire. L'examen clinique permet de mettre en évidence une éventuelle sécheresse de la muqueuse buccale ainsi que ses conséquences (lésions carieuses, maladies parodontales, mucites...).

Le flux salivaire mesuré ne correspond pas toujours aux signes rapportés par le patient. (42) Plusieurs échelles de mesure existent, visant à identifier et noter la sévérité de la xérostomie. Parmi elles, le Summated Xerostomia Inventory - Dutch Version permet d'évaluer la xérostomie selon cinq signes et trois scores. (44)

Les signes recherchés auprès des patients sont les suivants :

Summated Xerostomia Inventory - Dutch Version
<ol style="list-style-type: none">1. J'ai une sensation de bouche sèche lorsque je mange2. J'ai une sensation de bouche sèche3. J'ai des difficultés à manger de la nourriture sèche4. J'ai des difficultés à avaler certains types d'aliment5. J'ai une sensation de lèvres sèches

Tableau 1. Summated Xerostomia Inventory - Dutch Version (45)

Les réponses sont additionnées selon trois valeurs (1 = Jamais, 2 = Rarement, 3 = Occasionnellement, 4 = Assez souvent, 5 = Très souvent). Le score obtenu renseigne sur la sévérité de la xérostomie. (44,45)

4.3.3 Sialométrie

La sialométrie est une autre méthode permettant d'évaluer la présence d'une xérostomie. Cette méthode est plus fiable quant à la mesure du débit salivaire, par rapport aux questionnaires standardisés, mais elle est plus difficile à mettre en œuvre. Le test doit être réalisé dans des conditions standardisées, puisque le flux salivaire varie au cours de la journée mais aussi selon la position du patient.

La sialométrie est donc effectuée entre 8h et 11h du matin et se compose de deux mesures distinctes. Le patient est assis, il penche la tête en avant et avale la salive qu'il possède en bouche.

Pour mesurer le débit salivaire non stimulé, le patient vide la salive produite sur une période de 15 minutes dans un récipient gradué.

Pour mesurer le débit salivaire stimulé, le patient mâche un chewing-gum de paraffine pendant 5 minutes, puis il vide à nouveau la salive produite dans un autre récipient gradué.

Les deux récipients sont ensuite pesés en supposant qu'1 gramme de salive corresponde à 1 millilitre. Enfin, les résultats obtenus sont comparés à des valeurs de référence :

	ml/min, non stimulé	ml/min, stimulé
Physiologique (normal)	>0,4	≥2,0
Oligosialie (diminution légère)	0,2-0,4	0,5-2,0
Xérostomie (sécheresse)	<0,2	<0,5

Tableau 2. Valeurs de référence pour l'évaluation du débit salivaire (46)

4.3.4 Examens complémentaires

Afin d'objectiver une diminution du flux salivaire, quelques examens sont facilement et rapidement réalisables au cabinet dentaire. Ils consistent à provoquer la salivation par stimulation des glandes parotides et submandibulaires, l'usage d'abaisses langue et la mesure du pH buccal (anormal si < 6).

Le test du morceau de sucre est souvent réalisé mais reste empirique. Il consiste à placer un morceau de sucre n°4 sous la langue et à mesurer le temps que ce dernier met à fondre. Une durée supérieure à 3 minutes indique une diminution du flux salivaire. (25)

D'autres examens de seconde intention existent, mais sont plus rarement mis en œuvre :

- La scintigraphie salivaire mesure la fixation du technétium 99. Le technétium 99 est un radio-isotope qui est capté par les glandes salivaires. Cette technique donne des informations morphologiques et surtout fonctionnelles concernant les glandes salivaires. Elle est indiquée principalement dans le cadre d'un Syndrome de Gougerot-Sjögren. (47)

- L'échographie des glandes salivaires, qui est souvent utilisée afin de mettre en évidence la présence de lithiases dans les canaux excréteurs des glandes salivaires. (48)

- La biopsie des glandes salivaires accessoires, bien que cette dernière soit préférentiellement réalisée afin de prouver l'existence d'un Syndrome de Gougerot-Sjögren. (49)

4.3.5 Diagnostics différentiels

Les étiologies de la xérostomie sont séparées en deux grandes catégories : celles liées à une maladie systémique et d'autres liées à des facteurs locaux.

Les maladies systémiques pouvant entraîner une xérostomie sont nombreuses. Parmi les plus fréquentes, sont retrouvées :

- Le diabète
- Les maladies auto-immunes de la glande thyroïde
- Le syndrome de Gougerot-Sjögren
- La polyarthrite rhumatoïde
- L'infection au VIH
- ...

Les facteurs locaux à l'origine d'une xérostomie, notamment les médicaments anticholinergiques, sont eux aussi nombreux. En effet, plus de 400 médicaments pourraient être à l'origine d'une diminution du flux salivaire.

Au-delà de cette origine médicamenteuse, ce sont aussi les habitudes de vie des patients, en particulier la consommation de tabac, d'alcool et de boissons caféinées qui peuvent entraîner ce signe clinique.

Enfin, et comme cela a été mentionné précédemment, un traitement par radiothérapie incluant la sphère oro-faciale réduit la sécrétion salivaire car il atrophie, à partir d'une dose seuil de 60 Gy, les glandes salivaires. (44)

5 Prévenir la xérostomie post-radique

5.1 Changement des habitudes de vie

Les mesures de prévention après exposition aux rayonnements ionisants réduisent le risque d'apparition d'une xérostomie post-radique. Il est important de conseiller au patient de conserver une bonne hydratation en consommant des quantités d'eau suffisantes.

Une hygiène bucco-dentaire stricte, associée à des visites régulières chez un chirurgien-dentiste et à l'application fréquente de fluorures par voie topique permettent l'identification des signes de xérostomie et la prévention des lésions carieuses. (44)

Le patient devra s'hydrater la bouche fréquemment et pourra aussi utiliser des chewing-gums et de bonbons sans sucre afin de stimuler la sécrétion salivaire. En plus de cela, il faut conseiller au patient d'éviter les aliments croustillants, épicés ou durs car les sensibilités orales sont exacerbées lorsque ces aliments sont consommés par les patients souffrant de xérostomie.

Enfin, le traitement de pathologies systémiques sous-jacentes et la modification de certaines habitudes de vie aident également à la résolution de la xérostomie. (50,51)

5.2 Médicaments cytoprotecteurs

L'amifostine, aussi connue sous le nom d'ethyol, est un agent cytoprotecteur à large spectre indiqué pour réduire la fréquence des cas sévères de xérostomies radio-induites. (52)

Pour cette indication, le dosage est de 200 mg/m²/jour, dans une solution saline dosée à 1mg/mL, par l'intermédiaire d'une injection intraveineuse de 3 minutes délivrée 15 à 30 minutes avant le début de la séance de radiothérapie.

L'amifostine est absorbée de préférence par les cellules de tissus sains. Cette administration permet de réduire la sévérité de la xérostomie sans pour autant compromettre l'efficacité de la radiothérapie. La protection sélective, permise par l'amifostine, peut être expliquée par le fait que les cellules saines possèdent une activité phosphatase alcaline et un pH plus élevés que les cellules malignes. Ces conditions sont nécessaires pour que l'amifostine puisse être déphosphorylée et ainsi activer le métabolite WR-1065.

L'amifostine n'est pas active lorsqu'elle est administrée par voie orale, c'est pour cette raison qu'elle administrée par voie intraveineuse, par voie sous-musculaire ou plus rarement par voie sous-cutanée.

Le maximum de protection est obtenu lorsque l'amifostine est administrée 30 à 60 minutes avant que la séance de radiothérapie ne débute.

La radiothérapie consiste en une altération de l'ADN des cellules en formant des radicaux libres. L'amifostine, quant à elle, permet de diminuer les concentrations intra-cellulaires d'oxygène.

L'action de l'amifostine a pour effet une diminution des interactions entre l'oxygène et l'ADN et par conséquent réduit la formation des radicaux libres dans les cellules saines. Ces cellules sont ainsi protégées des effets de la radiothérapie. (52–54)

Les effets engendrés par l'administration d'amifostine sont les suivants :

Effets indésirables communs	Effets indésirables rares
<ul style="list-style-type: none"> → Vomissements → Hypotension → Somnolence → Éternuements 	<ul style="list-style-type: none"> → Goût métallique en bouche → Malaises → Hypocalcémie → Fièvres et éruption cutanées

Tableau 3 : effets indésirables engendrés par l'administration d'amifostine (55)

Des études ont conclu que l'administration quotidienne d'amifostine par voie intra-veineuse au cours du traitement d'un cancer des VADS par radiothérapie était associée à un haut taux d'apparition des effets indésirables vus précédemment. Cela a pour conséquence un arrêt du traitement par amifostine et dans certains cas une poursuite différée du traitement par radiothérapie. (53)

5.3 Modalités d'irradiation

Suite à un traitement par radiothérapie, l'importance des signes cliniques rapportés par le patient dépend à la fois de l'importance de la zone irradiée mais aussi de la dose délivrée. Ainsi, pour préserver au mieux les tissus sains adjacents à la tumeur mais sans diminuer la dose totale délivrée, une nouvelle technique a été développée : l'Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT).

Cette technique permet de diminuer significativement la toxicité des radiations sur les glandes salivaires et donc de diminuer la xérostomie, sans pour autant avoir des répercussions négatives sur la prise en charge du cancer. (56)

L'IMRT permet de délivrer une dose maximale pour une zone de n'importe quel volume. De ce fait, la zone irradiée doit être sélectionnée et délimitée avec précision afin de protéger les tissus adjacents. Cet aspect revêt une importance capitale. La sélection du volume à irradier se fait manuellement en se basant sur des radiographies. Le temps de programmation nécessaire est donc important, c'est pourquoi cette technique ne peut être appliquée à tous les patients.

Au-delà d'une imagerie de qualité, la mise en place de ce type de traitement implique une connaissance précise des zones anatomiques à risque d'extension tumorale ainsi que sur la présence de métastases dans les nœuds lymphatiques. (57)

Kam et al. ont démontré que les patients traités par IMRT pour un cancer de la région oro-faciale possèdent des glandes parotides moins irradiées en comparaison avec les patients traités par des méthodes conventionnelles de radiothérapie 2D.

Le flux salivaire chez ces patients traités par IMRT a aussi connu une amélioration au cours du temps par rapport aux autres techniques.

Réduire la dose délivrée aux glandes salivaires en sélectionnant précisément le volume d'irradiation permet de préserver partiellement le flux salivaire et de l'augmenter avec le temps grâce à une réponse compensatrice dont le mécanisme est encore peu connu. (58)

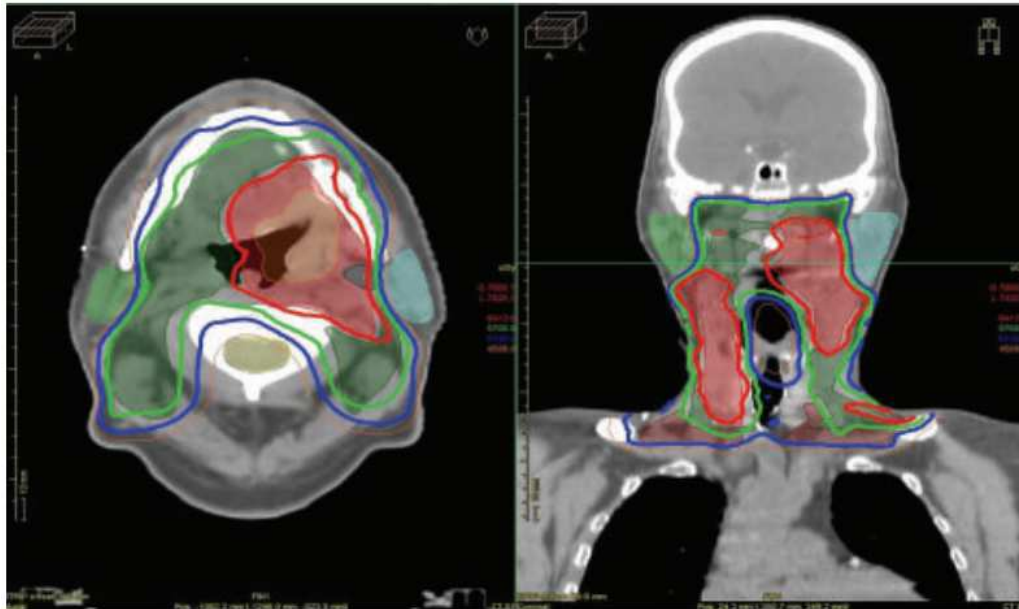


Figure 14. Planification IMRT avec exclusion des glandes salivaires dans la prise en charge d'un carcinome de la cavité orale (59)

5.4 Transfert d'une glande submandibulaire

Afin de prévenir la xérostomie, une nouvelle méthode consiste à préserver une glande sub-mandibulaire en la transférant chirurgicalement dans la région sous-mentonnière avant de débiter la radiothérapie. (60)

La glande est ainsi protégée après la chirurgie sans pour autant changer les modalités d'irradiation prescrites. La procédure utilisée pour ce type de chirurgie est celle de Seikaly-Jha (SJP). La glande est transférée du côté sain, controlatéralement au site tumoral.

Une incision est réalisée de la pointe du mastoïde au menton, environ 4 centimètres sous le corps de la mandibule. Le lambeau est levé en préservant les structures vasculo-nerveuses qui sont impliquées dans cette zone anatomique :

- Les nerfs alvéolaire inférieur, grand auriculaire, hypoglosse, accessoire
- La veine jugulaire

Au cours de cette procédure, les nœuds lymphatiques suspects, c'est-à-dire ceux qui sont volumineux ou durs à la palpation, sont disséqués et envoyés en examen anatomopathologique pour être congelés et analysés sous forme de sections anatomiques. Si ces sections révèlent la présence de métastase du côté du site à implanter, le transfert de la glande est abandonné.

Au terme de ce protocole complexe, la glande est repositionnée dans l'espace sous-mentonnier, au-dessus du muscle digastrique. Cette procédure est courte puisqu'elle ne dure que 45 minutes. (61)

La radiothérapie est commencée 4 à 6 semaines après la chirurgie. Deux ans après la fin du traitement, 83% des patients présentent un flux salivaire. Aucune complication chirurgicale ni aucune récurrence n'ont été relevées du côté de la glande transférée. (61)

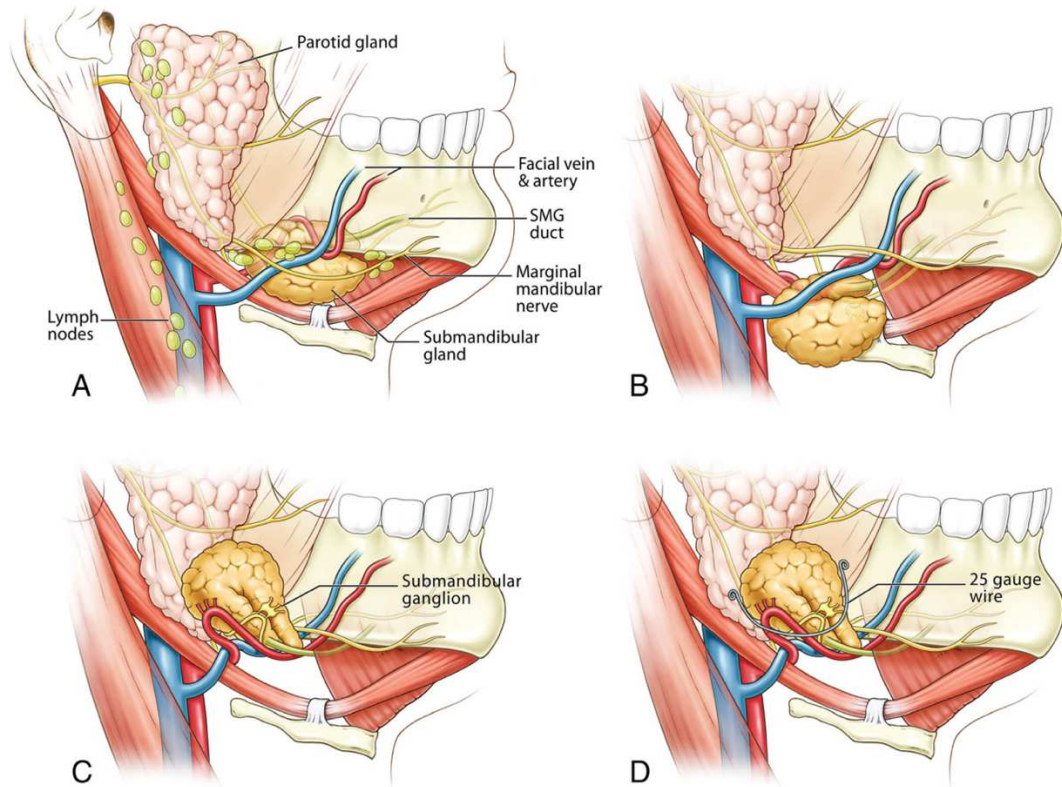


Figure 15. Procédure du transfert de la glande submandibulaire (62)

5.5 Gouttières de fluoruration

L'usage de gouttières de fluoruration permet de diminuer le risque d'apparition de lésions carieuses induites par la xérostomie. Cette méthode utilise des gouttières thermoformées à l'intérieur desquelles est placé un gel de fluorure de sodium dosé à 1%. Les gouttières sont portées tous les jours, pendant 5 minutes. (63,64)



Figure 16. Gouttières de fluoruration (64)

6 Traiter la xérostomie radio-induite

Le traitement de la xérostomie radio-induite repose essentiellement sur deux approches : la mise en place d'un traitement par voie topique ou la mise en place d'un traitement par voie générale.

La voie topique consiste en l'administration de substituts salivaires qui permettent un soulagement fonctionnel immédiat.

La voie générale, quant à elle, consiste en l'administration de sialogogues qui permettent une augmentation des sécrétions salivaires résiduelles.

Le traitement de la xérostomie radio-induite passe également par la mise en place d'autres traitements : stimulation mécanique des glandes salivaires, mise en place de substituts...

6.1 Sialogogues

Les sialogogues sont des substances, médicamenteuses ou non, qui accroissent la sécrétion salivaire.

6.1.1 Sialogogues centraux

La pilocarpine provoque une stimulation des glandes exocrines chez l'homme, ce qui se manifeste par une augmentation de la sudation, de la salivation et de la sécrétion pancréatique.

Certaines études ont montré que l'administration de pilocarpine de manière concomitante à la radiothérapie n'a aucune efficacité quant à la prévention d'apparition d'une xérostomie radio-induite. (65,66)

En revanche, d'autres études ont montré que l'administration de pilocarpine diminue de façon significative les symptômes de la xérostomie après la radiothérapie en augmentant la sécrétion salivaire. (67,68)

Un article Cochrane a donc regroupé plusieurs études dont l'objectif était de tester l'efficacité de la pilocarpine. Les auteurs ont finalement conclu que l'usage de la pilocarpine est plus efficace que l'usage de placebo, et est aussi efficace que l'usage de salive artificielle.

Les auteurs ont également mis en lumière le fait qu'il existe peu de preuves concernant l'efficacité de l'utilisation de pilocarpine dans le cadre du traitement de la xérostomie radio-induite. En effet, les études montrent que la moitié des patients répondent de manière positive à l'administration de pilocarpine mais que de nombreux effets secondaires peuvent apparaître : (66,69)

- Sueurs
- Rhinites
- Nausées
- Vertiges
- Vasodilatation
- Maux de tête

Pour traiter la xérostomie, la pilocarpine est principalement administrée par voie orale. La dose recommandée pour initier la sécrétion salivaire est de 5 milligrammes trois fois par jour. Cela peut être augmenté jusqu'à 10 milligrammes trois fois par jour chez le patient qui ne répond pas au dosage habituel recommandé. (70)

La molécule administrée est le chlorhydrate de pilocarpine (Salagen®), sous forme de comprimés de 5 milligrammes.

L'usage de pilocarpine est contre-indiqué chez les patients présentant les pathologies suivantes (70) :

- Asthme non contrôlé
- Glaucome par fermeture de l'angle
- Grossesse, allaitement
- Hyperthyroïdie
- Épilepsie
- Maladie de Parkinson

La teinture de Jaborandi peut aussi être utilisée dans le traitement de la xérostomie. Elle est administrée sous forme de gouttes à raison de 30 gouttes, trois fois par jour et une demi-heure avant les repas. (24)

6.1.2 Sialogogues périphériques

Les sialogogues périphériques fonctionnent grâce à une stimulation de la réponse gustative. Les deux stimulants les plus communs sont l'acide ascorbique et l'acide citrique. Ces deux acides sont retrouvés dans plusieurs types d'aliments :

- Citrons pressés dans de l'eau minérale
- Eau gazeuse citronnée
- Bonbons acidulés

Ces sialogogues périphériques ne sont pas efficaces lorsque les glandes salivaires sont complètement dysfonctionnelles. L'inconvénient majeur de ces sialogogues périphériques est qu'ils entraînent un risque de déminéralisation et d'érosion dentaire, en particulier chez les sujets à risque carieux. (24)

6.2 Substituts salivaires

6.2.1 Forme galénique

Les substituts salivaires sous forme de spray sont simples d'utilisation et sont très efficaces. Ils améliorent la santé orale et le confort des patients. (71) Les substituts salivaires en spray à base de glycérol sont plus efficaces que les sprays aqueux qui contiennent des électrolytes. (72)

6.2.2 Intérêts du glycérol

Les principaux substituts salivaires utilisés sont ceux à base de glycérol. Le glycérol présente plusieurs intérêts, il est :

- Hygroscopique : il absorbe l'humidité
- Humectant : il humidifie
- Hydratant : il fixe l'eau
- À haute viscosité : il forme un film protecteur
- Lubrifiant : il atténue le frottement et augmente le glissement (72)

6.2.3 Principaux sprays utilisés

6.2.3.1 Aequasyal®

L'Aequasyal® est composé à 94,4% de triesters de glycérol oxydés provenant d'acide gras essentiels végétaux, mais aussi d'aspartame, de dioxyde de silicium et d'arômes alimentaires. (73)

L'Aequasyal® est à utiliser trois à quatre fois par jour, sous la forme d'une pulvérisation à l'intérieur des joues et sur la langue. (74)

6.2.3.2 Elgydium Clinic Xeroleave®

L'Elgydium Clinic Xeroleave® possède une action mécanique et non pharmacologique. Le pH à 6,7 de la solution respecte l'environnement oral et une prévient la déminéralisation. Ce spray constitue une barrière hydratante et lubrifiante, adhérente aux muqueuses permettant ainsi une action de longue durée. Ce spray est à utiliser aussi souvent que nécessaire, maximum huit fois par jour, en pulvérisant à l'intérieur des joues et sur la langue. (74)

6.3 Stimulation mécanique

La mastication stimule mécaniquement les glandes salivaires et augmente ainsi la sécrétion salivaire. Cette stimulation mécanique passe par la consommation d'aliments solides, de chewing-gums sans sucre ou à base d'édulcorants. Elle permet d'augmenter le flux salivaire par compression musculaire de la glande parotide grâce aux muscles masséters. (24)

La consommation de chewing-gum permet de multiplier par trois la sécrétion salivaire en cas de potentiel salivaire résiduel.

6.4 Oxygénation hyperbare

L'oxygénation hyperbare se fait au moyen d'un caisson hyperbare. Le patient y est installé et subit des variations de pression atmosphérique dont le but est d'accroître l'oxygénation des tissus.

Une étude visant à diminuer la xérostomie post-radique a été réalisée sur des patients placés dans un caisson à 243 kPa, pendant 90 minutes, 5 jours par semaine et pendant 6 semaines. Au terme de ces semaines, aucune complication majeure pour les patients n'a été relevée, tandis que le flux salivaire avait considérablement augmenté.

Forner et al. ont été les premiers à étudier les effets de l'oxygénation hyperbare sur la xérostomie radio-induite et ont pu relever une augmentation du débit salivaire chez un groupe de patient après 30 sessions.

Cankar et al. ont quant à eux montré, après 20 sessions, une amélioration du flux salivaire, une augmentation du pH mais aussi une diminution du nombre de micro-organismes cariogènes présents en bouche et de ce fait, une diminution du risque d'apparition de caries post-radiques.

L'oxygénation hyperbare permet une amélioration à long terme du flux salivaire, contrairement à d'autres traitements qui ne soulagent le patient que sur une courte période. (75–77)

7 Perspectives de prise en charge de la xérostomie post-radique

La prise en charge de la xérostomie post-radique fait l'objet de nombreuses innovations. Parmi elles, la stimulation électrique, l'usage d'une glande salivaire artificielle ou encore la thérapie génique constituent des options thérapeutiques prometteuses.

7.1 Antioxydants

Une étude visant à montrer les effets de la Vitamine E dans la prévention de la xérostomie radio-induite a été réalisée. Pour cela, des rats ont reçu une injection de Vitamine E avant d'être irradiés.

Au terme de l'étude, il a été démontré que le débit salivaire avait été préservé pendant 30 jours après l'irradiation chez le groupe ayant reçu une injection de Vitamine E en comparaison au groupe ayant seulement été irradié (*p-value* = 0,24).

L'administration d'une supplémentation en Vitamine E préalablement à l'exposition aux rayonnements ionisants aurait ainsi un rôle protecteur face à la xérostomie radio-induite. (78,79)

7.2 Concept des agonistes de récepteur

Stimuler les récepteurs muscariniques et adrénergiques avant la phase d'irradiation permettrait de conserver la sécrétion du flux salivaire.

Le mécanisme est encore inconnu à l'heure actuelle, mais reposerait sur des changements conformationnels de la membrane plasmique, rendant ainsi certaines molécules inaccessibles aux radicaux libres. (80,81)

La stimulation des récepteurs muscariniques avec de la métacholine (parasymphomimétique) et des récepteurs adrénergiques avec de la phényléphrine (sympathomimétique), préalablement à l'irradiation, réduirait les dommages précoces et tardifs sur les glandes salivaires. L'association de ces deux molécules serait la meilleure solution. Huit mois après l'irradiation, elle permettrait de conserver jusqu'à 50% de la sécrétion salivaire parotidienne. (82)

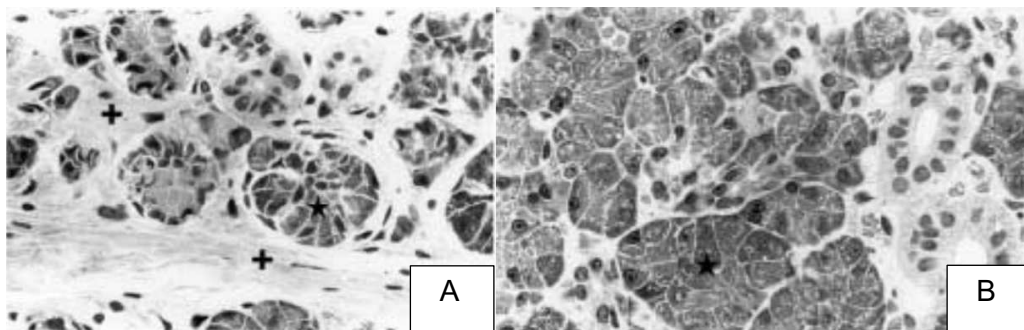


Figure 17. Dommages parotidiens de l'exposition aux rayonnements ionisants (82)

Ces illustrations mettent en évidence la morphologie d'une glande parotide d'un animal non pré-traité, 240 jours après irradiation, montrant de larges fibroses (A).

Chez l'animal pré-traité à la métacholine et à la phényléphrine, 240 jours après irradiation, l'illustration montre que la morphologie des acini est préservée (B). (82)

7.3 Thérapie génique

L'aquaporine-1, ou AQP1, est une protéine présente dans la membrane plasmique des cellules humaines qui permet le transfert transmembranaire de molécules d'eau. (83)

Le transfert du gène codant cette protéine dans le canal de Wharton du rat ou dans le canal de Sténon du cochon, ces animaux ayant été irradiés, a permis de retrouver 80% de la capacité salivaire pré-irradiation. Au cours de l'étude, aucun effet secondaire grave, aucune mort ou aucune dose limite toxique n'ont été relevés. (86–88)

7.4 Transplantation de cellules souches

La médecine régénérative offre l'opportunité de régénérer ou de remplacer le tissu épithélial des glandes salivaires et ainsi restaurer leur fonction sécrétoire. La transplantation précoce de cellules souches adultes a mis en évidence une amélioration des résultats dans la prise en charge clinique de la xérostomie radio-induite chez l'Homme.

Les cellules souches mésenchymateuses issues du tissu adipeux sont les plus prometteuses, même si celles de la muqueuse labiale, de la moelle osseuse ou de la pulpe dentaire ont montré une valeur thérapeutique intéressante chez la souris. (86,87)

7.5 Glandes salivaires artificielles

La création d'une glande salivaire fonctionnelle composée de cellules glandulaires provenant du patient constituerait une solution face au déficit de sécrétion salivaire.

Les cellules glandulaires sont prélevées chez la souris lors d'une intervention chirurgicale, puis sont mises en culture et enfin placées sur un support de polymères biodégradables qui sont des feuilles non tissées de polymères d'acide poly-glycolique. L'implant est ensuite placé en sous-cutané chez l'animal. Les cellules ainsi implantées ont gardé leurs caractéristiques phénotypiques et fonctionnelles jusqu'à huit semaines après l'implantation.

L'analyse de ces cellules a permis de mettre en évidence la présence d'alpha-amylase, d'aquaporine-5 et d'autres protéines comme les cytokératines AE1 et AE3. (88,89)



Figure 18. Mise en évidence de l'alpha-amylase (A), de l'aquaporine-5 (B) et des cytokératines AE1/AE3 (C) (88)

La création de canaux excréteurs artificiels permettant d'acheminer la salive en bouche constitue une nouvelle difficulté avant de pouvoir considérer l'usage de glandes salivaires artificielles comme réalisable. (90)

7.6 Stimulation électrique

La stimulation électrique du dos de la langue permet, via le système nerveux central, d'envoyer un stimulus aux glandes salivaires et ainsi augmenter la production de salive et diminuer les symptômes liés à la xérostomie. Cette stimulation procure un effet seulement si le patient possède une fonction salivaire résiduelle. (91)

Outre la stimulation du dos de la langue, la stimulation électrique du nerf lingual permet aussi une augmentation de la sécrétion salivaire et peut se faire par différents moyens.

Le système Salitron® constitue l'un de ces moyens et consiste en la mise en place d'une électrode sur un implant dentaire, tous deux localisés au niveau de la troisième molaire mandibulaire. Une gouttière thermoplastique à l'intérieur de laquelle est placée l'appareil de stimulation est réalisée. La stimulation du nerf lingual entraîne la formation d'un stimulus dirigé vers les glandes salivaires et donc leur activité. Ce système peut être utilisé chez tout patient souffrant de xérostomie. Si le patient a été traité par radiothérapie pour un cancer des VADS, il est recommandé de mettre l'électrode du côté controlatéral à la zone irradiée.

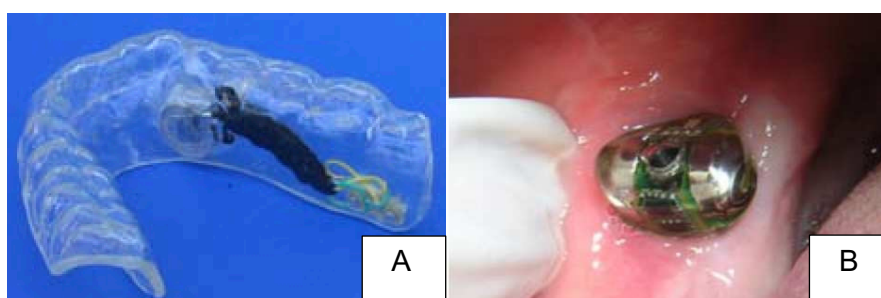


Figure 19. Plaque thermoformée (A), vue clinique de l'électrode (B)

Ce dispositif délivre des stimuli de manière continue ou de manière intermittente sans interférer avec les fonctions orales. L'intensité et la fréquence des stimulations est auto-régulée car l'appareil est capable d'analyser le taux d'humidité de la cavité orale. (92)

8 Conclusion

En tant que chirurgiens-dentistes, nous sommes confrontés à la prise en charge de patients souffrants de xérostomie et des manifestations intra-orales qui en découlent.

La prévention est possible. Inviter le patient à changer ses habitudes de vie, prescrire des médicaments cytoprotecteurs, adapter les modalités d'irradiation ou encore transférer une glande sous-mandibulaire avant le traitement sont autant de méthodes qui permettront de préserver partiellement le flux salivaire et donc de minimiser les conséquences de la xérostomie sur la santé orale du patient.

Le traitement quotidien repose sur la mise en place d'une hygiène bucco-dentaire stricte ainsi que le port de gouttières de fluoration. À cela s'ajoute la prescription de sialogogues et de salive artificielle afin de rétablir un débit salivaire normal. Au-delà de sa santé orale, ces moyens améliorent aussi la qualité de vie du patient.

La prise en charge de la xérostomie reste perfectible. Les recherches actuelles sont nombreuses : usage d'agonistes de récepteur, thérapie génique, transplantation de glande salivaire ou encore stimulation électrique constituent autant de piste qui permettront une meilleure prise en considération de nos patients.

9 Références bibliographiques

1. Lefebvre JL, Chevalier D. Épidémiologie des cancers des voies aérodigestives supérieures. EMC - Oto-Rhino-Laryngol. juin 2012;7(2):1-11.
2. 2015_epidemiologie_extrait_rapport_cancers_inca
3. Kumar M, Nanavati R, Modi TG, Dobariya C. Oral cancer: Etiology and risk factors: A review. J Cancer Res Ther. juin 2016;12(2):458-63.
4. Rettig EM, D'Souza G. Epidemiology of Head and Neck Cancer. Surg Oncol Clin N Am. juill 2015;24(3):379-96.
5. Aupérin A. Epidemiology of head and neck cancers: an update. Curr Opin Oncol. mai 2020;32(3):178-86.
6. Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, Austin DF, Greenberg RS, Preston-Martin S, et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. Cancer Res. 1 juin 1988;48(11):3282-7.
7. Masson E. Facteurs de risque de cancer des voies aérodigestives supérieures EM-Consulte
8. Solé G. Mode d'emploi des Réunions de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) - Objectifs et principe de fonctionnement. médecine/sciences. 1 nov 2018;34:23-5.
9. Dorr MC, Hoesseini A, Sewnaik A, Hardillo JA, Baatenburg de Jong RJ, Offerman MPJ. Impact of a prognostic model for overall survival on the decision-making process in a head and neck cancer multidisciplinary consultation meeting. Head Neck. nov 2022;44(11):2481-90.
10. Batstone M. Reconstruction of major defects of the jaws. Aust Dent J. 2018;63(S1):S108-13.
11. Wong T, Wiesenfeld D. Oral Cancer. Aust Dent J. 2018;63(S1):S91-9.
12. Hartner L. Chemotherapy for Oral Cancer. Dent Clin North Am. janv 2018;62(1):87-97.
13. Maire F, Borowski B, Collangettes D, Farsi F, Guichard M, Gourmet R, et al. Standards, Options et Recommandations pour une bonne pratique odontologique en cancérologie. Bull Cancer (Paris) 3 sept 1999
14. Mallick I, Waldron JN. Radiation therapy for head and neck cancers. Semin Oncol Nurs. août 2009;25(3):193-202.
15. Masson E. Radiothérapie externe dans les cancers de la tête et du cou. EM-Consulte.
16. O'Dell K, Sinha U. Osteoradionecrosis. Oral Maxillofac Surg Clin N Am. août 2011;23(3):455-64.
17. Rice N, Polyzois I, Ekanayake K, Omer O, Stassen LFA. The management of osteoradionecrosis of the jaws--a review. Surg J R Coll Surg Edinb Irel. avr 2015;13(2):101-9.
18. Kessler AT, Bhatt AA. Review of the Major and Minor Salivary Glands, Part 1: Anatomy, Infectious, and Inflammatory Processes. J Clin Imaging Sci. 15 nov 2018;8:47.
19. Silvers AR, Som PM. SALIVARY GLANDS. Radiol Clin North Am. sept 1998;36(5):941-66.
20. Kochhar A, Larian B, Azizzadeh B. Facial Nerve and Parotid Gland Anatomy. Otolaryngol Clin North Am. 1 avr 2016;49(2):273-84.
21. Dreizen S, Brown LR, Handler S, Levy BM. Radiation-induced xerostomia in cancer patients. Effect on salivary and serum electrolytes. Cancer. juill 1976;38(1):273-8.
22. Vissink A, Down JD, Konings AWT. Contrasting Dose-rate Effects of γ -irradiation on Rat Salivary Gland Function. Int J Radiat Biol. janv 1992;61(2):275-82.
23. Stramandinoli-Zanicotti RT, Sassi LM, Schussel JL, Torres MF, Funchal M, Smaniotto GH, et al. Effect of fractionated radiotherapy on the parotid gland: an experimental study in Brazilian minipigs. Int Arch Otorhinolaryngol. juin 2013;17:163-7.
24. Turner MD. Hyposalivation and Xerostomia. Dent Clin North Am. avr 2016;60(2):435-43.
25. Boisramé-Gastrin S, Remaud M, Pers JO. Conduite à tenir devant une sécheresse buccale. Elsevier Masson août 2016
26. Hartner L. Chemotherapy for Oral Cancer. Dent Clin North Am. janv 2018;62(1):87-97.
27. Azevedo LR, De Lima AAS, Machado MÂN, Grégio AMT, de Almeida PDV. Saliva

Composition and Functions: A Comprehensive Review. *J Contemp Dent Pract.* mars 2008;9(3):72-80.

29. Tanasiewicz M, Hildebrandt T, Obersztyn I. Xerostomia of Various Etiologies: A Review of the Literature. *Adv Clin Exp Med.* 2016;25(1):199-206.

30. Schein OD, Hochberg MC, Muñoz B, Tielsch JM, Bandeen-Roche K, Provost T, et al. Dry eye and dry mouth in the elderly: a population-based assessment. *Arch Intern Med.* 28 juin 1999;159(12):1359-63.

31. Avşar A, Elli M, Darka Ö, Pinarli G. Long-term effects of chemotherapy on caries formation, dental development, and salivary factors in childhood cancer survivors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* déc 2007;104(6):781-9.

32. Singh ML, Papas A. Oral Implications of Polypharmacy in the Elderly. *Dent Clin North Am.* oct 2014;58(4):783-96.

33. Guggenheimer J, Moore PA. Xerostomia: etiology, recognition and treatment. *J Am Dent Assoc.* 1939. janv 2003;134(1):61-9; quiz 118-9.

34. Akpan A, Morgan R. Oral candidiasis. *Postgrad Med J.* août 2002;78(922):455-9.

35. Hara AT, Zero DT. The Potential of Saliva in Protecting against Dental Erosion. In: Lussi A, Ganss C, éditeurs. *Monographs in Oral Science.* S. Karger AG; 2014

36. Shellis RP, Addy M. The Interactions between Attrition, Abrasion and Erosion in Tooth Wear. In: Lussi A, Ganss C, éditeurs. *Monographs in Oral Science.* S. Karger AG; 2014. p. 32-45.

37. Frydrych AM. Dry mouth: Xerostomia and salivary gland hypofunction. 2016;5.

38. Zampeli E, Kalogirou EM, Piperi E, Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Tongue Atrophy in Sjögren Syndrome Patients with Mucosa-associated Lymphoid Tissue Lymphoma: Autoimmune Epithelitis beyond the Epithelial Cells of Salivary Glands? *J Rheumatol.* 1 nov 2018;45(11):1565-71.

39. Lalla RV, Saunders DP, Peterson DE. Chemotherapy or radiation-induced oral mucositis. *Dent Clin North Am.* avr 2014;58(2):341-9.

40. Gurvits GE, Tan A. Burning mouth syndrome. *World J Gastroenterol WJG.* 7 févr 2013;19(5):665-72.

41. Laine ML. [The relation between halitosis and saliva]. *Ned Tijdschr Tandheelkd.* oct 2020;127(10):557-60.

42. Liem IH, Valdés Olmos RA, Balm AJM, Keus RB, van Tinteren H, Takes RP, et al. Evidence for early and persistent impairment of salivary gland excretion after irradiation of head and neck tumours. *Eur J Nucl Med.* nov 1996;23(11):1485-90.

43. Ito K, Inoue M, Nishii H, Matsumoto T. Prevalence of xerostomia with or without overactive bladder symptoms. *Low Urin Tract Symptoms.* avr 2021;13(2):224-9.

44. Millsop JW, Wang EA, Fazel N. Etiology, evaluation, and management of xerostomia. *Clin Dermatol.* sept 2017;35(5):468-76.

45. Thomson WM, van der Putten GJ, de Baat C, Ikebe K, Matsuda K ichi, Enoki K, et al. Shortening the Xerostomia Inventory. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* sept 2011;112(3):322-7.

46. Starz F, Giacomelli B, Hamza B, Valdec S. 256 MATÉRIAUX ET MÉDICAMENTS. 2021;131:3.

47. Afzelius P, Nielsen MY, Ewertsen C, Bloch KP. Imaging of the major salivary glands. *Clin Physiol Funct Imaging.* janv 2016;36(1):1-10.

48. Silvers AR, Som PM. SALIVARY GLANDS. *Radiol Clin North Am.* sept 1998;36(5):941-66.

49. Berquin K, Mahy P, Weynand B, Reychler H. Accessory or sublingual salivary gland biopsy to assess systemic disease: a comparative retrospective study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* mars 2006;263(3):233-6.

50. Valdez IH, Fox PC. Diagnosis and Management of Salivary Dysfunction. *Crit Rev Oral Biol Med.* avr 1993;4(3):271-7.

51. Villa A, Connell CL, Abati S. Diagnosis and management of xerostomia and hyposalivation. *Ther Clin Risk Manag.* 22 déc 2014;11:45-51.

52. Boehme S, Wilson DB. Amifostine-Induced Fever: Case Report and Review of the Literature. *Pharmacotherapy.* janv 2004;24(1):155-8.

53. Rades D, Fehlauer F, Bajrovic A, Mahlmann B, Richter E, Alberti W. Serious adverse effects of amifostine during radiotherapy in head and neck cancer patients. *Radiother Oncol J Eur*

- Soc Ther Radiol Oncol. mars 2004;70(3):261-4.
54. Brizel DM, Wasserman TH, Henke M, Strnad V, Rudat V, Monnier A, et al. Phase III randomized trial of amifostine as a radioprotector in head and neck cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 oct 2000;18(19):3339-45.
 55. Spencer CM, Goa KL. Amifostine: A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Potential as a Radioprotector and Cytotoxic Chemoprotector. *Drugs.* déc 1995;50(6):1001-31.
 56. Lin A, Kim HM, Terrell JE, Dawson LA, Ship JA, Eisbruch A. Quality of life after parotid-sparing IMRT for head-and-neck cancer: A prospective longitudinal study. *Int J Radiat Oncol.* sept 2003;57(1):61-70.
 57. Eisbruch A. Reducing Xerostomia by IMRT: What May, and May Not, Be Achieved. *J Clin Oncol.* 1 nov 2007;25(31):4863-4.
 58. Kam MKM, Leung SF, Zee B, Chau RMC, Suen JJS, Mo F, et al. Prospective Randomized Study of Intensity-Modulated Radiotherapy on Salivary Gland Function in Early-Stage Nasopharyngeal Carcinoma Patients. *J Clin Oncol.* 1 nov 2007;25(31):4873-9.
 59. Kouloulis V, Thalassinou S, Platoni K, Zygogianni A, Kouvaris J, Antypas C, et al. The Treatment Outcome and Radiation-Induced Toxicity for Patients with Head and Neck Carcinoma in the IMRT Era: A Systematic Review with Dosimetric and Clinical Parameters. *BioMed Res Int.* 2013;2013:1-12.
 60. Seikaly H, Jha N, McGaw T, Coulter L, Liu R, Oldring D. Submandibular gland transfer: a new method of preventing radiation-induced xerostomia. *The Laryngoscope.* févr 2001;111(2):347-52.
 61. Seikaly H, Jha N, Harris JR, Barnaby P, Liu R, Williams D, et al. Long-term outcomes of submandibular gland transfer for prevention of postradiation xerostomia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* août 2004;130(8):956-61.
 62. Murray S, Chung J, Zhang H, Baker S, Jha N, Scrimger R, et al. Functional outcomes of the modified submandibular gland transfer procedure. *The Laryngoscope.* avr 2020;130(4):925-9.
 63. Meyerowitz C, Watson GE. The efficacy of an intraoral fluoride-releasing system in irradiated head and neck cancer patients: a preliminary study. *J Am Dent Assoc.* sept 1998;129(9):1252-9.
 64. Soutome S, Yanamoto S, Murata M, Kawashita Y, Yoshimatsu M, Funahara M, et al. Evaluation of the efficacy of low concentration fluoride gel using custom trays to prevent radiation-related dental caries in patients with head and neck cancer: protocol for a randomised controlled phase III trial (FluCar study). *BMJ Open.* 29 sept 2020;10(9):e038606.
 65. Bhide SA, Miah AB, Harrington KJ, Newbold KL, Nutting CM. Radiation-induced xerostomia: pathophysiology, prevention and treatment. *Clin Oncol R Coll Radiol G B.* déc 2009;21(10):737-44.
 66. Berk L. Systemic pilocarpine for treatment of xerostomia. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* oct 2008;4(10):1333-40.
 67. LeVeque FG, Montgomery M, Potter D, Zimmer MB, Rieke JW, Steiger BW, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-titration study of oral pilocarpine for treatment of radiation-induced xerostomia in head and neck cancer patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* juin 1993;11(6):1124-31.
 68. Wiseman LR, Faulds D. Oral pilocarpine: a review of its pharmacological properties and clinical potential in xerostomia. *Drugs.* janv 1995;49(1):143-55.
 69. Davies AN, Thompson J. Parasympathomimetic drugs for the treatment of salivary gland dysfunction due to radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 5 oct 2015;2015(10):CD003782.
 70. Nusair S, Rubinow A. The use of oral pilocarpine in xerostomia and Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* juin 1999;28(6):360-7.
 71. Silvestre FJ, Minguez MP, Suñe-Negre JM. Clinical evaluation of a new artificial saliva in spray form for patients with dry mouth. *Med Oral Patol Oral Cirurgia Bucal.* 1 janv 2009;14(1):E8-11.
 72. Furness S, Worthington HV, Bryan G, Birchenough S, McMillan R. Interventions for the management of dry mouth: topical therapies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Dec 7;(12):CD008934.
 73. Assery MKA. Efficacy of Artificial Salivary Substitutes in Treatment of Xerostomia: A

Systematic Review. *J Pharm Bioallied Sci.* févr 2019;11(Suppl 1):S1-12.

74. Masson E. Usage des sialomodulateurs EM-Consulte.

75. Ravi P, Vaishnavi D, Gnanam A, Krishnakumar Raja VB. The role of hyperbaric oxygen therapy in the prevention and management of radiation-induced complications of the head and neck - a systematic review of literature. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* déc 2017;118(6):359-62.

76. Sherlock S, Way M, Tabah A. Hyperbaric oxygen treatment for the management of radiation-induced xerostomia. *J Med Imaging Radiat Oncol.* déc 2018;62(6):841-6.

77. Nf F, C X, Aj S, Tl L, Sa N, A S, et al. Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of radiation-induced xerostomia: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* juill 2015

78. de Moraes Ramos FM, Pontual ML dos A, Almeida SM de, Bóscolo FN, Tabchoury CPM, Novaes PD. Evaluation of radioprotective effect of vitamin E in salivary dysfunction in irradiated rats. *Arch Oral Biol.* févr 2006;51(2):96-101.

79. Chung MK, Kim DH, Ahn YC, Choi JY, Kim EH, Son YI. Randomized Trial of Vitamin C/E Complex for Prevention of Radiation-Induced Xerostomia in Patients with Head and Neck Cancer. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg.* sept 2016;155(3):423-30.

80. Konings AWT, Coppes RP, Vissink A. On the mechanism of salivary gland radiosensitivity. *Int J Radiat Oncol.* juill 2005;62(4):1187-94.

81. J. W. Zeilstra, A. Vissink, A. W. T L. Radiation induced cell loss in rat submandibular gland and its relation to gland function. *Int J Radiat Biol.* janv 2000;76(3):419-29.

82. Coppes RP, Zeilstra LJW, Kampinga HH, Konings AWT. Early to late sparing of radiation damage to the parotid gland by adrenergic and muscarinic receptor agonists. *Br J Cancer.* sept 2001;85(7):1055-63.

83. Verkman AS, Mitra AK. Structure and function of aquaporin water channels. *Am J Physiol-Ren Physiol.* janv 2000;278(1):F13-28.

84. Alevizos I, Zheng C, Cotrim AP, Liu S, McCullagh L, Billings ME, et al. Late responses to adenoviral-mediated transfer of the aquaporin-1 gene for radiation-induced salivary hypofunction. *Gene Ther.* mars 2017;24(3):176-86.

85. Baum BJ, Alevizos I, Zheng C, Cotrim AP, Liu S, McCullagh L, et al. Early responses to adenoviral-mediated transfer of the aquaporin-1 cDNA for radiation-induced salivary hypofunction. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 20 nov 2012;109(47):19403-7.

86. Chansaenroj A, Yodmuang S, Ferreira JN. Trends in Salivary Gland Tissue Engineering: From Stem Cells to Secretome and Organoid Bioprinting. *Tissue Eng Part B Rev.* 1 avr 2021;27(2):155-65.

87. Lombaert IMA, Brunsting JF, Wierenga PK, Faber H, Stokman MA, Kok T, et al. Rescue of Salivary Gland Function after Stem Cell Transplantation in Irradiated Glands. *PLoS ONE.* 30 avr 2008;3(4):e2063.

88. Joraku A, Sullivan CA, Yoo JJ, Atala A. Tissue Engineering of Functional Salivary Gland Tissue: The Laryngoscope. févr 2005;115(2):244-8.

89. Aframian DJ, Palmon A. Current Status of the Development of an Artificial Salivary Gland. *Tissue Eng Part B Rev.* juin 2008;14(2):187-98.

90. Baum BJ, Tran SD. Synergy between genetic and tissue engineering: creating an artificial salivary gland. *Periodontol 2000.* juin 2006;41(1):218-23.

91. Steller M, Chou L, Daniels TE. Electrical Stimulation of Salivary Flow in Patients with Sjögren's Syndrome. *J Dent Res.* oct 1988;67(10):1334-7.

92. Lafaurie G, Fedele S, López RMG, Wolff A, Strietzel F, Porter SR, et al. Biotechnological advances in neuro-electro-stimulation for the treatment of hyposalivation and xerostomia. *Med Oral Patol Oral Cirurgia Bucal.* 1 févr 2009;14(2):E76-80.

Prévention, prise en charge et perspectives thérapeutiques de la xérostomie post-radique chez les patients atteints d'un cancer des voies aéro-digestives supérieures / DANEL Romain.- p. (76) : ill (19) ; réf. (95).

Domaines : CHIRURGIE BUCCALE

Mots clés Libres : Xérostomie, cancer des voies aérodigestives supérieures, radiothérapie, prévention, prise en charge, perspectives thérapeutiques

Résumé de la thèse :

Les patients souffrant d'un cancer des voies aérodigestives supérieures constituent une part non négligeable de la population française. L'apparition de ces cancers résulte de l'exposition à de nombreux facteurs de risque tels que la consommation de tabac, d'alcool ou encore la survenue d'infections virales.

Leur prise en charge est hospitalière et requiert l'intervention de différents spécialistes, le traitement le plus adapté au patient est proposé suite à la réunion de concertation pluridisciplinaire. Le choix de la radiothérapie entraîne des dommages sur les glandes salivaires, diminuant ainsi leurs capacités sécrétoires de manière irréversible : les patients souffrent alors de xérostomie.

La salive étant absente, ses fonctions sont perturbées et les conséquences intra-orales sont multiples (caries post-radiques, candidoses, mucites, glossodynies...).

Prévention, traitement et recherche de nouvelles solutions thérapeutiques sont donc essentielles afin de maintenir la bonne santé orale de nos patients.

JURY :

Président : Monsieur le Professeur Kevimy AGOSSA

Assesseurs : Madame le Docteur Anaïs DERACHE,
Monsieur le Docteur Laurent NAWROCKI,
Monsieur le Docteur Thibault BÉCAVIN