

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
par
Célia DAVY

Présentée et soutenue publiquement le 12 octobre 2016

HYPOSIALIE ET XEROSTOMIE :
le point sur les étiologies, les conséquences bucco-dentaires et la
prise en charge. Rôle du pharmacien d'officine.

Président du jury : Mme Sylvie PLESSARD, Professeur de Chimie Thérapeutique.

Membres du jury : Mme Christine BOBIN-DUBIGEON, Maître de Conférence
de Pharmacologie.

Mme Bénédicte RENAUD-CHOLLET, Docteur en pharmacie.

Remerciements

Aux membres de mon jury de thèse:

A Madame Sylvie PLESSARD, Professeur de Chimie Thérapeutique, qui m'a fait l'honneur d'accepter de présider ce jury de thèse. Je vous en remercie chaleureusement.

A Madame Christine BOBIN-DUBIGEON, Maître de Conférences de Pharmacologie et praticien biologiste spécialiste au Centre Anticancéreux, qui a accepté de diriger cette thèse. Merci de m'avoir accompagnée tout au long de ce travail.

A Madame Bénédicte Renaud-Chollet, Docteur en Pharmacie, qui a accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci pour toutes les connaissances que vous avez su me transmettre lors de mon stage au sein de votre officine, et pour m'avoir accordé votre confiance, notamment lors de vos remplacements.

A mon entourage :

Merci à mes parents, pour votre soutien indéfectible. Vous m'avez offert les meilleures conditions de travail lors de nos mois de cohabitation et je vous en remercie. Vous êtes un exemple pour nous trois, vos enfants.

Merci à ma sœur et mon frère. A toi Joanne, bientôt médecin, pour toutes les discussions enrichissantes que nous avons partagées. Je n'oublierai pas ces deux années de collocation face au Château ! A toi Lucas, mon jumeau, pour tous les conseils avisés que tu m'as apportés.

Merci à Alice et Pierre, les « rapportés », pour tous ces moments de détente partagés.

Merci à mes grands-parents, pour toutes vos attentions notamment lors de mes séjours à Saint Jean de Monts. J'espère que je vous rends fiers.

A Fanny, Leslie et Arnaud, mes compagnons de voyage. Merci pour tous ces supers moments partagés et ses fous rires. Que ferais-je sans vous ?!

A Bérénice, ma copine de toujours. A chaque fois que l'on se voit, c'est comme si nous ne nous étions jamais séparées. Merci d'être toujours là.

A Esther, Antsa, Karine, Charlotte, Camille, Servane, Mathilde, Marion, Jessica, Clara,... mes copines de fac. Merci pour tous ces bons moments.

A mes collègues : Fabienne, Mickaël, Coraly, « les filles des Thébaudières » (Amandine, Géraldine, Nathalie, Emilie et Mathilde), Jérémy, Katuscia, Fanny... Merci pour votre soutien et ces heures de travail passées dans la bonne humeur.

Et à toi Alban, merci d'être là tout simplement.

Liste des abréviations

AECG : American European Consensus Group

ACR : American College of Rheumatology

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AMPc : Adénosine monophosphate cyclique

ARS : Agence Régionale de Santé

BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive

BZD : Benzodiazépines

CEPP : Commission d'Évaluation des Produits et Prestation

CEC : Carboxyéthylcellulose

CMC: Carboxméthylcellulose

CNEDiMTS : Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et de Technologies de Santé

CSV : Composés Sulfurés Volatils

DAG : Diacylglycérol

DP : Dossier Pharmaceutique

EBV : Virus d'Epstein-Barr

EGF : Epithelial Growth Factor ou Facteur de croissance épithéliale

EVA : Echelle visuelle analogique

HAS : Haute Autorité de Santé

HEC : Hydroxyéthylcellulose

HTVL-1 : Human T-cell lymphotropic virus type 1

IEC : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Ig : Immunoglobuline

IMAO : Inhibiteurs de la monoamine oxydase

IP₃: Inositol triphosphate

IRSNA : Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

ISRS : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

LB : Lymphocytes B

LPO : Lactoperoxydase

LTCD4⁺ : Lymphocytes T CD4

MICI : Maladies Inflammatoire Chroniques Intestinales

MPO : Myéloperoxydase

NC : Nerf crânien

NGF : Nerve Growth Factor ou facteur de croissance du tissu nerveux

NK : Natural Killer

NO : Oxyde d'azote

NOS : Oxyde nitrique synthétase

OAG : Oral Assessment Guide

ORL : Otorhinolaryngologiste

PEA : Pellicule exogène acquise

PLC : Phospholipase C

PEO : Polyéthylène oxyde

PRP : Protéines riches en proline

RCMI : Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

SICCA : Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance

SII : Syndrome de l'Intestin Irritable

SS : Syndrome de Sjögren

SSp : Syndrome de Sjögren primitif

SGS : Syndrome de Gougerot-Sjögren

TCA : Troubles du Comportement Alimentaire

TGO : Triesters de glycérol oxydés

THC : Tétrahydrocannabinol

UFC : Unité Formant une Colonie

UFSBD : Union Française pour la Santé Bucco-Dentaire

VHB : Virus de l'hépatite B

VHC : Virus de l'hépatite C

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

VIP : Vasoactive Intestinal Peptide

Table des matières

Remerciements	1
Liste des abréviations	2
Table des matières	4
Liste des figures	8
Liste des tableaux	9
Introduction	10
1^{ère} partie : La sécrétion salivaire	11
1 Les glandes salivaires	12
1.1 Anatomie des glandes salivaires	12
1.1.1 Les glandes salivaires principales.....	12
1.1.2 Les glandes salivaires accessoires.....	13
1.1.3 Vascularisation des glandes salivaires.....	14
1.1.4 Innervation des glandes salivaires.....	14
1.2 Histologie des glandes salivaires	16
1.2.1 Unités sécrétrices.....	17
1.2.2 Unités excrétrices canalaire.....	19
1.2.2.1 Les canaux intercalaires.....	19
1.2.2.2 Les canaux intralobulaires ou canaux striés.....	19
1.2.2.3 Les canaux interlobulaires.....	20
1.2.2.4 Le canal principal.....	20
2 La salive	20
2.1 Composition de la salive	21
2.1.1 Composés inorganiques.....	21
2.1.2 Composés organiques.....	22
2.1.2.1 Les protéines extrinsèques.....	22
2.1.2.2 Les protéines intrinsèques.....	23
2.2 Rôles de la salive	26
2.2.1 Gustation et digestion.....	27
2.2.2 Protection.....	27
2.2.3 Propriétés antimicrobiennes.....	28
2.2.4 Maintien de l'intégrité du tissu dentaire.....	28

2.2.5	Réparation tissulaire.....	29
2.2.6	Rôle dans l'homéostasie hydrique (ou maintien de la balance hydrique).....	29
2.2.7	Fonction d'élimination	29
3	Mécanismes physiologiques de la sécrétion salivaire.....	31
3.1	Volume et débit salivaires	31
3.2	Formation de la salive	31
3.2.1	Synthèse de la salive primaire	32
3.2.2	Modifications aboutissant à la salive définitive	33
3.3	Régulation de la sécrétion salivaire.....	34
3.3.1	Mécanisme de régulation de la sécrétion salivaire par le système nerveux autonome.....	35
3.3.2	Régulation hormonale de la sécrétion salivaire	37
2^{ème}	partie : Hyposalie et xérostomie	38
1	Définitions	39
2	Données épidémiologiques.....	39
3	Etiologies.....	41
3.1	Viellissement/sénescence	41
3.2	Origine iatrogène	41
3.2.1	Médicaments.....	41
3.2.1.1	Les effets anticholinergiques des médicaments	42
3.2.1.2	Principales classes thérapeutiques potentiellement responsables d'une sécheresse buccale.....	43
3.2.1.2.1	Les psychotropes.....	43
3.2.1.2.2	Les diurétiques	44
3.2.1.2.3	La chimiothérapie.....	44
3.2.1.2.4	Les médicaments utilisés dans l'asthme ou dans la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).....	44
3.2.1.2.5	Les antiparkinsonniens.....	45
3.2.1.2.6	Les antirétroviraux	45
3.2.2	Radiothérapie cervico-faciale	50
3.3	Syndrome de Gougerot-Sjögren ou syndrome de Sjögren	53
3.3.1	Clinique.....	54
3.3.2	Physiopathologie.....	54
3.3.3	Diagnostic	55
3.3.4	Traitement.....	59

3.4	Autres étiologies.....	60
3.4.1	Sarcoïdose et amylose.....	60
3.4.2	Diabète	60
3.4.3	Infections virales.....	61
3.4.4	Lithiase salivaire	62
3.4.5	Tumeur des glandes salivaires.....	62
3.4.6	Troubles des conduites alimentaires.....	62
3.4.7	L'oxygénothérapie	62
3.4.8	Maladie du greffon contre l'hôte	63
3.4.9	Hémodialyse	63
3.4.10	Toxicomanie	63
4	Conséquences de l'hyposialie et de la xérostomie	64
4.1	Conséquences locales de la sécheresse buccale.....	64
4.1.1	Altération des muqueuses buccales.....	64
4.1.2	Perturbations du microbiote oral.....	64
4.1.3	Atteintes dentaires : carie, parodontopathie et érosion	65
4.1.4	Halitose.....	68
4.1.5	Difficulté du port de prothèse dentaire amovible.....	68
4.2	Conséquences générales de la sécheresse buccale	69
4.2.1	Conséquences fonctionnelles.....	69
4.2.2	Conséquences sociales et psychologiques	70
4.2.3	Conséquences pharmacologiques.....	70
5	Diagnostic de l'hyposialie et de la xérostomie.....	71
5.1	L'interrogatoire	71
5.2	La clinique : la clé de l'orientation diagnostique.....	72
5.3	La sialométrie : objectivation de l'hyposialie	74
5.4	Les techniques d'imagerie : exploration de la fonction salivaire	75
5.4.1	La sialographie.....	75
5.4.2	La scintigraphie.....	75
5.5	La biopsie des glandes salivaires : pour compléter ou préciser le diagnostic.....	76
3ème partie : Prise en charge de la xérostomie à l'officine		77
1	La xérostomie à l'officine	78
2	Traitement symptomatique de l'hyposialie	79
2.1	Prise en charge non médicamenteuse de la xérostomie : conseils pratiques	79

2.2	Les thérapeutiques compensatrices de la sécrétion salivaire.....	81
2.2.1	Sialogogues ou stimulants pharmacologiques	81
2.2.1.1	Le chlorhydrate de pilocarpine (Salagen®).....	81
2.2.1.2	Anetholtrithione (Sulfarlem S 25®)	84
2.2.1.3	Teinture mère de jaborandi (au 1/5 ^e)	85
2.2.2	Substituts salivaires : salives artificielles.....	85
2.2.3	Traitement homéopatique de la xérostomie	91
3	Prévention secondaire : prévention des complications bucco-dentaires liées à la xérostomie	93
3.1	Hygiène bucco-dentaire	93
3.1.1	Brossage des dents.....	93
3.1.1.1	La brosse à dent : manuelle ou électrique ?.....	93
3.1.1.2	Le dentifrice.....	94
3.1.1.3	Technique de brossage des dents	96
3.1.1.4	Contrôle de l'efficacité du brossage : utilisation d'un révélateur de plaque	97
3.1.2	Matériel d'hygiène buccale complémentaire	98
3.1.2.1	Le gratte langue.....	98
3.1.2.2	Les brossettes interdentaires et le fil dentaire.....	98
3.1.2.3	L'hydropulseur.....	100
3.1.2.4	Les bains de bouche	100
3.1.3	L'entretien des prothèses dentaires	103
3.1.4	Consultations chez le chirurgien dentiste	104
3.2	Gouttières fluoroprophylaxiques	105
3.3	Probiotiques et prévention des complications bucco-dentaires	106
3.3.1	Les probiotiques : définition.....	106
3.3.2	Intérêt des probiotiques dans la prévention des pathologies bucco-dentaires	107
3.3.3	Exemple de produits commercialisés en France à base de probiotiques spécifiques à la santé buccale.....	107
4	Le pharmacien d'officine : acteur majeur de santé publique	109
	Conclusion	114
	Bibliographie.....	115

Liste des figures

FIGURE 1 : POSITION ANATOMIQUE DES TROIS GLANDES SALIVAIRES PRINCIPALES.....	13
FIGURE 2 : SCHEMA REPRESENTANT L'INNERVATION DES GLANDES SALIVAIRES	15
FIGURE 3 : REPRESENTATION D'UN LOBE DE GLANDE SALIVAIRE	17
FIGURE 4 : REPRESENTATION D'UNE COUPE HISTOLOGIQUE D'UNE GLANDE SALIVAIRE	18
FIGURE 5 : SCHEMA RECAPITULATIF DES FONCTIONS DU FLUX SALIVAIRE	30
FIGURE 6 : VOIES DE SIGNALISATION INTRACELLULAIRE IMPLIQUEES DANS LA FORMATION DE LA SALIVE A L'INTERIEUR DE LA CELLULE ACINEUSE.....	33
FIGURE 7 : SCHEMA DE REGULATION DE LA SALIVATION DANS LES GLANDES SALIVAIRES.....	36
FIGURE 8 : HISTOLOGIE D'UNE GLANDE SALIVAIRE NORMALE (A) ET D'UNE GLANDE IRRADIEE (B).....	51
FIGURE 9 : COMPARAISON ENTRE UN TISSU PARODONTAL SAIN/GINGIVITE
ET TISSU PARODONTAL SAIN/PARODONTITE.....	67
FIGURE 10 : LES DIFFERENTS STADES D'EROSION DENTAIRE	68
FIGURE 11 : LANGUE DEPAPILLEE	72
FIGURE 12 : PERLECHE CANDIDOSIQUE	72
FIGURE 13 : ILLUSTRATION DE LA METHODE "BROS"	97
FIGURE 14 : METHODE D'UTILISATION DU FIL DENTAIRE.....	99
FIGURE 15 : AFFICHE ILLUSTRANT LA SECHERESSE BUCCALE.....	111
FIGURE 16 : RECTO-VERSO D'UN EXEMPLE DE DOCUMENT POUVANT ETRE MIS A DISPOSITION DES PATIENTS SUR LES COMPTOIRS DE L'OFFICINE.	112

Liste des tableaux

TABLEAU I : MEDICAMENTS SUSCEPTIBLES DE DIMINUER LA SECRETION SALIVAIRE.	47
TABLEAU II : CRITERES DIAGNOSTIQUES DE L’AECG POUR LE SYNDROME DE GOUGEROT-SJÖGREN	57
TABLEAU III : PRINCIPAUX TESTS REALISES POUR OBJECTIVER UN SYNDROME SEC OCULAIRE ET BUCCAL SELON LES CRITERES DE L’AECG	58
TABLEAU IV : CRITERES DIAGNOSTIQUES ET CRITERES D’EXCLUSION PROPOSES PAR L’ACR EN 2012 POUR LE SYNDROME DE GOUGEROT-SJÖGREN	59
TABLEAU V : GRILLE OAG PERMETTANT L’EVALUATION DE L’ETAT DE LA BOUCHE	73
TABLEAU VI : COMPOSITION DE DIFFERENTS SUBSTITUTS SALIVAIRES DISPONIBLES SUR LE MARCHE EN FRANCE.	87
TABLEAU VII : CLASSIFICATION DE QUELQUES BAINS DE BOUCHES DISPONIBLES EN PHARMACIE EN FRANCE.	101

Introduction

La bouche est une cavité naturelle complexe constamment hydratée et lubrifiée par la salive. La salive joue un rôle important dans la vie de tous les jours. Elle favorise l'élocution, la mastication, la déglutition, la digestion et préserve la santé bucco-dentaire. À tout âge, un équilibre s'établit entre la prolifération bactérienne, le flux salivaire et la réponse tissulaire : c'est l'écosystème buccal. Un dysfonctionnement de la sécrétion salivaire va déséquilibrer cet écosystème buccal avec des conséquences locales délétères, telles que les pathologies inflammatoires et infectieuses, et des répercussions générales aboutissant fréquemment à une altération de la qualité de vie des patients souffrant d'hyposialie.

Ce que l'on ignore souvent, c'est que la bouche sèche est une situation courante qui peut affecter une personne sur cinq et plus de la moitié des personnes âgées. De nombreuses étiologies ont été mises en évidence dont une origine iatrogène avec plus de 400 médicaments potentiellement capables d'entraîner une diminution de la sécrétion salivaire ou une xérostomie, ainsi que la radiothérapie de la tête et du cou, et les maladies inflammatoires auto-immunes telle que la maladie de Gougerot-Sjögren ou syndrome de Sjögren.

Les traitements de l'hyposialie sont principalement compensatoires et peu efficaces au vue des conséquences qu'elle engendre, ce qui souligne l'importance des mesures hygiéniques préventives. Le pharmacien a une place de choix dans la prise en charge des patients souffrant de xérostomie notamment par ses connaissances pharmacologiques, sa disponibilité, et son rôle de conseil.

Après un rappel anatomo-physiologique de la sécrétion salivaire, nous détaillerons les principales étiologies responsables d'une hyposialie en insistant particulièrement sur les causes médicamenteuses. Les répercussions de la xérostomie, notamment les conséquences buccodentaires, seront abordées par la suite afin de comprendre l'importance d'une bonne prise en charge, essentiellement préventive, des patients souffrant de sécheresse buccale. Enfin, à travers la réalisation d'une affiche et d'une plaquette informative à destination des patients, nous verrons le rôle du pharmacien d'officine dans la promotion de la santé bucco-dentaire.

1^{ère} partie

La sécrétion salivaire

1 Les glandes salivaires

1.1 Anatomie des glandes salivaires

Les glandes salivaires constituent des annexes de la cavité buccale. On différencie les glandes salivaires dites principales, qui forment des organes bien individualisés d'un point de vue anatomique (Figure 1), des glandes salivaires dites accessoires ou mineures qui sont disséminées sous toute l'étendue de la muqueuse buccale (lèvres, langue, palais, joues).

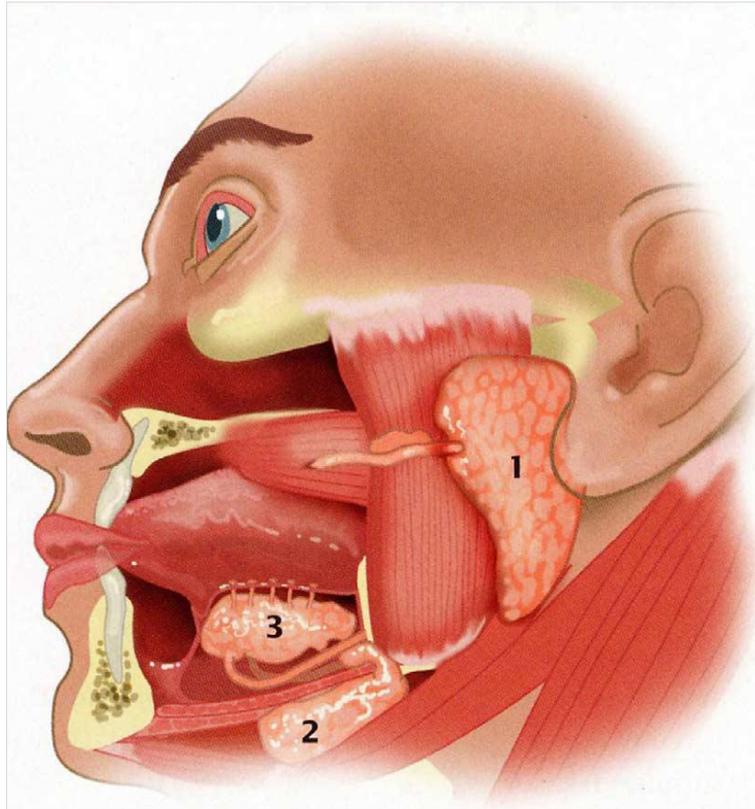
1.1.1 Les glandes salivaires principales

Les glandes salivaires principales, encore appelées glandes salivaires majeures ou extrinsèques car situées en dehors de la cavité buccale, sont au nombre de trois : la parotide, la glande submandibulaire (ou glande sous-maxillaire) et la glande sublinguale. Ce sont des glandes paires et symétriques qui possèdent de longs canaux excréteurs très ramifiés.

La parotide, du grec « *Para* - près de » et « *Otos* - oreille », est située de chaque côté du visage en dessous et en avant des oreilles, entre le muscle masséter et la peau. Cette glande bilobée constitue la glande salivaire la plus volumineuse pesant entre 25 et 30 grammes chez l'adulte (1). Elle sécrète une salive séreuse qui va se déverser par le canal parotidien, ou canal de Sténon, dans la cavité buccale au niveau de la face interne de la joue en face de la seconde molaire supérieure.

La glande submandibulaire est moins volumineuse que la glande parotide. Son poids est d'environ 7 grammes (1). Elle se localise en arrière de la branche horizontale de la mandibule. Elle déverse une salive plutôt séreuse *via* le conduit submandibulaire, ou canal de Wharton, qui traverse le plancher buccal et se termine en s'ouvrant à la base du frein de la langue.

La glande sublinguale, la plus petite des glandes principales, est située sous la muqueuse du plancher buccal, en avant de la glande submandibulaire. Elle est constituée d'une agglomération de petites glandes, chacune possédant un canal excréteur. Ces nombreux canaux se drainent directement dans la cavité buccale ou s'abouchent au conduit submandibulaire. La glande sublinguale sécrète une salive riche en mucine, filandreuse et visqueuse.



1 : glande parotide ; 2 : glande submandibulaire ; 3 : glande sublinguale

Figure 1 : position anatomique des trois glandes salivaires principales (2)
(extrait de Aps & Martens, 2005)

1.1.2 Les glandes salivaires accessoires

Les glandes salivaires accessoires sont réparties dans l'ensemble de la cavité orale sous la muqueuse buccale, à l'exception des gencives et de la région antérieure du palais.

On retrouve :

- Les glandes labiales situées sur la face internes des lèvres
- Les glandes linguales dispersées sur la face postérieure de la langue
- Les glandes jugales situées sur la face interne des joues
- Les glandes molaires, en regard des molaires
- Les glandes palatines et vélares
- Les glandes de la muqueuse sublinguale

Ces glandes salivaires vont assurer l'humidification continue de la bouche. Leur sécrétion est indépendante de l'arrivée d'aliments dans la bouche.

1.1.3 Vascularisation des glandes salivaires

Les différentes branches de l'artère carotide externe assurent la vascularisation des glandes salivaires. L'artère faciale dessert les glandes parotides. Les glandes submandibulaires sont irriguées par l'artère faciale et l'artère linguale. Enfin, les artères sublinguales (issues de l'artère linguale) et sous-mentales (issues de l'artère faciale) vascularisent les glandes sublinguales. **(3)**

A l'intérieur des glandes salivaires, ces artères se divisent autour des canaux intralobulaires (ou canaux striés) pour former un premier plexus capillaire. De là partent des artérioles qui vont conduire le sang jusqu'aux acini, où un second plexus vasculaire va permettre les échanges ioniques.

Les glandes ont une vascularisation extrêmement abondante, ce qui permet des échanges nombreux entre le secteur sanguin et salivaire. Le sang circule de l'extrémité des canaux excréteurs vers les acini donc à contre-courant du flux salivaire.

Le retour du sang s'effectue par les veines faciales, puis les veines jugulaires internes pour les glandes sublinguales et submandibulaires. Concernant les glandes parotides, le retour veineux est assuré par les veines jugulaires.

1.1.4 Innervation des glandes salivaires

En plus de l'innervation sensitive (Figure 2), les glandes salivaires reçoivent les fibres nerveuses à la fois du système parasympathique et du système sympathique. L'action de ces deux systèmes au niveau des organes qu'ils innervent, aboutie habituellement à des effets physiologiques opposés. Cependant, au niveau des glandes salivaires, l'action de ces deux systèmes est complémentaire, voire même synergique. **(4)**

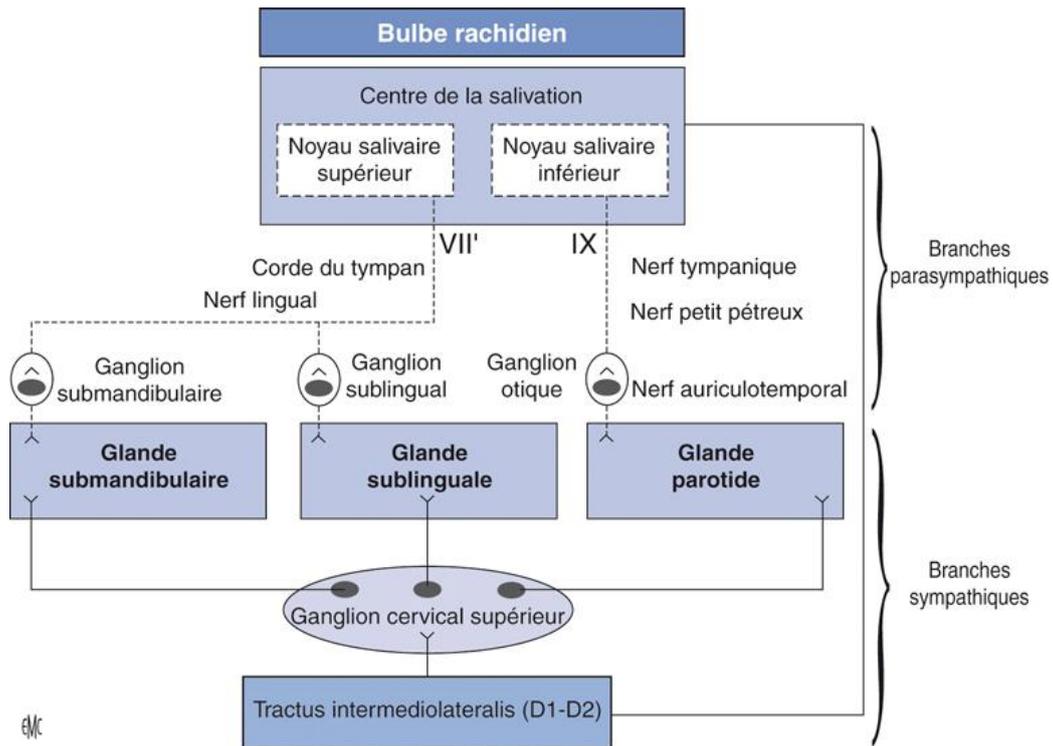


Figure 2 : Schéma représentant l'innervation des glandes salivaires (extrait de Devoize & Dallel, 2010)

- **Innervation sympathique**

Les fibres nerveuses sympathiques sécréto-motrices innervant les glandes salivaires émergent par les racines motrices spinales en T1-T2 (segments vertébraux thoraciques) et atteignent le ganglion cervical supérieur. Les fibres post-ganglionnaires vont ensuite suivre parallèlement les axes vasculaires (carotide externe, artère maxillaire, artère faciale et artère linguale) à l'intérieur des parois artérielles pour rejoindre les glandes salivaires.

- Innervation parasympathique

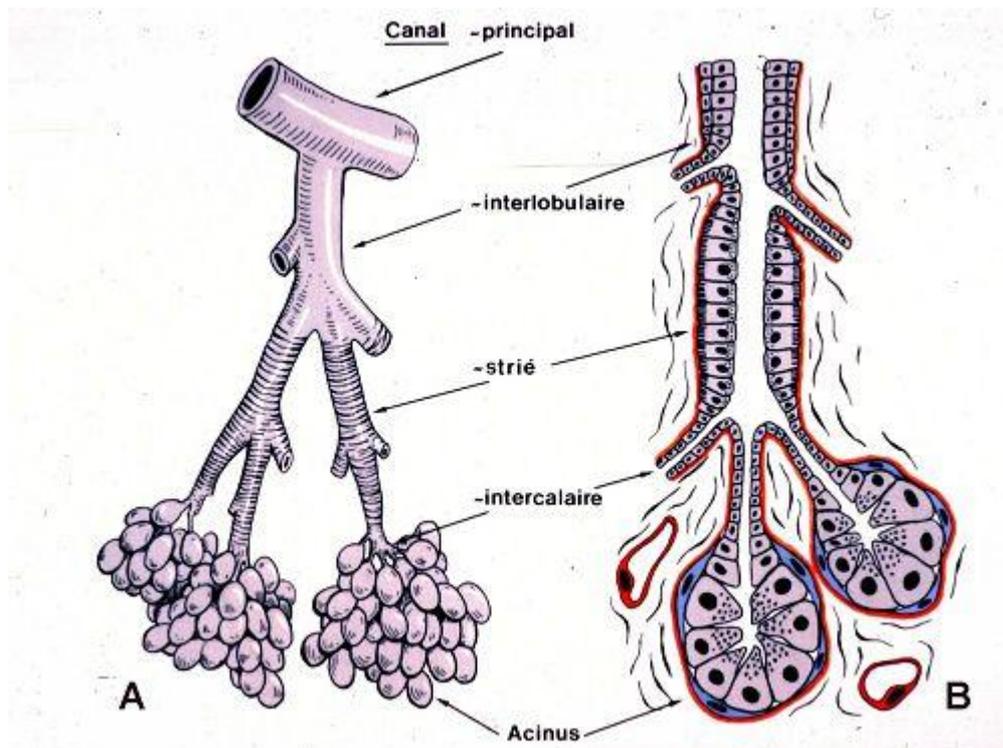
La sécrétion des glandes parotides et des glandes accessoires est contrôlée par le noyau salivaire inférieur situé dans le bulbe rachidien. Les fibres pré-ganglionnaires destinées à la parotide empruntent le trajet du nerf glossopharyngien (NC IX) puis du nerf tympanique et du nerf petit pétreux (branches du nerf glossopharyngien). Elles font ensuite synapse dans les ganglions optiques (qui se trouvent en dessous du foramen ovale de l'os sphénoïde) puis les neurofibres post-ganglionnaires vont rejoindre et activer les glandes parotides via le nerf auriculo-temporal.

A noter que la parotide est traversée par les ramifications du nerf facial (VII^{ème} paire des nerfs crâniens), un nerf moteur responsable de la mobilité de la face. De ce fait, toute atteinte au sein de la parotide (tumeur, section, opération chirurgicale) peut entraîner une paralysie faciale.

La sécrétion des glandes submandibulaires et sublinguales est contrôlée par le noyau salivaire supérieur. Les neurofibres parasympathiques pré-ganglionnaires empruntent le trajet de la racine sensitivo-sécrétoire du nerf facial (NC VII bis ou nerf intermédiaire), de la corde du tympan et du nerf lingual (qui correspond à la branche linguale du nerf mandibulaire). Ces fibres font synapse au niveau du ganglion submandibulaire et du ganglion sublingual, puis les fibres post-ganglionnaires vont innover les glandes salivaires correspondantes.

1.2 Histologie des glandes salivaires

Les glandes salivaires sont divisées en lobes et lobules et composées d'une partie sécrétoire formée par les acini et d'une partie excrétoire représentée par un système canalaire ramifié divisé en plusieurs segments (Figure 3).



A : éléments sécréteurs regroupés en grappe ; B : système canalaire ramifié

Figure 3 : Représentation d'un lobe de glande salivaire
(extrait de J-F. Deneff, U.C.L., 1996)

1.2.1 Unités sécrétrices

Par leur morphologie en microscopie et selon la nature du produit qu'ils sécrètent, les acini sont divisés en trois types cellulaires : acini muqueux, séreux ou mixtes (avec prédominance séreuse ou muqueuse). Ainsi, la glande parotide est une glande séreuse, la glande submandibulaire est à prédominance séreuse, alors que la glande sublinguale est à prédominance muqueuse. Les glandes accessoires sont en majorité des glandes muqueuses même si en région postérieure de la langue certaines glandes sont mixtes (Figure 4) (5).

GLANDE SALIVAIRE

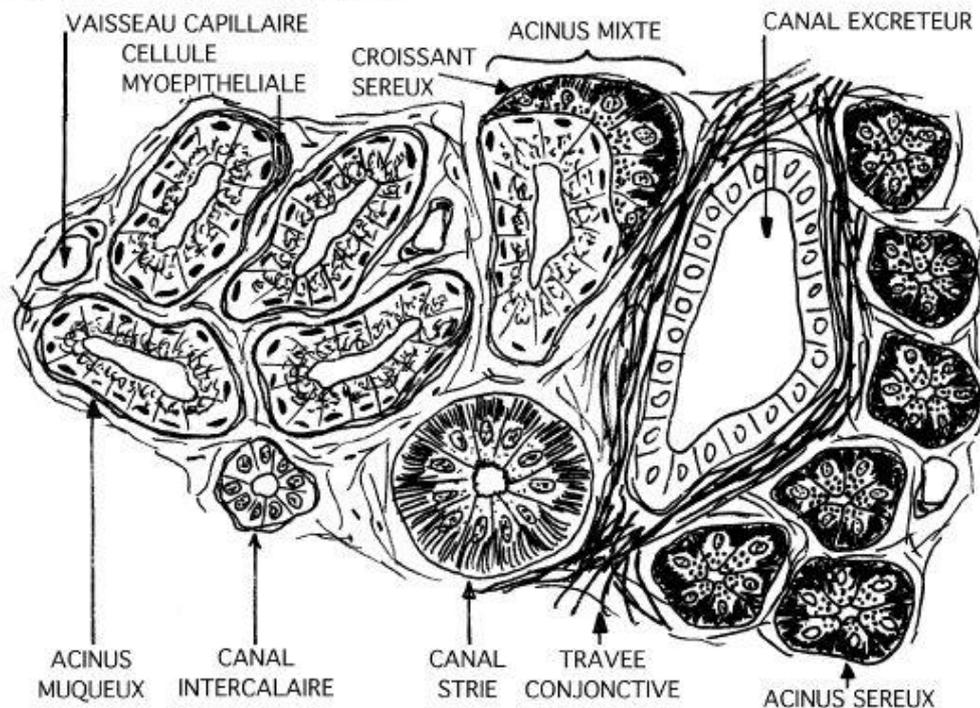


Figure 4 : Représentation d'une coupe histologique d'une glande salivaire (extrait de D. Balas, actualisé en 2010)

Les acini séreux sont de petite taille, de forme sphérique et leur lumière est très étroite. Ils sont composés d'une membrane basale, de cellules myoépithéliales (comparable à des fibres musculaires d'un point de vue histologique) et de cellules sécrétrices séreuses dont le noyau est arrondi et volumineux. Des grains de zymogène, contenant les précurseurs des enzymes salivaires, sont retrouvés au pôle apical de ces cellules sécrétrices (Figure 4).

Les acini muqueux sont de forme plus allongée et leur lumière est de plus grand diamètre que celle des acini séreux. Comme pour les acini précédents, ils sont composés d'une membrane basale et de cellules myoépithéliales mais également de cellules muqueuses de forme prismatique et dont le noyau est aplati au pôle basal contre la membrane plasmique (Figure 4).

Les acini mixtes possèdent à la fois des cellules muqueuses et des cellules séreuses, ces dernières étant disposées en demi-lune ou croissant autour des cellules muqueuses.

Les cellules acineuses vont avoir pour fonction principale l'élaboration de la salive principale, salive isotonique par rapport au sérum et riche en potassium.

1.2.2 Unités excrétrices canalaire

La partie excrétrice de la glande salivaire est composée de différents canaux reliés les uns aux autres et formant des arborisations se terminant par les acini (Figure 4).

Les éléments sécréteurs sont ainsi représentés par les canaux suivants :

- Les canaux intercalaires (chaque canal intercalaire drainant un acinus) ;
- Les canaux intralobulaires ou canaux striés (un canal strié étant formé par la convergence de plusieurs canaux intercalaires) ;
- Le canal interlobulaire, situé entre deux lobules adjacents drainant plusieurs canaux striés ;
- Le canal principal qui débouche dans la cavité buccale.

1.2.2.1 Les canaux intercalaires

Les canaux intercalaires (ou passages de Boll) sont des canaux de faible diamètre et dont la lumière est étroite. Leur paroi est constituée d'une couche de cellules épithéliales cubiques, reposant sur une membrane basale et sur des cellules myoépithéliales. Ces canaux vont acheminer le produit de sécrétion des acini vers les canaux striés et participer, dans une moindre mesure que les cellules acineuses, à l'élaboration de la salive. Dans certaines situations pathologiques, ces cellules sont capables de se différencier en cellules acineuses et cellules myoépithéliales (6).

1.2.2.2 Les canaux intralobulaires ou canaux striés

Les canaux striés (ou canaux de Pflüger), de plus grand calibre que les précédents, possèdent une lumière large et sont bordés par un épithélium prismatique (ou cylindrique) simple. Ces cellules reposent sur une membrane basale. Les cellules présentent une striation basale, visible au microscope optique, provenant des replis cytoplasmiques de la membrane basale. Ces replis permettent d'augmenter la surface d'échange entre les milieux intra- et extracellulaires. Entre ces invaginations, se trouvent de nombreuses mito-

chondries qui vont fournir l'énergie nécessaire aux transferts membranaires entre la partie basale de la cellule et le réseau vasculaire.

Ainsi, des électrolytes et des protéines présents dans la salive initiale élaborée par les acini, sont réabsorbés et passent de la lumière des canaux vers les capillaires et inversement, des précurseurs passent du compartiment vasculaire vers les cellules canalaire.

1.2.2.3 Les canaux interlobulaires

Ces canaux font le lien entre les canaux striés et le canal principal. Ils sont constitués d'un épithélium pseudo-stratifié qui va évoluer en un épithélium stratifié aux abords du canal principal. Ces canaux sont encore impliqués dans la maturation de la salive par réabsorption ionique.

1.2.2.4 Le canal principal

Le canal principal possède un épithélium pavimenteux stratifié qui va devenir non kératinisé dans son segment terminal pour les glandes parotides et submandibulaires et qui est donc très proche structurellement de l'épithélium buccal. Ce canal est impliqué dans l'acheminement et la libération de la salive dans la cavité buccale.

2 La salive

La salive, produite par les glandes salivaires, va être sécrétée à l'intérieure de la cavité buccale afin notamment de lubrifier la bouche et de faciliter la déglutition. Néanmoins, comparer la salive à un simple flux d'eau participant à la digestion des aliments serait réducteur, car sa composition est en fait complexe et ses rôles multiples.

Pour commencer, il est important de distinguer :

- **La salive totale** qui est l'addition de tous les fluides sécrétés par les glandes salivaires principales et mineures, du fluide gingival, des bactéries et autres microorganismes oraux non adhérents, des restes alimentaires, des cellules épithéliales desquamées. Elle représente le fluide présent dans la cavité buccale. Elle correspond finalement au fluide oral qui baigne la cavité orale.

- **La salive mixte** qui représente la salive totale privée de ses éléments en suspension (micro-organismes oraux non adhérents, restes alimentaires, cellules épithéliales desquamées,...).
- **La salive glandulaire (ou salive pure) et salive partielle** qui correspond à la salive excrétée par une ou un groupe de glandes salivaires.
- **La salive primaire** qui est une salive isotonique au plasma sécrétée par les acini. Cette salive va subir des modifications au niveau des canaux striés (sécrétion et réabsorption d'électrolytes) pour donner **la salive finale ou secondaire** hypotonique au plasma. Cette salive finale correspond donc à la salive glandulaire.

2.1 Composition de la salive

Le fluide oral qui baigne la cavité buccale est un mélange complexe constitué en majeure partie par les sécrétions salivaires (liquide biologique aseptique), mais également de débris alimentaires, de fluide gingival, de cellules desquamées, de micro-organismes (bactéries, virus et fungi), de mucus provenant des fosses nasales et du pharynx, de cellules sanguines et de nombreux électrolytes d'origine plasmatique **(7)(8)**.

Plus de 99% de la salive est constitué d'eau, les constituants organiques et inorganiques composant le pourcentage restant **(3)(9)**.

2.1.1 Composés inorganiques

Les salives sécrétées par chacun des types de glandes ont leur caractère propre et leur composition va donc différer **(8)**.

Les principaux composés inorganiques retrouvés dans la salive totale sont les suivants **(10)** :

- Sodium (Na^+)
- Potassium (K^+)
- Chlorure (Cl^-)
- Bicarbonate (HCO_3^-)
- Hydrogène (H^+)
- Calcium (Ca^{2+})

- Halogènes (iodure : I⁻ et fluorure : F⁻)
- Phosphates inorganiques
- Thiocyanates (SCN⁻)
- Magnésium (Mg²⁺)
- Métaux (cuivre, fer)

Contrairement au potassium, au calcium, aux phosphates inorganiques, et aux thiocyanates, dont la concentration salivaire est supérieure à la concentration plasmatique, le sodium, les chlorures et les bicarbonates ont une concentration salivaire inférieure à celle rencontrée dans le plasma. Il en résulte un fluide oral hypotonique, comparé au plasma. Les métaux et iodures sont à l'état de trace.

La composition salivaire et les concentrations des électrolytes varient en fonction notamment du débit salivaire et du rythme circadien mais également en fonction de la nature et durée de la stimulation (stimulation mécanique, stimulation visuelle, alimentation, acidité...)(7).

2.1.2 Composés organiques

Les composés organiques sont essentiellement représentés par des protéines : des protéines extrinsèques, provenant du plasma, et des protéines intrinsèques synthétisées par les glandes elles-mêmes.

2.1.2.1 Les protéines extrinsèques

Par ordre de concentration décroissante, les protéines extrinsèques sont constituées par des immunoglobulines (IgA sécrétoires, IgG et IgM), des albumines d'origine sérique et des α - et β -globulines.

Les IgA sécrétoires, immunoglobulines majoritaires dans la salive, vont neutraliser les virus et les bactéries et inhiber l'adhésion des bactéries aux tissus de la cavité buccale.

Les protéines extrinsèques représentent environ 20% des protéines totales et leur concentration diminue lorsque le débit salivaire augmente (3).

2.1.2.2 Les protéines intrinsèques

- Les enzymes salivaires

- **L' α -amylase (ou ptyaline)**

La sécrétion de cette enzyme est assurée par les cellules contenant des grains de zymogène, en majorité parotidiennes (les glandes submandibulaires ne sont responsables que de 20% de la sécrétion) (7). Cette enzyme va débiter le processus de digestion lors de la mastication en dégradant les glucides par hydrolyse des liaisons glycosidiques (α 1-4) des amidons pour donner du maltose et des oligosaccharides. Son action est limitée dans le temps puisqu'après déglutition, le pH acide de l'estomac va inhiber son activité.

- **La lipase salivaire**

Produite principalement par les glandes linguales, mais également par les glandes sublinguales, cette enzyme hydrolyse les triglycérides, les phospholipides, les esters de cholestérol et autres esters.

- **Le lysozyme**

Cette enzyme va lyser la paroi cellulaire au niveau des liaisons β (1,4)glycosidiques des peptidoglycanes membranaires des bactéries Gram⁺ et des germes fongiques. Les bactéries Gram⁻ qui possèdent une couche externe de lipopolysaccharides (LPS) sont généralement résistantes à l'action de cette enzyme (7).

- **Les peroxydases**

Les peroxydases présentes dans le fluide oral ont deux origines. Les glandes salivaires fabriquent et sécrètent une peroxydase dite salivaire, encore appelée lactoperoxydase salivaire (LPO), tandis que le fluide gingival apporte une myéloperoxydase (MPO) synthétisée par les polynucléaires neutrophiles (8). Ces enzymes catalysent l'oxydation du thiocyanate par l'eau oxygénée (H₂O₂) ce qui aboutit à la formation d'hypocyanite, composé fortement oxydant, qui va dénaturer les protéines essentielles au métabolisme des bactéries. Les peroxydases inhibent ainsi la croissance de nombreuses bactéries (Gram⁺ et Gram⁻) mais vont également être actives sur les levures et les virus.

- **L'anhydrase carbonique**

Les isoenzymes II et VI à activité anhydrase carbonique vont jouer un rôle dans la régulation du pH salivaire en permettant la synthèse d'acide carbonique par addition d'une molécule d'eau sur une molécule de gaz carbonique. Au pH physiologique, cet acide va se dissocier pour donner un ion bicarbonate et un ion H⁺ **(8)**.

- **La kallibréine**

Elle permet la conversion de l' α 2-globuline en bradykinine, un puissant vasodilatateur.

- **Autres enzymes**

Il existe également d'autres enzymes comme les collagénases, les gélatinases, les élastases, les protéases, les cholinestérases et les ribonucléases. Elles jouent principalement un rôle antimicrobien et de digestion des substrats **(7)**.

• Les mucines

Les mucines, ou glycoprotéines muqueuses, sont sécrétées par les cellules acineuses des glandes sous-mandibulaires, sublinguales et des glandes accessoires. Elles constituent le composant majoritaire de ces sécrétions glandulaires. Elles forment un gel visqueux qui va tapisser les tissus de la cavité buccale, facilitant ainsi la mastication, l'élocution et la déglutition. Les mucines participent à l'élaboration de la pellicule exogène acquise (PEA, film recouvrant l'émail) protégeant les dents et les muqueuses des agressions mécaniques, bactériennes et virales **(8)**.

• Les protéines riches en proline

La famille des protéines riches en proline (PRP), compte une vingtaine de protéines caractérisées par une forte présence de l'acide aminé proline dans leur structure (25 à 42 % de leurs acides aminés) **(8)**. Chez l'homme, elles représentent 70% du total des protéines de la salive parotidienne et submandibulaire **(7)**.

Trois catégories de PRP peuvent être distinguées **(7)(8)(10)** :

- Les PRP acides : issues des trois types de glandes majeures, elles peuvent participer à la formation de la PEA mais également, lorsqu'elles sont en solution, inhiber la précipitation secondaire du phosphate de calcium ;
- Les PRP basiques : produites seulement par les glandes parotides, leur rôle n'est pas encore bien connu ;
- Les PRP basiques glycosylées : elles ont un pouvoir lubrifiant.

- La lactoferrine

La lactoferrine appartient à la famille des transferrines (protéines fixant et transportant le fer) et est synthétisée par les cellules de glandes exocrines (dont les glandes salivaires) et les leucocytes **(7)**. Elle est considérée comme la première ligne de défense de l'organisme de par ses fonctions antibactériennes, antivirales, antifongiques, antiparasitaires, anti-inflammatoires, antioxydantes et immunomodulatrices **(11)**. Sa capacité à chélater le fer, privant ainsi les microorganismes de ce nutriment essentiel à leur croissance, explique en partie son action antimicrobienne. Les mécanismes expliquant son rôle immunomodulateur restent encore à préciser. Il semblerait que cette protéine module la production de cytokines pro-inflammatoires, augmente le nombre de cellules naturelles tueuses (NK) et stimule le recrutement de polynucléaires. *In vitro*, les études montrent une inhibition de la croissance tumorale **(8)**.

- Les histatines

Les histatines sont de petites protéines riches en histidine, sécrétées par les glandes parotides, submandibulaires et sublinguales, qui possèdent des propriétés antifongiques et contribuent à l'élaboration de la PEA.

- Les stathérines

Les stathérines sont sécrétées par les glandes parotides. Elles peuvent inhiber la précipitation spontanée des phosphates de calcium dans une salive sursaturée, évitant ainsi leur dépôt sur l'émail et empêchant les lithiases au sein des glandes salivaires. Elles entrent également dans la composition de la pellicule exogène acquise et joue un rôle de lubrifiant **(7)(10)**.

- Les cystatines

Les cystatines salivaires sont sécrétées par les trois glandes salivaires principales. Elles inhibent les protéases à cystéine d'origine bactérienne et virale.

- Les défensines

Les défensines possèdent des propriétés antibactériennes (contre les bactéries à Gram⁺ et les bactéries à Gram⁻), antifongiques et antivirales, en provoquant la lyse cellulaire suite à leur interaction avec la membrane des microorganismes.

De nombreux autres composés sont également retrouvés dans la salive :

- Des hormones salivaires : œstrogènes, progestérone, testostérone, insuline et hormones thyroïdiennes ;
- L'urée et l'ammonium ;
- Le glucose : la glycosalivie, ou concentration salivaire en glucose, est très faible (0,056 mmol/L) ;
- Des lipides : glycérides et cholestérol ;
- Des facteurs de croissance : l'EGF, facteur de croissance épithéliale (Epithelial Growth Factor) et le NGF, facteur de croissance du tissu nerveux (Nerve Growth Factor) ;
- Des cytokines : présentes au niveau des cellules acineuses, elles peuvent passer dans la salive.

2.2 Rôles de la salive

La salive est un liquide crucial pour le maintien de la santé aussi bien buccale que systémique. En effet, si la salive exerce localement de nombreuses fonctions comme par exemple l'humidification et la lubrification des muqueuses, la protection des tissus vis-à-vis des composés acides et des micro-organismes pathogènes ou encore la transformation des aliments dans la cavité orale, toutes ces actions vont avoir un retentissement général et contribuer au bien-être de l'individu.

2.2.1 Gustation et digestion

La salivation est la première étape du processus de digestion qui va transformer des aliments complexes en composés simples. Cette fonction est assurée par des enzymes salivaires telles que l' α -amylase, impliquée dans la digestion au niveau buccal, ou encore les lipases et protéases. Mélangée aux aliments dans la cavité orale, la salive va permettre la formation du bol alimentaire et faciliter la déglutition, c'est-à-dire la migration du bol alimentaire vers l'œsophage, grâce aux substances mucilagineuses (mucines) qu'elle renferme. **(12)**

En plus de son rôle dans la digestion, la salive participe à la gustation puisqu'elle solubilise les substances sapides (substances gustatives diverses telles que des minéraux, des ions, des polysaccharides et des acides aminés) qui vont alors pouvoir être analysées par les récepteurs du goût, situés au niveau des bourgeons gustatifs.

2.2.2 Protection

- **Humidification et lubrification**

La salive va former une pellicule sur les tissus agissant ainsi comme une barrière contre les agents toxiques et irritants (enzymes protéolytiques et hydrolytiques bactériennes ou présentes dans les aliments et le biofilm, les agents potentiellement cancérigènes (alcool, tabac, produits chimiques, etc.) **(2)(9)**.

La lubrification des muqueuses et tissus buccaux, notamment par les mucines et les PRP Les mucines ainsi que les PRP basiques contenues dans la salive, va permettre également de diminuer les traumatismes provoqués par les phénomènes de mastication, déglutition et phonation.

Le flux continu de salive va maintenir une humidification constante de la cavité buccale empêchant ainsi au maximum les phénomènes d'abrasion et limitant la déshydratation buccale provoquée par la respiration.

- **Pouvoir tampon**

Le pouvoir tampon de la salive assure la neutralité du pH salivaire (c'est-à-dire proche de 7). Le pH salivaire est essentiellement sous la dépendance des ions bicarbonates, mais également des ions phosphates, de l'urée et de certaines protéines (les protéines riches en histidine par exemple). Le pouvoir tampon de la salive peut varier : il augmente lors des repas lorsque le volume salivaire augmente, mais devient presque inefficace pendant les périodes

de faible débit par diminution de la concentration en bicarbonates (le pH salivaire peut descendre alors à un niveau de 5,3) **(9)**.

Les bicarbonates, les ions phosphates et les protéines riches en histidine vont également pénétrer par diffusion à l'intérieur de la plaque dentaire et y réguler le pH. De même que les bicarbonates, l'urée, après avoir été métabolisée en ammoniac par le biofilm (action des uréases bactériennes), va neutraliser l'acidité de la plaque par augmentation du pH.

2.2.3 Propriétés antimicrobiennes

La salive renferme des agents immunologiques, représentés par les immunoglobulines, en particulier les IgA sécrétoires, et des agents non immunologiques, comme certaines enzymes (lysozyme, lactoperoxydases) et protéines salivaires (mucines, cystatines, histatines, défensines, lactoferrine), qui sont impliqués dans la protection des dents et muqueuses vis-à-vis des microorganismes pathogènes.

Leur action est généralement complémentaire :

- Les mucines et les IgA vont inhiber l'adhérence bactérienne ;
- Les lysozymes, la lactoferrine et la lactoperoxydase, par leur pouvoir bactériostatiques et bactériolytiques, vont avoir une action anti-bactérienne ;
- Le lysozyme, les mucines et les IgAs contribuent à l'agrégation des bactéries, les amas bactériens ainsi formés sont facilement éliminés par la déglutition.

L'activité anti-virale salivaire repose aussi sur le mécanisme non-immun d'agrégation des virus par l'intermédiaire des mucines, l'histatine va quant à elle exercer une action antifongique (*C. albicans*).

2.2.4 Maintien de l'intégrité du tissu dentaire

Le tissu dentaire peut subir des contraintes mécaniques telles que l'abrasion, l'attrition ou l'érosion dont la résultante potentielle est la perte d'émail.

L'abrasion, provoquée par les frottements d'un corps étranger sur les dents, ainsi que l'attrition, usure induite par frottement de dents opposées (caractéristique naturelle du vieillissement et du bruxisme), vont être limitées par la formation d'une pellicule sur la dent, la PEA, qui va avoir un effet protecteur par son action lubrifiante et qui va retarder la diffusion des acides en assurant une perméabilité sélective.

De par son pouvoir tampon qui assure la neutralité du pH salivaire, la salive va inhiber les phénomènes de déminéralisation dus à l'érosion causée par l'action de composés acides sur les dents. De plus, la sursaturation locale d'éléments comme le calcium, les phosphates ou le fluor, va renforcer la charge minérale de surface, permettant la maturation et la reminéralisation des cristaux d'hydroxyapatite de l'émail.

2.2.5 Réparation tissulaire

Le processus cicatriciel intrabuccal est particulièrement performant. Les facteurs de croissance contenus dans la salive, particulièrement le facteur de croissance épithélial (EGF), participent à la croissance tissulaire et accélèrent la cicatrisation. De plus, la salive possède le pouvoir d'accélérer la coagulation sanguine (même si le caillot formé est moins solide).

2.2.6 Rôle dans l'homéostasie hydrique (ou maintien de la balance hydrique)

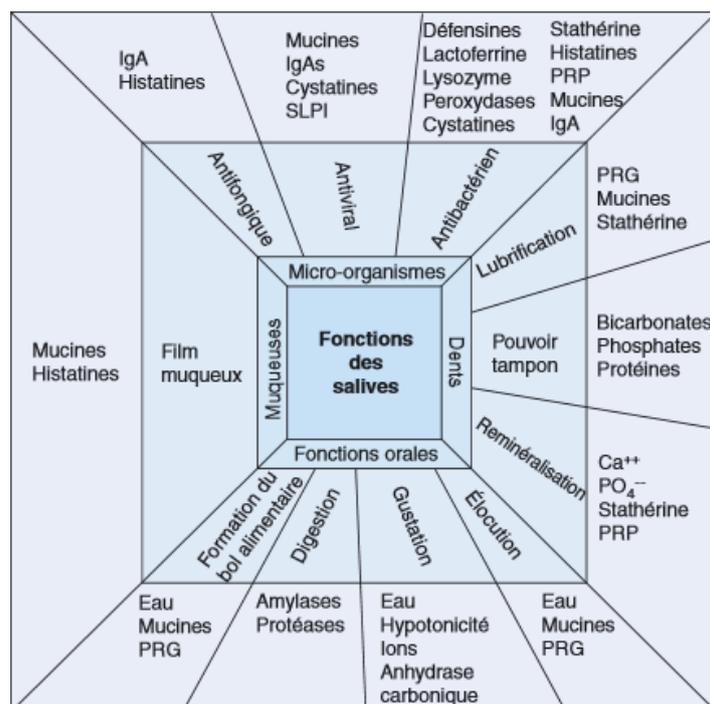
Les glandes salivaires jouent un rôle dans le processus de régulation de l'hydratation de l'organisme. A l'apport quotidien d'eau, correspond une perte en eau équivalente *via* les urines et les fèces, l'évaporation pulmonaire, sudorale et buccale. De ce fait, une diminution du volume du liquide extracellulaire ou une augmentation de l'osmolarité plasmatique, signes de déshydratation, va entraîner :

- une stimulation des osmorécepteurs du centre hypothalamique de la soif, aboutissant à la sensation de soif et donc d'ingestion d'eau
- une diminution de la sécrétion salivaire et donc un assèchement de la cavité buccale, ce qui entraîne l'ingestion d'eau par la sensation de soif préalable.

2.2.7 Fonction d'élimination

Le flux salivaire, couplé aux mouvements de la langue et des lèvres, va assurer le nettoyage mécanique des muqueuses et du tissu dentaire, ainsi que la détersion des débris tissulaires, alimentaires et l'élimination d'une partie de la flore microbienne pathogène.

La salive, de par ses nombreuses propriétés, joue un rôle important et non négligeable dans la santé buccodentaire. La figure ci-dessous (Figure 5) synthétise l'ensemble des fonctions exercées par le flux salivaire.



IgA : immunoglobulines A ; IgAs : immunoglobulines A sécrétoires ; PRP : proline-rich proteins ; PRG : PRP glycosylées ; SLPI : secretory leukocyte protease inhibiton

Figure 5 : schéma récapitulatif des fonctions du flux salivaire (extrait de Pellat, 2010)

3 Mécanismes physiologiques de la sécrétion salivaire

3.1 Volume et débit salivaires

Le volume salivaire excrété quotidiennement par l'ensemble des glandes salivaires est variable, mais estimé en moyenne à 750 mL (entre 0,5 et 1,5 litres). Il va être influencé par de nombreux facteurs tels que :

- le degré d'hydratation,
- le rythme circadien : flux salivaire minimal la nuit et élevé lors des repas,
- le rythme circannuel : sécrétion basse l'été et maximale l'hiver,
- la taille des glandes,
- le type de stimulation (stimuli mécaniques, gustatifs, olfactifs, visuels, pharmacologiques) et les stimulations antérieures (notion de réflexe conditionné),
- les médicaments et drogues absorbés,
- certaines situations pathologiques ou non (stress, âge, grossesse, ménopause).

Plusieurs types de débits vont alors être mis en évidence, même si leurs valeurs diffèrent selon les auteurs. Tout d'abord, il est décrit un « débit de repos », ou débit basal, correspondant à la quantité de salive excrétée spontanément en l'absence de stimulation chez un sujet éveillé et dont la valeur est comprise entre 0,05 et 1,10 mL/min. Le « débit salivaire stimulé » quant à lui est compris entre 1,60 et 4,55 mL/min. Pendant le sommeil, le débit salivaire est quasiment nul, seules les glandes accessoires vont présenter une activité sécrétoire.

(7)(8)(13)(14)

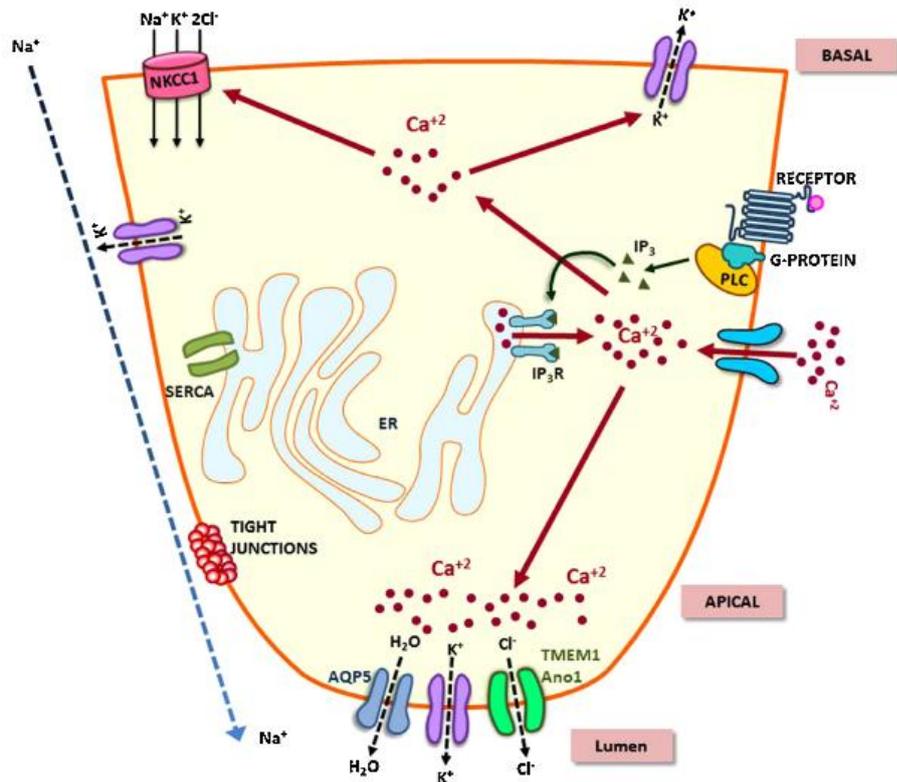
3.2 Formation de la salive

La formation de la salive, selon un processus en deux étapes, a été décrite pour la première fois en 1954 par Thaysen **(2)**. Elle repose sur la formation d'une salive primaire isotonique par les acini, salive rendue hypotonique au plasma dans un second temps dans les canaux striés.

3.2.1 Synthèse de la salive primaire

La formation de la salive est un processus en deux étapes qui débute par une filtration du plasma au niveau des acini, sans qu'il n'y ait de modifications ioniques notables. Cette première étape met principalement en jeu quatre types de transporteurs ioniques : la pompe Na^+/K^+ ATPase, le co-transporteur $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$, le canal K^+ activé par le Ca^{2+} et le canal Cl^- activé par le Ca^{2+} . **(2)(7)(13)**

L'activation des récepteurs par les neurotransmetteurs spécifiques (voir 3.3 « Régulation de la sécrétion salivaire ») entraîne une élévation importante et rapide du taux de calcium intracellulaire, ce qui déclenche l'ouverture de deux types de canaux trans-membranaires : un canal K^+ (situé sur la membrane baso-latérale et également présent au niveau de la membrane apicale) et un canal Cl^- (situé sur la membrane apicale), tous deux dépendants du Ca^{2+} (Figure 6). Simultanément, des mécanismes compensatoires vont se mettre en place et entraîner l'entrée des ions Na^+ , K^+ et Cl^- grâce au co-transporteur $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ dans la région baso-latérale et l'activation d'une pompe Na^+/K^+ ATPase (entrée de 2K^+ et sortie de 3Na^+). Le Cl^- est rejeté de la cellule au niveau apical vers la lumière canalaire, grâce à l'ouverture de canaux Cl^- dépendant du Ca^{2+} , en générant un gradient électrochimique. Des ions Na^+ passent alors également dans la lumière canalaire à travers les jonctions serrées des membranes cellulaires afin de maintenir l'électroneutralité. Le gradient osmotique généré par ces mouvements ioniques provoque un flux transépithélial d'eau du milieu interstitiel vers la lumière du canal. **(2)(7)(13)(14)**



PLC : Phospholipase C ; IP₃R : récepteur à l'inositol triphosphate ; AQP5 : aquaporine 5 ; ER : réticulum endoplasmique

Figure 6 : voies de signalisation intracellulaire impliquées dans la formation de la salive à l'intérieur de la cellule acineuse.
(extrait de Indu S. Ambudkar, 2014)

Parallèlement, au sein de la cellule acineuse, le CO₂ (provenant du métabolisme) est transformé par l'action de l'anhydrase carbonique intracellulaire en HCO₃⁻ et H⁺. Le HCO₃⁻ est sécrété dans la lumière canalaire *via* un canal anionique (probablement le même que le canal impliqué dans la sécrétion de Cl⁻) (7) et le H⁺ va être chassé de la cellule *via* l'échangeur Na⁺/H⁺.

L'ensemble de ces mouvements ioniques aboutit à la formation d'une salive isotonique au plasma dite salive primaire.

3.2.2 Modifications aboutissant à la salive définitive

La seconde étape intervenant dans le processus, va avoir lieu au niveau des canaux striés et va consister en la sécrétion et la réabsorption d'électrolytes. La salive primaire va devenir hypotonique par réabsorption importante de Na⁺. L'augmentation du Na⁺ intracellulaire va activer la pompe Na⁺/K⁺ ATPase située au niveau de la membrane basale des cellules canalaire,

ce qui provoque la sortie de Na^+ de la cellule vers le côté interstitiel. Il va également y avoir réabsorption des ions Cl^- . Les ions K^+ sont sécrétés dans la lumière des canaux *via* des transporteurs membranaires et vont être accompagnés par une sécrétion de HCO_3^- , ces derniers assurant la régulation du pH salivaire. **(7)(13)**

Les cellules des canaux striés sont imperméables à l'eau ce qui explique en partie les variations de la composition salivaire avec le débit. Lorsque le débit est faible, la salive va se déplacer lentement le long des canaux, il va donc y avoir plus d'interaction entre transporteurs ioniques et électrolytes (réabsorption de Na^+ et Cl^- et sécrétion de K^+) et la salive est hypotonique à la sortie du canal excréteur. A l'inverse, dans les situations de débit élevé, la salive va passer rapidement dans les canaux et va subir peu de modifications, elle sera donc isotonique par rapport au plasma.

3.3 Régulation de la sécrétion salivaire

L'activité sécrétoire des glandes salivaires est essentiellement sous contrôle du système nerveux autonome (ou végétatif), mais une régulation hormonale, largement minoritaire, semble également exister.

La sécrétion salivaire est dépendante de réflexes qui peuvent être innés ou acquis.

Les stimuli afférents sont des stimuli sensitifs, gustatifs (perçus par les bourgeons du goût), mécaniques (activation de mécanorécepteurs lors de la mastication) et extra-buccaux (visuels, olfactifs, auditifs, gastriques). Ces derniers stimuli visuels, olfactifs et auditifs sont des stimuli neutres, qui physiologiquement n'entraînent pas de salivation, mais qui, par conditionnement, sont capables d'engendrer une salivation réflexe. L'expérience de Pavlov en est l'exemple. **(14)(15)**

Après intégration et décodage au niveau du système nerveux central, les stimuli induisent la réaction du système nerveux autonome.

Le système nerveux autonome agit ainsi sur divers paramètres de la sécrétion tels que les débits salivaire et sanguin, et la composition physico-chimique de la salive.

3.3.1 Mécanisme de régulation de la sécrétion salivaire par le système nerveux autonome

- Sécrétion d'eau et d'électrolytes

Le transport des électrolytes est déclenché par l'activation des récepteurs cholinergiques de type muscarinique (M1 et M3) *via* l'acétylcholine, des récepteurs α -1 adrénergiques par la noradrénaline et des récepteurs peptidergiques stimulés par la substance P.

La fixation du ligand sur son récepteur va activer une protéine G (protéine couplée au récepteur transmembranaire) qui, à son tour, va entraîner l'activation d'une phospholipase C (PLC) (Figure 6). Cette enzyme va alors dégrader les phospholipides de la membrane plasmique pour synthétiser deux seconds messagers : l'inositol triphosphate (IP_3) et le diacylglycérol (DAG). Le DAG active la protéine-kinase C qui va phosphoryler des protéines cibles liées aux réponses cellulaires. L' IP_3 migre quant à lui au niveau du réticulum endoplasmique pour se fixer sur ses récepteurs spécifiques, induisant ainsi la libération du calcium stocké dans cet organite. La hausse du taux de calcium intracellulaire entraîne l'ouverture de canaux chlorures au niveau apical et de canaux potassiques au niveau basolatéral de la membrane des cellules acineuses, première étape d'une chaîne d'évènements aboutissant à la sécrétion d'eau et d'électrolytes **(2)**.

- Sécrétion de protéines salivaires

La sécrétion des protéines salivaires est induite par deux mécanismes. Le premier met en jeu la synthèse d'AMPc (adénosine monophosphate cyclique) suite à la stimulation des récepteurs β -adrénergiques du système sympathique et des récepteurs spécifiques du neuropeptide VIP. Le second est relié à la libération de DAG après activation des récepteurs muscariniques et α -1 adrénergiques (Figure 7).

La stimulation des récepteurs adrénergiques β 1 par la noradrénaline et des récepteurs du VIP par le neuropeptide correspondant, active une protéine G couplée à une adénylate cyclase qui va synthétiser de l'AMPc. L'élévation du taux d'AMPc intracellulaire active une protéine-kinase A qui va entraîner la phosphorylation de protéines endogènes.

DAG et AMPc induisent tous deux l'activation de protéine-kinases différentes déclenchant des phosphorylations de certaines protéines intracellulaires, couplées aux mécanismes d'exocytose et de sécrétion protéinique.

Le VIP va également activer l'oxyde nitrique synthétase (NOS) endothéliale, enzyme qui participe à la synthèse de l'oxyde d'azote (NO), ce qui provoque une vasodilatation et donc une augmentation du débit sanguin.

Si ces deux systèmes, sympathique et parasympathique, semblent avoir une action complémentaire sur les glandes salivaires, il existe toutefois un degré d'antagonisme. En effet, une stimulation sympathique va induire une contraction des muscles lisses des parois vasculaires des petites artères irrigant les glandes salivaires ce qui provoque une vasoconstriction locale et, par conséquent, une diminution du débit salivaire.

La stimulation des glandes salivaires par le système parasympathique aboutit à une sécrétion salivaire fluide, tandis que l'activation du système sympathique induit la sécrétion d'une salive visqueuse, riche en protéines.

La figure ci-dessous (Figure 7) permet de récapituler sous forme schématique les différentes cascades de transduction aboutissant à la sécrétion d'eau, d'électrolytes et de protéines.

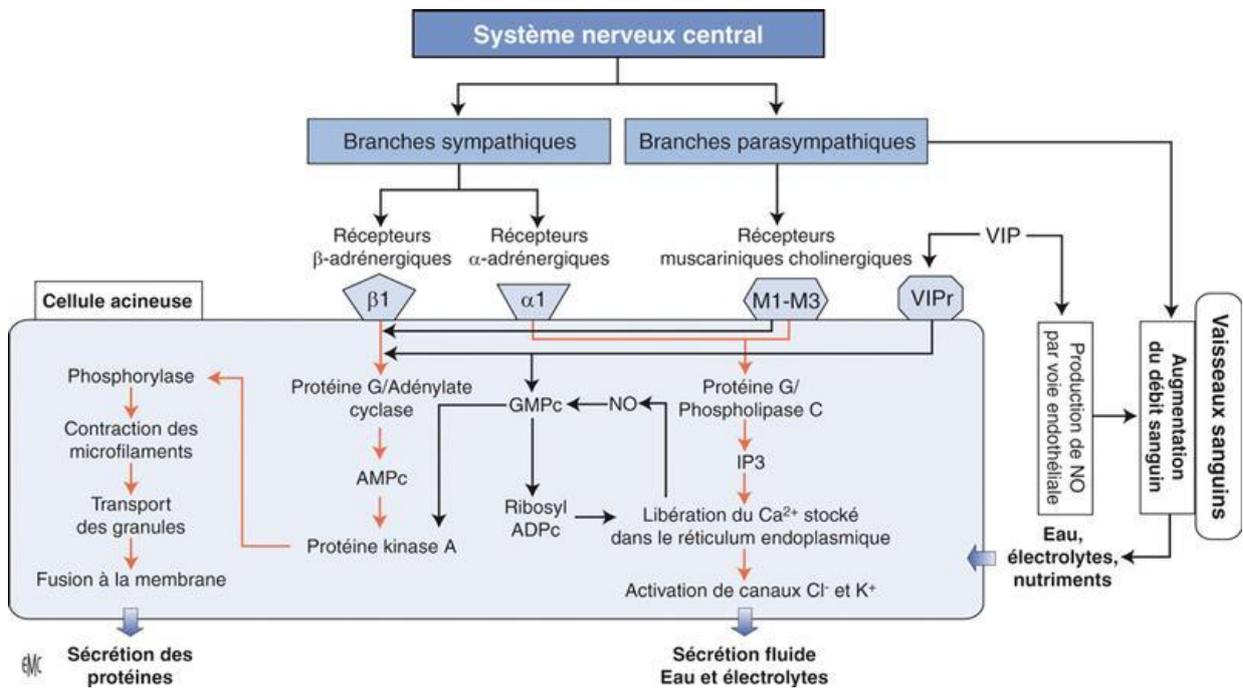


Figure 7 : Schéma de régulation de la salivation dans les glandes salivaires (extrait de Devoize & Dallel, 2010)

3.3.2 Régulation hormonale de la sécrétion salivaire

Certaines hormones joueraient également un rôle dans la sécrétion salivaire **(16)**. Même si la sécrétion salivaire est majoritairement sous la dépendance du système nerveux autonome, il semblerait que les hormones sexuelles (androgènes et œstrogènes)**(17)(18)** , les hormones thyroïdiennes **(16)(19)**, l'hormone hypophysaire et les hormones corticosurréaliennes **(16)** modulent la composition et la sécrétion salivaire.

La salive n'est donc pas un simple fluide oral dénué de fonctionnalités. Elle est nécessaire au bon déroulement de l'homéostasie buccale. Il est aisé de comprendre dès à présent qu'une diminution de la sécrétion salivaire va être à l'origine de nombreuses complications qui vont altérer la qualité de vie du patient.

2^{ème} partie

Hyposialie et xérostomie

1 Définitions

Plusieurs termes sont à définir et à bien différencier avant d'aborder les étiologies responsables d'une sécheresse buccale.

L'hyposialie et l'asialie sont à rapprocher du débit salivaire. On parle d'hyposialie, c'est-à-dire d'une diminution du flux salivaire, lorsque le débit est compris entre 0,1 et 0,5 mL/min. L'asialie (ou acrinie salivaire), caractérisée par un débit salivaire inférieur à 0,1 mL/min, est définie comme l'absence de sécrétion salivaire.

La xérostomie, du grec « *xeros* » sécheresse et « *stomie* » bouche, correspond à un état de sécheresse de la cavité buccale et des lèvres, ressenti par le patient. Il s'agit donc d'une donnée subjective. Il est cependant possible d'objectiver des lésions dues à la xérostomie. Cette xérostomie peut être transitoire, comme dans des situations de stress, d'anxiété ou de peur, ou bien prolongée lorsqu'elle est liée à une pathologie (syndrome de Gougerot-Sjögren par exemple) ou à la prise de certains médicaments (comme les psychotropes) ou encore lorsqu'elle est secondaire à une radiothérapie de la tête et du cou.

2 Données épidémiologiques

Une xérostomie peut être observée chez tout individu lors de fortes émotions comme dans les situations de stress, peur ou anxiété. Il s'agit dans ce cas, d'une réponse physiologique de l'organisme suite à l'activation du système sympathique. D'autres situations sont susceptibles d'être responsables d'un état de sécheresse buccale transitoire. C'est le cas notamment lors de déperdition importante en eau et/ou en métabolites comme dans les situations de déshydratation à cause de forte fièvre, sudation excessive, brûlure importante, vomissement, hémorragie et diarrhée **(20)**.

La xérostomie devient réellement gênante lorsqu'elle évolue sur un mode chronique et impacte la qualité de vie des personnes.

La sécheresse buccale est fréquemment retrouvée dans la population générale et touche particulièrement les personnes âgées. La prévalence est évaluée à près de 30% au sein de la population de personnes âgées de plus de 65 ans, mais selon les études ce pourcentage peut varier (prise en considération du symptôme de sécheresse buccale ou de la mesure du débit salivaire) **(21)(22)(23)**. De plus, la fréquence de ce symptôme semblerait plus élevée chez la femme que

chez l'homme, et augmenterait avec l'âge, ce dernier point pouvant être mis en relation avec la plus grande consommation de médicaments aux effets anticholinergiques (psychotropes notamment) chez les personnes âgées.

Dans la majorité des cas, la sécheresse buccale est due aux médicaments avec plus de 400 spécialités pharmaceutiques concernées. Une hyposialie, voire même une asialie, est également fréquemment décrite suite à une radiothérapie de la face et du cou. Chaque année en France, entre 4500 et 6000 patients sont traités par radiothérapie pour des cancers des lèvres, de la bouche et du pharynx comme le mentionne l'avis de la Commission d'évaluation des produits et prestations de la Haute autorité de santé (HAS) concernant un substitut salivaire, l'Aequasyl® **(24)**.

Parallèlement à ces deux étiologies, des pathologies auto-immunes, avec en tête de liste le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS), encore nommé Syndrome de Sjögren (SS), sont également responsables de xérostomies mais dans une moindre mesure. Le SGS est une maladie auto-immune chronique des glandes exocrines induisant entre autre une sécheresse oculaire et buccale. La prévalence de cette pathologie dans la population générale est de 0,1 à 0,6 % et on note une prédominance féminine (9 femmes pour 1 homme) pour ce qui concerne le syndrome de Sjögren primitif **(25)(26)**. Il existe deux pics de fréquence : l'un entre 20 et 30 ans et un pic plus important après la ménopause vers 50-55 ans **(25)**. Par ordre de fréquence, elle représente la deuxième maladie auto-immune systémique derrière la polyarthrite rhumatoïde **(4)**.

Le SGS peut être primitif ou secondaire, dans ce dernier cas, il est associé à une autre maladie systémique : polyarthrite rhumatoïde (30 à 50 % des malades ont en plus un SGS), lupus érythémateux disséminés (10 à 15 % des patients présentent un SGS secondaire), sclérodermie par exemple **(25)**.

3 Etiologies

3.1 Vieillessement/sénescence

Les personnes âgées sont particulièrement touchées par la sécheresse buccale. Ce symptôme semble lié à la sénescence naturelle des glandes salivaires secondairement responsable d'une hyposialie. En effet, des modifications histologiques des glandes salivaires sont observées avec le vieillissement et se traduisent par une atrophie et une diminution de volume des acini progressivement remplacés par du tissu adipeux et fibreux, et une augmentation de la lumière canalaire **(20)(27)**. La dégénérescence du tissu acineux concerne à la fois les glandes salivaires principales et les glandes salivaires accessoires. Cependant, si les études s'accordent pour dire qu'avec l'âge, le débit salivaire non stimulé (ou débit salivaire de repos) diminue alors que le débit salivaire stimulé ne semble pas subir de changement et reste stable avec l'âge **(28)**, l'hyposialie induite par des modifications histologiques semblerait relativement minime. En effet, certains auteurs ont démontré que les fonctions salivaires des personnes âgées en bonne santé n'étaient pas altérées **(20)(29)**. La sécheresse buccale serait donc plutôt imputable aux maladies chroniques retrouvées fréquemment chez les personnes âgées ainsi qu'à leurs traitements médicamenteux. Parmi les médicaments les plus prescrits en gériatrie, 80% seraient responsables de xérostomie **(20)**.

Néanmoins, il existe toujours une controverse quant au dysfonctionnement salivaire chez les personnes âgées. Les résultats contradictoires obtenus sont probablement dus aux méthodologies choisies dans chaque étude (âge et nombre de patients, critères d'exclusion et d'inclusion, méthode de collecte de salive) **(30)**.

3.2 Origine iatrogène

3.2.1 Médicaments

Les auteurs s'accordent sur le fait que la cause principale de sécheresse buccale chronique, mais presque toujours réversible, est la prise quotidienne et au long court de certains médicaments **(29)**. Les traitements utilisés entre autre pour l'asthme ou l'allergie, l'hypertension, la douleur, l'anxiété ou la dépression ainsi que pour la maladie d'Alzheimer ou la maladie de Parkinson sont à même d'engendrer une xérostomie. Toutefois, il ne s'agit pas toujours d'une hyposialie réelle, mais parfois seulement d'une sensation subjective de sécheresse buccale.

Dans la majorité des cas, la xérostomie iatrogène s'explique pharmacologiquement (perturbations des systèmes ortho- et para-sympathiques, modifications des équilibres électrolytiques) et est dose-dépendante. Les médicaments ayant une action parasympholytique comme les anticholinergiques (ou atropiniques) sont les plus asséchants, les médicaments sympatholytiques ayant une action moins importante.

3.2.1.1 Les effets anticholinergiques des médicaments

D'un point de vue pharmacologique, un médicament anticholinergique ou possédant des effets anticholinergiques bloque l'action de l'acétylcholine en inhibant de manière compétitive l'un de ses deux récepteurs : le récepteur muscarinique majoritairement, et le récepteur nicotinique (31). L'inhibition des récepteurs entraînent des effets anticholinergiques périphériques et centraux. Les effets périphériques se caractérisent par un ralentissement du transit avec risque de constipation, une rétention urinaire, une tachycardie, des troubles de l'accommodation, une mydriase, une xérophtalmie et une xérostomie. Les effets anticholinergiques centraux se définissent par des troubles de la mémoire, une confusion mentale, une désorientation spatio-temporelle, une agitation, des hallucinations et des troubles du comportement.

Les médicaments anticholinergiques appartiennent à différentes classes thérapeutiques et sont très largement prescrits notamment au sein de la population gériatrique. Pourtant, ces médicaments sont considérés comme potentiellement inappropriés chez les sujets âgés. Dans certaines pathologies comme l'incontinence urinaire ou la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), les médicaments prescrits sont spécifiquement utilisés pour leurs effets anticholinergiques, encore nommés effets atropiniques, alors que pour d'autres il ne s'agit que d'effets indésirables, sans rapport avec leurs utilisations thérapeutiques. De plus, si certains médicaments sont connus comme ayant un faible potentiel anticholinergique, ils peuvent cependant induire des effets secondaires plus importants s'ils sont associés à d'autres médicaments atropiniques.

Les personnes âgées vont être particulièrement sensibles aux effets secondaires des médicaments anticholinergiques, notamment parce qu'elles sont souvent polymédicamentées du fait de leurs polyopathologies, mais aussi parce que le vieillissement s'accompagne d'une altération du métabolisme hépato-rénal et d'une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique favorisant la iatrogénie (31)(32). Ainsi, les effets anticholinergiques périphériques, qui ne sont généralement qu'une source d'inconfort chez les personnes jeunes

en bonne santé, sont responsables d'une altération sévère de l'état de santé des personnes âgées, induisant alors une augmentation de la morbi-mortalité.

3.2.1.2 Principales classes thérapeutiques potentiellement responsables d'une sécheresse buccale

3.2.1.2.1 Les psychotropes

Une utilisation régulière et surtout prolongée de médicaments possédant une action psychotrope, c'est-à-dire capables de modifier l'état psychique, l'état mental ou le comportement, entraîne des manifestations buccodentaires fréquentes qui résultent principalement d'une altération quantitative et qualitative de la sécrétion salivaire **(33)**. La sécheresse buccale peut être très importante et s'accompagner de troubles du goût. Plus classiquement, en dehors des psychodysléptiques (hallucinogènes et stupéfiants) et des médicaments utilisés dans les états de dépendance, six catégories de psychotropes peuvent être mises en évidence : les anxiolytiques (ou tranquillisants), les neuroleptiques (ou antipsychotiques), les hypnotiques, les thymorégulateurs (ou normothymiques), les antidépresseurs et les psychostimulants. Y sont associés fréquemment les antiépileptiques. Tous les psychotropes semblent jouer un rôle dans la survenue d'une pathologie iatrogène buccodentaire mais trois catégories nécessitent une vigilance particulière : les neuroleptiques, les antidépresseurs tricycliques et, le lithium. De plus, les psychotropes et autres médicaments à activité anticholinergique sont fréquemment associés au sein d'une prescription ce qui entraîne une potentialisation de leur action et donc un risque accru de xérostomie.

Le mécanisme d'action des psychotropes responsable de l'hyposialie est complexe. D'après une publication de Beuvon *et al.* parue en 2007 dans le bulletin de l'Académie nationale de chirurgie dentaire **(34)**, les atteintes glandulaires histologiques constatées chez les patients traités par des psychotropes sont dépendantes de l'agent psychotrope, de la dose et de la durée de prise du médicament. Si les effets iatrogènes des antiépileptiques sont très limités quelle que soit la dose administrée, les neuroleptiques associés aux anxiolytiques sont les plus néfastes pour les glandes salivaires. Leurs effets sont dépendants de la dose administrée et de la durée du traitement. Les altérations glandulaires suggèrent une évolution chronologique avec, tout d'abord, une diminution de la sécrétion glandulaire, puis une dégénérescence des cellules mucosécrétantes et une disparition cellulaire épithéliale s'accompagnant d'une métaplasie canaliculaire intercalaire et d'une prolifération des cellules myo-épithéliales et fibroblastiques. Ceci aboutit à une fibrose.

Parallèlement à ces modifications histologiques glandulaires, une atteinte des filets nerveux intraglandulaires assez précoce est observée. Les auteurs de l'étude émettent ainsi l'hypothèse d'une origine neurosécrétoire à l'apparition des altérations trophiques glandulaires dégénératives **(34)**.

3.2.1.2.2 Les diurétiques

Les diurétiques sont largement utilisés dans le traitement de nombreuses maladies telles que l'hypertension ou l'insuffisance cardiaque, et les maladies rénales (syndrome néphrotique, insuffisance rénale chronique, glomérulonéphrite aiguë). Par augmentation du débit urinaire, ils diminuent le volume sanguin circulant et réduisent ainsi la charge de travail du cœur et des reins, mais sont également responsable d'une xérostomie.

Dans une étude réalisée sur cent personnes (groupe témoin *versus* groupe de patients traités par diurétique), Prasanthi *et al.* ont montré que les diurétiques réduisaient considérablement le flux salivaire et modifiaient la composition de la salive. La diminution du pH et du pouvoir tampon salivaire par les diurétiques peut majorer la survenue de carie dentaire et de maladies parodontales. **(35)**

3.2.1.2.3 La chimiothérapie

Diverses tumeurs malignes sont traitées avec une chimiothérapie ou une combinaison de rayonnement et chimiothérapie. Dans une étude portant sur 127 patients traités par chimiothérapie **(36)**, la xérostomie est classée comme troisième symptôme le plus pénible et est rapportée par 78% des patients. Le degré de xérostomie est lié au nombre total de médicaments de chimiothérapie utilisé. Certains agents, tels que la doxorubicine, peuvent être à l'origine d'une altération de la sécrétion salivaire, favorisant l'apparition de la xérostomie **(37)**. L'utilisation de cytokines *in vitro* entraîne une inhibition du fonctionnement des cellules des glandes salivaires **(36)**. Il semblerait que la xérostomie post-chimiothérapie soit réversible après 2 à 6 semaines **(38)**.

3.2.1.2.4 Les médicaments utilisés dans l'asthme ou dans la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

Les médicaments utilisés dans l'asthme sont souvent présentés sous forme de poudre à inhaler. De ce fait, ils exposent à des effets indésirables locaux. Les bronchodilatateurs

atropiniques (ipratropium, tiotropium), ainsi que le montelukast (SINGULAIR®), un anti-leucotriène utilisé dans l'asthme, induisent une sécheresse buccale. **(39)**

Il n'est pas exclu que l'asthme lui-même soit responsable d'une sécheresse buccale. En effet, les dyspnées favorisent une respiration par la bouche induisant ainsi une xérostomie.

3.2.1.2.5 Les antiparkinsonniens

Parmi les personnes souffrant de Parkinson, une xérostomie est retrouvée chez plus d'un patient sur deux. Dans ce cas, la diminution qualitative et quantitative de la salive est principalement due aux médicaments par leurs effets parasympatholytiques et anticholinergiques plutôt qu'à la maladie elle-même. **(40)**

3.2.1.2.6 Les antirétroviraux

L'association de molécules antirétrovirales dans le traitement des personnes atteintes par le VIH a permis d'inhiber durablement la réplication virale, avec comme conséquence la réduction significative de la morbidité et de la mortalité liées aux infections opportunistes. Cependant, plusieurs études, dont celle menée par Navazesh *et al.*, ont montré que la multithérapie à base d'inhibiteurs de protéase (IP) était potentiellement responsables de xérostomie avec diminution du débit salivaire stimulé ou non stimulé et de changements lipodystrophiques des glandes salivaires **(41)**. Ces chercheurs suggèrent qu'il est possible que la nature chimique des IP puisse être responsable de l'effet anti-sécrétoire au niveau des acini.

Pour Ceballos-Salobrena *et al.*, le VIH entraînerait un infiltrat inflammatoire parenchymateux dès les premiers stades de l'infection. Les modifications lipodystrophiques secondaires à l'utilisation des inhibiteurs de protéase chez les patients vivants avec le VIH pourraient être responsables de l'hypertrophie glandulaire.

Une étude récente réalisée dans le service des Maladies infectieuses et tropicales du Centre hospitalier universitaire national de Dakar et en collaboration avec le Département d'Odontologie de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie de Dakar **(42)**, portant sur 166 patients infectés par le VIH, a toutefois trouvée des résultats en contradiction avec ceux de Navazesh *et al.*. Cette étude transversale a comparé un groupe de patients traités par antirétroviraux (94 patients) et un second groupe naïf de traitement (72 patients). Une diminution du taux salivaire et une xérostomie plus fréquentes ont été observées chez les patients non traités par antirétroviraux. Seule l'association de

deux inhibiteurs nucléosidiques (Ténofovir et Lamivudine) et d'un inhibiteur non nucléosidiques (Névirapine) était corrélée à l'hyposalivation.

D'autres études portant sur des cohortes plus importantes doivent être menées afin de confirmer ces résultats.

De nombreux autres médicaments exposent à une sécheresse buccale. Le tableau ci-dessous (Tableau I) regroupe les principaux médicaments susceptibles d'entraîner une xérostomie. Il a été élaboré grâce à plusieurs articles de revues et publications scientifiques trouvées sur les bases de données Pubmed/Medline et ScienceDirect notamment. **(30)(32)(39)(43)(44)(45)(46)(47)(48)(49)** .

Tableau I : Médicaments susceptibles de diminuer la sécrétion salivaire.

CLASSE THERAPEUTIQUE	SOUS-CLASSE ET MEDICAMENTS	EFFET PHARMACOLOGIQUE
ANTALGIQUES	Tous les morphiniques. Les opiacés faibles (codéine, dextrométorphane, tramadol).	
ANTI-ACNEIQUES	Les rétinoïdes (ceux contenant de l'isotrétinoïne).	
ANTI-ANGOREUX	Inhibiteurs calciques : Diltiazem	
ANTI-ARYTHMIQUES	Classe IA : Disopyramide (Rythmodan*).	Propriétés anticholinergiques
ANTIASTHMATIQUES	<u>Bronchodilatateurs anticholinergiques</u> : Ipratropium, Tiotropium <u>Antileucotriènes</u> : Montelukast	Bronchodilatateurs avec effets anticholinergiques
ANTICANCEREUX	Les cytotoxiques comme la bléomycine	Les anticancéreux cytotoxiques exposent fréquemment à une sécheresse buccale notamment par altération des glandes salivaires.
ANTIDEPRESSEURS	<u>Antidépresseurs imipraminiques</u> : Clomipramine, Dosulépine, Imipramine, Amitryptiline, Doxépine, Trimipramine, Maprotiline <u>Antidépresseurs IMAO</u> : Moclobémide <u>Antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS) (effet moindre)</u> : Citalopram, Escitalopram, Fluoxétine, Paroxétine, Sertraline <u>Antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA)</u> : Milnacipran, Duloxétine, Venlafaxine <u>Antidépresseurs autres</u> : Miansérine, Mirtazapine, Tianeptine	Les antidépresseurs imipraminiques ont des effets atropiniques. Les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) exposent aussi à des effets indésirables atropiniques faibles, variables selon l'ISRS. Des observations de sécheresse buccale ont été rapportées aussi avec des antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) ainsi que de la monoamine oxydase.

ANTIDIARRHEIQUES	Lopéramide	Seul opioïde sans activité centrale, le lopéramide a un effet antisécrétoire : augmentation du flux hydro-électrolytique de la lumière intestinale vers le pôle plasmique de l'entérocyte et réduction du flux inverse. Il expose à une sécheresse buccale.
ANTIEPILEPTIQUES	Carbamazépine, Clonazepam, Felbamate, Gabapentine, Lamotrigine, Topiramate	Analogues du GABA
ANTIHISTAMINIQUES	<u>Antihistaminiques à effets atropiniques</u> : Hydroxyzine, Dexchlorphéniramine, Prométhazine, Méquitazine, Alimémazine <u>Antihistaminiques H1</u> (effet moindre sur la salivation) : Loratadine, Cétirizine, Desloratadine, Lévo-cétirizine, Mizolastine	Effets anticholinergiques
ANTIHYPERTENSEURS	<u>IEC</u> : Captopril, Enalapril, Fosinopril, Lisinopril, Périndopril <u>Centraux</u> : Rilménidine, Moxonidine, Clonidine, Méthylidopa <u>Alpha 1 bloquants</u> : Prazosine <u>Inhibiteurs calciques</u> : Diltiazem <u>B-bloquants</u> : Aténolol, Carvédilol, Métoprolol	Les antihypertenseurs centraux stimulent les récepteurs alpha-2 présynaptiques et réduisent le tonus sympathique. L'inhibition des récepteurs alpha-1 et la stimulation des récepteurs alpha-2 présynaptiques diminuent la production de salive. Certains bêtabloquants, qui ont aussi un effet alpha-bloquant, exposent à une sécheresse buccale.
ANTIMIGRAINEUX	Elétriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan, Zolmitriptan	
ANTIPARKINSONIENS	Amantadine, Bipéridène, Trihexyphénidyle, Tropatépine, Levodopa, Pramipexole, Tolcapone	Effets atropiniques.
ANTIPSYCHOTIQUES	<u>Neuroleptiques et dérivés</u> : Buspirone, Chlorpromazine, Clozapine, Loxapine, Flupentixol, Halopéridol, Levomépromazine, Olanzapine, Pipampérone, Quétiapine, Rispéridone, Sulpiride, Zuclopenthixol, Méthotriméprazine	Les neuroleptiques diminuent la sécrétion salivaire par inhibition des récepteurs alpha-1. De nombreux neuroleptiques ont aussi un certain effet atropinique, facteur de sécheresse buccale (effets anticholinergiques : halopéridol et phénothiazines).

ANTIRETROVIRAUX	Crixivan, Norvir	Inhibiteurs de protéases surtout.
ANXIOLYTIQUES (ou tranquillisants)	<u>Benzodiazépine (BZD)</u> : Alprazolam, Clorazépate, Clonazépam, Oxazépam, Diazépam	Propriétés anticholinergiques faibles (mais attention en cas d'addition avec d'autres psycho- tropes ou anticholinergiques : augmentation de l'effet). Pas de problème si traitement de courte durée par BZD.
ANTISECRETOIRES	Antagoniste H2 : cimétidine, ranitidine Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) : Esomeprazole, Oméprazole.	
ANTISPASMODIQUES ANTICHOLINERGIQUES	Oxybutinine, Trospium, Solifénacine (vesi- care*)	Prescrits dans l'hyperactivité vési- cale et l'incontinence, ces anti- spasmodiques entraînent une sé- cheresse buccales par leurs effets anticholinergiques.
BRONCHODILATEURS	<u>Anticholinergiques</u> : Ipratropium, Tiotropium	Bronchodilatateurs avec effets anticholinergiques.
CHIMIOThERAPIE	Cytotoxiques comme la bléomycine	Altération des glandes salivaires.
DECONGESTIONNANTS	Alpha stimulant : Pseudoéphédrine	Sympathomimétique retrouvé en association avec des antiH1 (cétiri- zine, loratadine), eux même pour- voyeurs de sécheresse buccale, dans les spécialités utilisées dans le traitement symptomatique des pathologies hivernales (rhume) pour diminuer l'obstruction nasale et la rhinorrhée.
DIURETIQUES	Furosémide, Hydrochlorothiazide, Spironolactone (analogues de l'hormone antidiurétiques), ...	Tous les diurétiques provoquent une sécheresse buccale par aug- mentation de la perte d'eau.
MEDICAMENTS DE L'ADENOME PROSTA- TIQUE ET DE LA RETEN- TION URINAIRE	<u>Alpha 1 bloquants</u> : Alfuzosine, Tamsulosine, Silodosine	L'inhibition des récepteurs alpha-1 diminue la production de salive.
MYORELAXANTS	Baclofène	Analogue du GABA ayant des ef- fets sympathomimétiques.
THYMOREGULATEURS (ou normothymiques)	Sels de lithium	Les sels de lithium provoquent le dysfonctionnement des glandes salivaires entraînant une dimi- nution du flux salivaire et induisent la diurèse.

Lors de la délivrance du médicament, il convient de rappeler au patient, surtout lors de l'instauration du traitement, le risque de xérostomie encouru et les conséquences qu'elle peut engendrer au niveau buccal. De plus, il faudra le motiver à opter pour une hygiène bucco-dentaire stricte et rigoureuse comprenant un nettoyage interdentaire quotidien efficace. Une consultation régulière chez un chirurgien-dentiste est également préconisée pour surveiller l'état bucco-dentaire.

3.2.2 Radiothérapie cervico-faciale

Les cancers de la tête et du cou comprennent deux sous catégories. La première, qui représente 90 % des tumeurs « tête et cou », regroupe les cancers de la cavité buccale, du pharynx et du larynx. Ils sont favorisés par le tabac et l'alcool. La seconde catégorie regroupe les tumeurs plus rares situées dans les fosses nasales ou les sinus, ou localisées dans les glandes salivaires et le cancer du nasopharynx.

D'après l'Institut National Du Cancer (INCa), l'incidence en France des cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS), c'est-à-dire les cancers de la lèvre, de la cavité orale, du pharynx et du larynx, est estimée à 14638 nouveaux cas par an en 2012 ce qui placent ces cancers au cinquième rang des cancers les plus fréquents. Ces cancers sont principalement masculins (80 % des nouveaux cas sont des hommes).

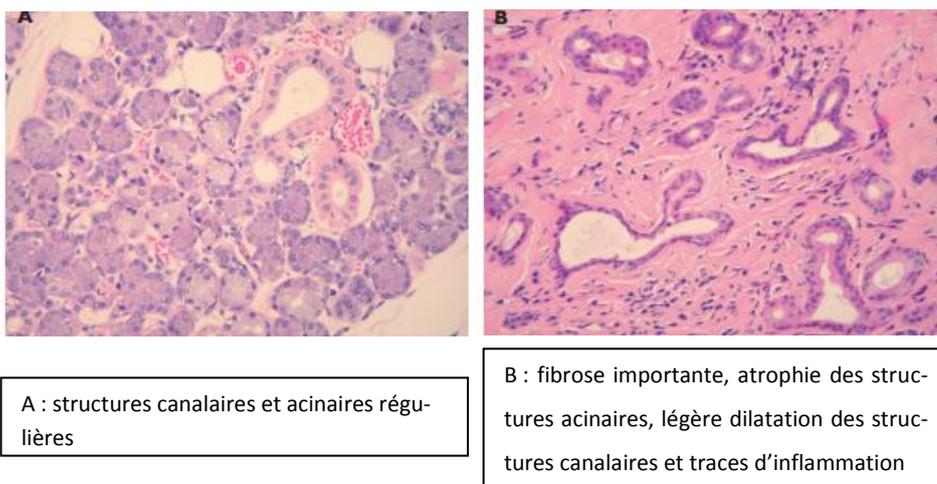
Une grande partie des patients atteints d'un cancer de la sphère ORL et d'un des cancers de la catégorie des cancers de la tête et du cou bénéficie d'une radiothérapie. Cette dernière permet d'éviter les traitements mutilants dans de nombreux cancers comme par exemple ceux du pharynx ou larynx (50). Cependant, en raison de la position de nombreuses tumeurs buccales, des tissus sains tels que les glandes salivaires sont souvent exposés à un rayonnement thérapeutique entraînant alors de nombreux effets indésirables, en particulier une xérostomie parfois irréversible et impactant sur la qualité de vie des patients.

La sécheresse buccale est l'un des effets secondaires le plus fréquemment retrouvé chez les personnes ayant subi une irradiation de la tête et du cou. Elle peut survenir dans les premières semaines de la radiothérapie et peut durer plusieurs semaines après la fin des séances d'irradiation. Cette toxicité aigüe est théoriquement réversible. D'autres effets secondaires aigus sont relatés au cours d'une radiothérapie comme l'apparition d'une mucite buccale, d'un érythème, d'un œdème, associés fréquemment à une douleur importante. Les

effets secondaires aigus pendant l'irradiation sont constants, mais leur intensité et leur durée varient selon la dose et la proportion de volume de l'organe concerné par l'irradiation. **(51)**

Les mécanismes de la radiosensibilité spécifique des glandes salivaires ne sont pas encore clairement définis. En effet, les cellules des glandes salivaires étant très différenciées, elles devraient donc en théorie être radiorésistantes. Cependant, la diminution du flux salivaire est observée précocement après l'irradiation ce qui suggère une radiosensibilité des glandes salivaires. L'hypothèse la plus probable expliquant ce phénomène, est une perturbation des voies de signalisation cellulaire. Les rayonnements induiraient une modification des phospholipides de la membrane cytoplasmique aboutissant à une inactivation des récepteurs muscariniques par perturbation de la transduction du signal membranaire. Les récepteurs muscariniques responsables, dans des conditions normales, de la sécrétion salivaire, leur inactivation induit donc une réduction du flux salivaire sans pour autant qu'il n'y ait de mort cellulaires. Les cellules acineuses souffrant de ces perturbations membranaires vont mourir progressivement à partir du dixième jour. **(1)(52)**

Une hyposialie, entraînant une xérostomie chronique, peut également apparaître dans les mois ou années qui suivent la fin de la radiothérapie. Ces séquelles tardives et irréversibles s'expliquent par l'incapacité des cellules souches à remplacer la perte des cellules matures, suite aux nombreux dommages causés par les radiations. Le nombre d'acini fonctionnels va donc diminuer, et les cellules acineuses vont progressivement être remplacées par des adipocytes et de la fibrose interstitielle (Figure 8). **(1)**



A : structures canalaire et acinaires régulières

B : fibrose importante, atrophie des structures acinaires, légère dilatation des structures canalaire et traces d'inflammation

Figure 8 : Histologie d'une glande salivaire normale (A) et d'une glande irradiée (B) (extrait de Guinand, Dulguerov, Giger ; 2007)

Une diminution importante du flux salivaire est observée durant les dix premiers jours de radiothérapie avec une réduction de la production salivaire pouvant atteindre jusqu'à 50 à 60 %. Passé cette période, la diminution du flux salivaire est d'environ 10 %, comparé aux conditions initiales. **(53)(54)(55)**

La dose totale de radiation ainsi que le volume total irradié, déterminent l'importance des dommages **(56)**. Pour des doses inférieures à 30 Gy les dommages causés par l'irradiation sont réversibles. L'hyposialie devient irréversible au-delà de 30 à 40 Gy **(53)**. Après une dose cumulée supérieure à 75 Gy, une dégénérescence irréversible des acini est observée et la qualité et quantité salive sont réduites. **(57)**

Spécifiquement, la dose de tolérance de la parotide se situerait autour de 25-30 Gy en dose moyenne. Il est démontré que le fait d'épargner l'une des deux glandes parotidiennes permet de récupérer un flux salivaire correct. Pour la glande sous-maxillaire, le bénéfice clinique de l'épargne reste encore à démontrer mais il semblerait que la dose moyenne délivrée doit être inférieure à 39 Gy (seuil au-delà duquel la récupération salivaire serait compromise) **(1)**. La vitesse de récupération de débit salivaire est inversement proportionnelle à la dose reçue.

En plus d'entraîner une hyposialie, la radiothérapie peut induire des modifications qualitatives de la salive. Celle-ci devient plus visqueuse et perd sa capacité tampon, par réduction du pH (le pH décroît de 7 à 5). Elle subit également des altérations de ses systèmes électrolytiques et de défense antibactériens, ce qui favorise la prolifération de microorganismes acidogéniques et cariogéniques comme *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus* et *Candida sp.* . **(53)(54)**

Trois ans après une radiothérapie, 64 % des patients survivants présentent une xérostomie modérée à sévère **(56)**. La cavité buccale va avoir un aspect sec et fissuré. La muqueuse ainsi fragilisée augmente le risque de gingivite et de saignements. Le manque de salive peut également conduire à une perlèche, des gerçures des lèvres, une halitose et provoquer des douleurs au niveau de la bouche et à l'intérieur de la cavité orale.

Afin de réduire au maximum le risque de séquelles par irradiation des tissus sains, de nouvelles techniques de radiothérapie ont vu le jour afin d'assurer un meilleur ciblage anatomique de la zone à irradier. La radiothérapie conformationnelle en trois dimensions a ainsi laissé progressivement sa place à la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI). Validée en 2003 par la Haute Autorité de santé (HAS), cette technique est devenue la référence pour traiter les cancers des VADS. La HAS a notifié dans son rapport

qu'elle apportait un bénéfice majeur aux patients : elle réduit les effets secondaires (xérostomie, dysphagie, fibrose, etc.) et améliore les résultats pour des cancers nécessitant des volumes d'irradiation complexes comme ceux du cavum et des fosses nasales. Cependant, c'est une technique coûteuse qui demande des moyens humains importants, une expertise et une pratique régulière. **(56)(58)**

En plus de la RCMI, un médicament cytoprotecteur à large spectre, peut être utilisé pour protéger sélectivement les tissus sains contre les effets cytotoxiques de certains agents de chimiothérapie et de radiothérapie. Il s'agit de l'amifostine (Ethyol[®]) ou éthanethiol 2-[(3-aminopropyl) amino]-dihydrogène phosphate (ester), une prodrogue qui est déphosphorylée en son métabolite actif, le WR-1065 (fonction thiol libre), par la phosphatase alcaline présente dans la membrane plasmique. Dans les tissus tumoraux, l'expression de la phosphatase alcaline est réduite ce qui explique la faible accumulation de l'amifostine dans ces tissus. Un essai international de phase III mené chez 315 patients atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou et traités par radiothérapie associée ou non à l'administration d'amifostine a montré que l'amifostine réduisait de manière significative la xérostomie aiguë et tardive **(59)**.

Associée à d'autres complications comme la mucite, les parodontopathies ou l'ostéoradionécrose, la xérostomie va impacter considérablement sur la qualité de vie de la personne. Les traitements anticancéreux entraînant de nombreux effets secondaires au niveau de la sphère buccale, une évaluation de l'état buccodentaire est recommandée avant toute thérapeutique anticancéreuse, ainsi que la réalisation d'un suivi des patients au cours du traitement, et à plus long terme, dans le but de prévenir ou réduire les effets délétères **(57)**.

3.3 Syndrome de Gougerot-Sjögren ou syndrome de Sjögren

Le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS), ou syndrome de Sjögren (SS), est une maladie auto-immune chronique touchant les glandes exocrines (principalement les glandes salivaires et lacrymales). Elle est caractérisée par un infiltrat lymphoïde aboutissant à la destruction progressive de ces glandes. Ce syndrome peut être secondaire à une autre maladie systémique (cf. partie « Epidémiologie ») ou associé à d'autres maladies auto-immunes spécifiques d'organes (notamment les thyroïdites auto-immunes et la cirrhose biliaire primitive) mais il

peut également être isolé. Dans ce dernier cas on parle de syndrome de Sjögren primitif (SSp). **(4)(45)**

3.3.1 Clinique

Si le tableau clinique caractéristique de ce syndrome associe une sécheresse oculaire et buccale à une asthénie et à une atteinte articulaire, les manifestations cliniques peuvent être très diverses. Ainsi, pour un tiers des patients environ, une atteinte systémique touchant différents organes tels que la peau (lésions tissulaires), les articulations (arthralgies, arthrite), les muscles (myalgies), le système nerveux, les poumons ou les reins apparaît et peut être révélatrice de la maladie. **(30)(45)**

La complication majeure et la plus sévère de cette pathologie est un lymphome, observé chez 5 % à 10 % des patients, et qui survient généralement après plusieurs années d'évolution. **(45)(60)(61)**

3.3.2 Physiopathologie

La physiopathologie de cette maladie est complexe et multifactorielle. Les mécanismes étiologiques ne sont pas encore entièrement élucidés, mais des facteurs génétiques, environnementaux et immunologiques semblent jouer un rôle dans l'apparition de la maladie. Certains facteurs environnementaux comme les virus (principalement le virus d'Epstein-Barr (EBV) et les virus Coxsackie), les hormones (le faible taux d'œstrogènes chez les femmes en périménopause), le stress et les expositions professionnelles contribueraient au développement du syndrome de Sjögren, en déclenchant une réaction inflammatoire chez des personnes prédisposées génétiquement à cette maladie. **(25)(62)**

L'infiltrat lymphocytaire caractéristique de la maladie est constitué en majorité par des lymphocytes T (LTCD4⁺), mais sont également retrouvés des lymphocytes B (LB) et des plasmocytes. La migration dans les glandes salivaires des lymphocytes est contrôlée par les chimiokines, et va provoquer l'apoptose des cellules épithéliales des glandes salivaires (facteur principal de sécheresse glandulaire). La sécrétion de cytokines « pro-inflammatoires » par les cellules épithéliales et lymphocytes, ainsi que l'activation de LB et la production d'auto-anticorps, participeraient au dysfonctionnement glandulaire.

Cependant, dans la plupart des cas, la destruction glandulaire est partielle et ne touche que 50 à 70% des glandes, ce qui laisse une partie de glandes saines et donc fonctionnelle, apte à produire une quantité minimale de salive et de larmes **(4)(25)** . Pourtant, la majorité des

patients présente un syndrome sec avec une absence totale de sécrétions salivaires et lacrymales. Certains auteurs soulignent donc la possibilité d'une inhibition des acini sains restant soit par des cytokines (notamment IL-1 et TNF alpha), soit par des anticorps anti-récepteurs muscariniques M3 ou encore par une distribution anormale de l'aquaporine 5 (canal à eau situé classiquement au niveau de la partie apicale des cellules acineuses, mais se retrouvant à la partie basale de la cellule chez les patients atteints de SS et donc non fonctionnelle).

(4)(63)

3.3.3 Diagnostic

Les symptômes présentés par les patients atteints du SSp (sécheresse oculaire et buccale, douleurs, fatigue) ne sont pas spécifiques de cette pathologie et sont retrouvés dans la population générale dans de nombreuses situations telle que la prise de certains médicaments, le syndrome anxio-dépressif, le vieillissement. En 2002, afin d'harmoniser l'approche diagnostique, la communauté médicale internationale a choisi d'utiliser les critères européens « révisés » ou « Consensuels américano-européens » établis par l'American European Consensus Group (AECG) qui regroupent des paramètres cliniques subjectifs et objectifs, ainsi que des données biologiques, immunologiques et histologiques (Tableau II).

Le diagnostic de SSp est posé si quatre des items (Tableau II) sont relevés chez le patient avec présence obligatoire de signes histologiques (item 5) ou immunologiques (item 6), ou si trois des quatre items objectifs (items 3, 4, 5 et 6) sont présents.

Un SGS secondaire est diagnostiqué chez un patient présentant une maladie auto-immune, si les symptômes oculaires (item 1) ou buccaux (item 2) s'accompagne de deux items objectifs : signes objectifs d'atteinte oculaire (item 3), signes objectifs d'atteinte salivaire (item 4), signes histologiques (item 5).

Enfin, devant le caractère non spécifique de la sécheresse buccale et ophtalmique et les autres signes cliniques retrouvés au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren, des critères d'exclusion ont été définis :

- antécédent d'irradiation cervicofaciale ;
- infection par le VHC ou le VIH ;
- lymphome préexistant ;
- sarcoïdose systémique ;
- réaction du greffon contre l'hôte ;

- traitements anticholinergiques (après une période dépassant quatre fois la demi-vie du produit).

Ces critères révisés permettent de poser le diagnostic avec une spécificité de 95% et une sensibilité de 84 à 90%. **(25)**

Tableau II : Critères diagnostiques de l'AECG pour le Syndrome de Gougerot-Sjögren **(25)(45)**

Item 1	Symptômes oculaires	Au moins l'un des trois critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> - Sensation quotidienne, persistante et gênante d'yeux secs depuis plus de trois mois ; - Sensation fréquente de « sable dans les yeux » ; - Utilisation de larmes artificielles plus de trois fois par jour.
Item 2	Symptômes buccaux	Au moins l'un des trois critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> - Sensation quotidienne de bouche sèche depuis plus de trois mois ; - A l'âge adulte : épisode récidivants ou permanents de gonflement parotidien ; - Consommation fréquente de liquide pour avaler les aliments secs.
Item 3	Signes objectifs d'atteinte oculaire	Au moins l'un des deux tests ci-dessous positif : <ul style="list-style-type: none"> - Test de Shirmer ≤ 5 mm à l'un des deux yeux ; - Score de Van Bijsterveld ≥ 4.
Item 4	Signes objectifs d'atteinte salivaire	Au moins l'un des trois tests ci-dessous positif : <ul style="list-style-type: none"> - Flux salivaire non stimulé $< 1,5$ mL/15 min ; - Scintigraphie salivaire anormale ; - Scintigraphie parotidienne : présence d'ectasies diffuses sans obstruction.
Item 5	Signes histologiques	Sialadénite lymphocytaire (focus score ¹ ≥ 1 sur la BGSA ² , équivalent au grade 3 ou 4 selon Chisholm).
Item 6	Présence d'auto-anticorps	Présence d'anticorps anti-SSa (Ro) ou d'anti-SSb (La).

¹ Focus score : nombre de foyers par 4mm² de tissu glandulaire (un foyer étant défini par l'agglomérat d'au moins 50 cellules mononucléées).

² BGSA : biopsie de glande salivaire accessoire.

Le procédé de réalisation des différents tests utilisés pour objectiver le syndrome sec oculaire et buccal selon les critères de l'AECG sont présentés dans le tableau ci-dessous (Tableau III).

Tableau III : Principaux tests réalisés pour objectiver un syndrome sec oculaire et buccal selon les critères de l'AECG **(45)(60)**

Nom du test	Principe	Réalisation	Interprétation
Test de Schirmer	Mesurer la sécrétion lacrymale.	Laisser cinq minutes un papier buvard (5 x 35 mm) au niveau du cul de sac lacrymal interne et inférieur des deux yeux.	Positif si la portion de papier imbibée < 5 mm à 5 min pour au moins l'un des deux yeux.
Mesure du flux salivaire non stimulé	Mesurer la sécrétion salivaire.	Cracher dans une « salivette » pendant quinze minutes puis peser le tube (1 mL = 1g).	Positif si le débit salivaire < 0,1 mL/min.
Calcul du score de Van Bijsterveld après examen au vert de Lissamine	Mettre en évidence une kératoconjonctivite sèche.	Appliquer le vert de Lissamine sur la cornée. En cas de kératite, des zones de coloration irrégulière apparaissent. Chaque partie de la cornée est cotée de 0 à 3 (nasale, centrale et temporale).	Calcul du score de Van Bijsterveld en additionnant le score des différentes parties de cornée. Positif si score ≥ 4 à au moins l'un des deux yeux.

En 2012, l'American College of Rheumatology (ACR), suite au travail du groupe Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance (SICCA) composé de rhumatologues, d'ORL et d'ophtalmologistes, suggère de nouveaux critères qui prennent en compte la sécheresse oculaire objective, l'infiltrat salivaire lymphocytaire et la présence d'anomalies immunologiques (anticorps antinucléaires et facteurs rhumatoïdes, ou anticorps anti-SSA/SSB). Ces critères sont reportés dans le tableau ci-dessous (Tableau IV). **(30)(45)**

Tableau IV : Critères diagnostiques et critères d'exclusion proposés par l'ACR en 2012 pour le Syndrome de Gougerot-Sjögren (45)

Les critères diagnostiques proposées par les experts du groupe SICCA.	
Anticorps anti-SSA et/ou anticorps anti-SSB ou (anticorps anti-nucléaires à un taux $\geq 1/320$ et facteur rhumatoïde positif)	
Présence d'un infiltrat lymphocytaire sur la biopsie des glandes salivaires accessoires avec focus score ≥ 1	
Score de coloration ophtalmique après examen au vert de Lissamine et à la fluorescéine ≥ 3 (Ocular Staining Score)	
Selon ces critères, le diagnostic de syndrome de Sjögren peut être retenu lorsque 2 des 3 critères ci-dessus sont présents.	
Les critères d'exclusion proposés par le groupe SICCA.	
Antécédent de radiothérapie cervico-faciale	
Infection par le virus de l'hépatite C	
Infection par le virus du VIH	
Sarcoïdose	
Amylose	
Réaction du greffon contre l'hôte	
Syndrome IgG4	

3.3.4 Traitement

Aucun traitement n'a fait preuve de son efficacité dans le SS. Le traitement de fond mis en place a pour objectif de limiter les conséquences fonctionnelles de la maladie en agissant sur la composante inflammatoire. L'hydroxychloroquine (Plaquénil®) est largement utilisée pour traiter les atteintes extraglandulaires du SS. Le méthotrexate peut être administré en cas de polyarthrite ou après échec de l'hydroxychloroquine.

L'essentiel de la prise en charge du syndrome sec repose sur des règles hygiéno-diététiques (cf. « 3^{ème} partie : prise en charge de la xérostomie à l'officine »). Des substituts salivaires et/ou des sialogogues pourront être prescrits afin de lutter contre la xérostomie. La sécheresse oculaire peut être améliorée par l'emploi de larmes artificielles, de polymères visqueux ou de collyre à base de ciclosporine.

Enfin, des antalgiques et une corticothérapie à petite dose peuvent être utilisés contre les douleurs. Des benzodiazépines ou des antidépresseurs tricycliques sont également utilisés en

cas de douleurs neuropathiques liée à la maladie. A noter toutefois que ces derniers risquent d'aggraver le syndrome sec buccal. **(60)**

3.4 Autres étiologies

3.4.1 Sarcoïdose et amylose

La sarcoïdose est une maladie systémique de cause inconnue, caractérisée par la formation de granulomes immunitaires dans les organes atteints, avec en premier lieu les poumons et le tissu lymphoïde. Le syndrome sec pouvant être observé lors de la sarcoïdose est souvent modéré **(64)**. Une xérostomie et une hypertrophie des glandes salivaires sont retrouvées dans 9% des cas de sarcoïdose **(65)**.

L'amylose désigne un ensemble de pathologies caractérisées par un dépôt fibrillaire extracellulaire insoluble (dépôts d'amylose). Les dépôts d'amylose peuvent être localisés ou diffus et atteindre plusieurs organes. Une macroglossie, une hypertrophie gingivale ou une infiltration des glandes salivaires sont classiquement décrits. Un syndrome sec, touchant davantage la bouche que les yeux, est présent chez 1 à 5 % des patients ayant une amylose. **(64)**

3.4.2 Diabète

Le diabète, qu'il soit de type 1 ou de type 2, est généralement associé à une diminution du flux salivaire. Cette diminution du flux salivaire serait due à des dommages du parenchyme glandulaire, aux altérations de la microcirculation vers les glandes salivaires, à la déshydratation et aux perturbations de l'équilibre glycémique.

Dans une étude portant sur des patients souffrant de diabète de type 1, Moore *et al.* **(66)** ont mis en évidence une fréquence plus élevée de xérostomie chez les patients diabétiques par rapport au groupe témoin ainsi qu'une diminution du flux salivaire. Dans une autre étude **(67)**, les auteurs ont montré que les patients présentant un diabète avaient une activité sécrétoire salivaire réduite.

3.4.3 Infections virales

Une sécheresse buccale peut se manifester au cours de certaines infections virales.

- Le virus de l'hépatite C (VHC)

Le VHC est présent dans la salive d'environ la moitié des malades ayant une virémie plasmatique positive. 12 % des sujets atteints par le virus de l'hépatite C présente une xérostomie **(65)**. Dans une cohorte de patients infectés par le VHC, Henderson *et al.* ont mis en évidence une diminution du flux salivaire **(30)**. L'hypothèse principale avancée pour expliquer ce phénomène semble être liée à la présence d'un infiltrat lymphoïde salivaire, identique à celui observé dans le SS, mais non associé à la présence d'auto-anticorps nucléaires. Cet infiltrat a été décrit chez 50 % des patients atteints d'une hépatite C chronique. **(65)(68)**

- Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

Une xérostomie et une hyposialie sont souvent associées au VIH. 2 à 10 % des patients vivants avec le VIH montrent des signes d'hypofonctionnement des glandes salivaires et de xérostomie **(42)**. Le VIH est responsable d'une diminution significative du flux salivaire et d'une altération de la composition de la salive et ce dès les stades précoces de l'infection (pour des taux de LT CD4⁺ > 200/mm³ de sang) **(69)(70)**. Plusieurs hypothèses sont évoquées pour expliquer le phénomène de sécheresse buccale liée à l'infection par le VIH. Certains auteurs suggèrent que le VIH peut entraîner un infiltrat inflammatoire parenchymateux dès les premiers stades de l'infection, que les modifications lipodystrophiques secondaires à l'utilisation des inhibiteurs de protéase pourraient être responsables de l'hypertrophie glandulaire, ou encore que la structure chimique des inhibiteurs de protéase modifierait la structure et la composition de la salive ce qui diminuerait le flux salivaire.

A noter également que près d'un tiers des personnes vivants avec le VIH dans le monde est suspecté d'être co-infecté par le VHC, virus également responsable de sécheresse buccale.

D'autres infections virales comme l'infection par le virus Epstein-Barr (EBV) ou par le HTLV-1 (Human T-cell lymphotropic virus type 1) semblent également responsables de sécheresse buccale.

3.4.4 Lithiase salivaire

Les lithiases salivaires sont des calculs qui bloquent un canal excréteur. Elles touchent en majorité les glandes submandibulaires. La taille du canal de Wharton, qui est plus long que le canal de Sténon et qui possède un ostium plus étroit, associé à un écoulement de la salive submandibulaire du bas vers le haut, favorisant alors la stase salivaire, et à une salive submandibulaire plus épaisse, expliqueraient la fréquence plus élevée des lithiases submandibulaires (71). Il s'agit le plus souvent de calculs (sels de calcium), parfois multiples, qui migrent avec le flux salivaire. L'étiologie exacte est encore incertaine, même si le tabagisme et des antécédents lithiasiques personnels ou familiaux ont été rapportés. L'obstruction d'un canal excréteur d'une glande majeure peut entraîner un assèchement de la bouche. Toutefois, dans la plupart des cas, les autres glandes salivaires compensent et il n'y a pas de xérostomie franche. (65)

3.4.5 Tumeur des glandes salivaires

Les cancers des glandes salivaires et toutes les lésions chroniques dégénératives peuvent être la cause d'hyposalivie. Le traitement chirurgical consistant en la suppression partielle ou totale de la glande mais surtout le traitement par la radiothérapie sont responsables d'un déficit salivaire.

3.4.6 Troubles des conduites alimentaires

Anorexie mentale, boulimie et compulsions alimentaires constituent les troubles du comportement ou conduite alimentaire (TCA). Une sécheresse buccale peut être retrouvée chez des personnes souffrant de TCA. Certains facteurs tels qu'un déséquilibre hydrique dû à une surconsommation de diurétiques et/ou de laxatifs ainsi que des vomissements fréquents peuvent jouer un rôle dans le dessèchement de la cavité buccale. Cependant, aucune altération physiologique des glandes salivaires n'est observée chez ces patients, ce qui suggère que la xérostomie observées chez les patients souffrant de TCA semble plus liée à la prise de psychotropes prescrits dans le traitement de ce type de troubles du comportement, qu'aux troubles somatiques engendrés par ces comportements alimentaires eux-mêmes. (72)

3.4.7 L'oxygénothérapie

L'apport d'oxygène dans le cas d'une ventilation non invasive à domicile, est habituellement réalisé au moyen d'un concentrateur d'oxygène ou de bouteilles d'oxygène liquide. Les deux systèmes délivrent de l'oxygène qui est très sec, et qui peut provoquer une sécheresse de la

muqueuse nasale ou buccale, et conduire à une mauvaise tolérance du système de ventilation. Le fait de faire transiter l'oxygène par un humidificateur avant d'arriver au patient peut diminuer l'effet asséchant. **(73)**

3.4.8 **Maladie du greffon contre l'hôte**

La maladie du greffon contre l'hôte apparaît lorsque les cellules immunitaires greffées (les lymphocytes T) identifient en tant que corps étrangers, les cellules de l'organisme du patient et les attaquent. Une diminution de la sécrétion salivaire des parotides due à une fibrose peut survenir, conduisant à une altération de la composition salivaire. **(65)**

3.4.9 **Hémodialyse**

La sécheresse buccale est une complication fréquente chez les hémodialysés chroniques **(74)**. Une étude multicentrique internationale et prospective (ORAL-D) menée auprès de 4720 patients hémodialysés à l'aide de questionnaires et de recueils salivaires a montré que la soif et la xérostomie étaient très répandues dans cette population, et que la sécheresse buccale interférait avec leur vie quotidienne **(75)**.

3.4.10 **Toxicomanie**

- Le tabac

La nicotine contenue dans le tabac est un antagoniste des récepteurs cholinergiques qui va entraîner une inhibition modérée de la sécrétion salivaire dans le cas d'une consommation régulière.

- Le Cannabis et les amphétamines

Une diminution du débit salivaire est observée chez la majorité des consommateurs réguliers de cannabis. Une xérostomie s'installe rapidement après avoir fumé le cannabis et persiste plusieurs heures. Il semblerait que l'hyposialie soit due aux propriétés parasympatholytiques du tétrahydrocannabinol (THC) contenu dans le cannabis. **(46)**

Une baisse de la sécrétion salivaire est également décrite chez les consommateurs d'amphétamines, substances stimulantes dérivées de l'amphétamine. Cette réduction du débit salivaire est associée à une diminution du calcium et des phosphates salivaires, ce qui peut expliquer l'incidence élevée de caries observée chez les consommateurs d'amphétamines **(76)**.

4 Conséquences de l'hyposialie et de la xérostomie

Si l'hyposialie peut sembler constituer un problème de santé bénin, la sécheresse buccale qu'elle entraîne peut avoir de nombreuses conséquences pour ceux qui en souffrent et impacter sur leur qualité de vie : pathologie bucco-dentaires (carie, parodontopathie, muguet,...), difficulté à mastiquer, perturbation du sommeil, perte de confiance en soi pour cause de mauvaise haleine (halitose).

4.1 Conséquences locales de la sécheresse buccale

4.1.1 Altération des muqueuses buccales

Objectivement, la muqueuse buccale des personnes souffrant de xérostomie est rouge et sèche, la muqueuse linguale est dépapillée. Du fait d'une sécheresse locale, la langue et les lèvres vont avoir tendance à être fissurées et sont souvent collées le matin par une salive épaisse. La présence de plaies ou d'érosions muqueuses pouvant s'ulcérer au niveau de la langue, de l'intérieur de la bouche, ou des lèvres va être à l'origine de douleurs. Des glossites (inflammations de la langue) et stomatites (inflammations de la muqueuse buccale) avec sensations de paresthésies et de brûlures aggravées par les aliments acides ou épicés, sont fréquemment décrites. **(34)(48)(77)(40)**

4.1.2 Perturbations du microbiote oral

Le milieu buccal est un écosystème complexe dans lequel cohabite un grand nombre de micro-organismes, dont certains sont impliqués dans l'apparition de pathologies buccodentaires **(78)**. *Streptococcus mutans* et *Lactobacillus spp.* sont associés aux caries dentaires, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia* et *Prevotella nigrescens* seraient impliqués dans l'inflammation gingivale, *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus* et les bactéries entériques sont responsables d'atteintes des muqueuses **(79)**.

L'hyposialie va induire des modifications du microbiote oral et se compliquer d'infections buccales comme les infections fongiques et les infections bactériennes, ces dernières étant à l'origine de gingivites et de parodontites, conduisant à une détérioration de l'état dentaire.

Les infections fongiques sont fréquentes et souvent récidivantes, notamment les candidoses buccales. Elles vont être responsables de douleurs buccales surtout si elles sont associées à

une mucite, une dysgueusie (goût métallique), une dysphagie, ce qui participe à l'altération de la qualité de vie des patients. **(80)**

Il existe trois formes cliniques de candidoses oropharyngées **(25)** :

- La candidose pseudomembraneuse ou muguet : la plus classique, caractérisée par des lésions blanc-jaunâtre, fermes, en placards ou confluentes, adhérentes aux muqueuses. Elles envahissent la langue, les gencives et le palais.
- La candidose érythémateuse atrophique : les lésions sont multifocales (palais, dos de la langue), la muqueuse est luisante, rouge et la langue dépapillée. Elle est notamment retrouvée chez les porteurs de prothèse amovible.
- La candidose hyperplasique ou pseudo tumorale : elle siège au niveau de la muqueuse jugale et de la langue sous la forme de plaques blanc-jaunâtre.

La perlèche, ou chéillite, accompagne souvent les candidoses oropharyngées. Elle correspond à une inflammation de la commissure labiale et entraîne une fissure humide, érythémateuse, squameuse ou croûteuse souvent bilatérale.

Dans leur étude publiée en 2003 **(79)**, Almstahl *et al.* ont comparé la flore microbienne orale d'un groupe témoin (adultes ne souffrant pas d'hyposialie) à quatre groupes d'individus de même tranche d'âge (54 + /- 8 ans) souffrant d'hyposialie associée :

- à une radiothérapie de la tête et du cou,
- à un syndrome de Sjögren primaire,
- à des médicaments ou d'origine inconnue (origine idiopathique),
- à un traitement par neuroleptiques.

Les résultats de cette étude montrent notamment une différence significative du nombre de lactobacillus et de *Candida albicans*, entre le groupe témoin et les groupes « hyposalivation » avec une fréquence plus élevée pour ces derniers.

4.1.3 **Atteintes dentaires : carie, parodontopathie et érosion**

Les bactéries cariogènes de la plaque (*Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Actinomyces*) sont à l'origine de la production d'acides organiques responsables d'une déminéralisation de l'émail et de la dentine. En situation normale, grâce au pouvoir tampon de la salive, les ions contenus en quantité suffisante dans la salive, permettent une reminéralisation de l'émail. Physiologiquement, il y a en permanence alternance entre les phases de déminéralisation et de re-

minéralisation. Cependant, lors d'une diminution de la sécrétion salivaire, les baisses de pH sont plus fréquentes et durables et un déséquilibre s'installe en faveur d'une déminéralisation entraînant le développement de lésions carieuses. Ces caries sont généralement multiples, à progression rapide et peuvent aboutir à une édentation si rien n'est fait.

La réduction du débit salivaire conduit à une accumulation locale des acides et des sucres. Le tartre et la plaque dentaire vont se former plus rapidement et devenir plus abondants. Une parodontopathie, c'est-à-dire une inflammation du parodonte suite à une agression bactérienne, peut alors survenir. L'inflammation peut se limiter à la gencive, on parle dans ce cas de gingivite, mais peut aussi se propager à l'ensemble du tissu de soutien de la dent évoquant alors une parodontite (Figure 9). Ce dernier stade entraîne la résorption de l'os alvéolaire ce qui peut aboutir à la perte de la dent. **(25)(81)**

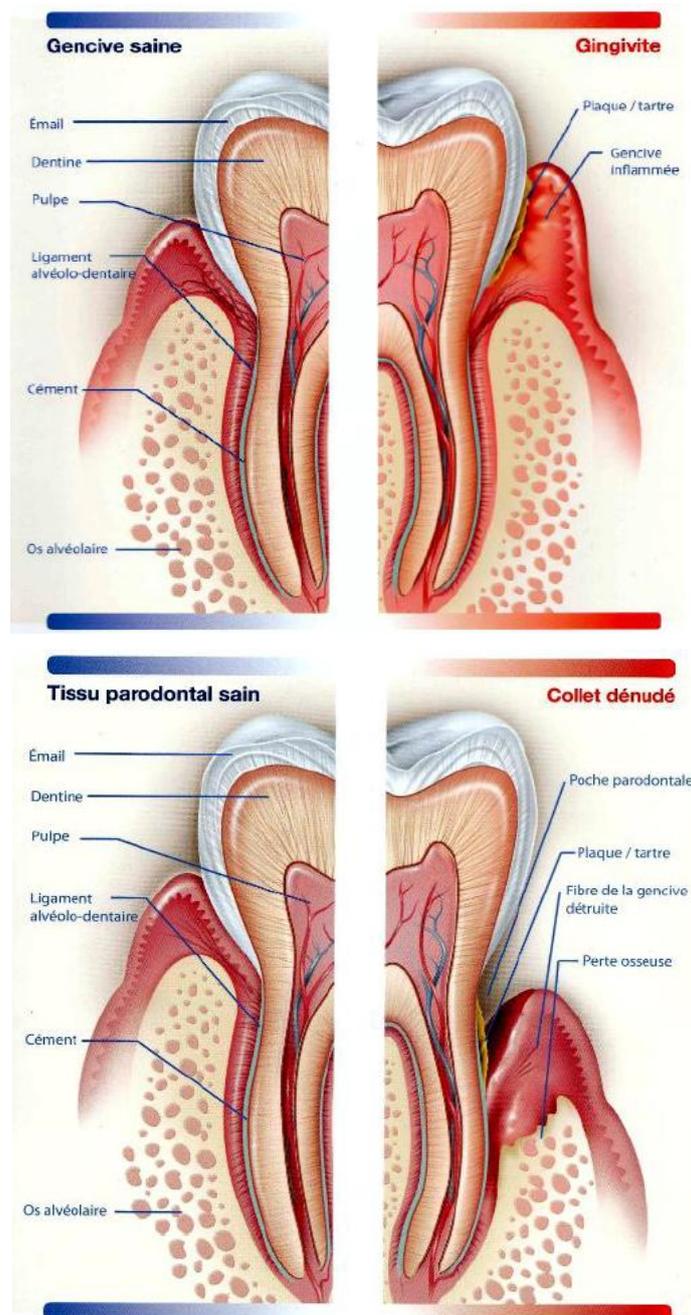


Figure 9 : Comparaison entre un tissu parodontal sain/gingivite et tissu parodontal sain/parodontite (Laboratoire GSK®)

L'attaque acide au niveau des surfaces amélaire puis dentinaires, va également être responsable du phénomène d'érosion, défini comme la perte irréversible de substance dentaire (émail et dentine) (82). Au stade précoce, l'érosion est responsable d'une disparition du relief de surface souvent inaperçue. Les stades plus avancés vont être caractérisés par une perte d'émail dentaire plus prononcée, pouvant laisser apparaître une coloration jaune (signe d'atteinte de la dentine), et une hypersensibilité dentaire (Figure 10).



Figure 10 : les différents stades d'érosion dentaire
(Laboratoire GABA France)

4.1.4 Halitose

La diminution du flux salivaire favorise l'halitose, ou « mauvaise haleine ». Il est estimé que dans 85% des cas l'halitose a une origine buccodentaire **(83)**.

L'accumulation et la dégradation de composés organiques (débris alimentaires et cellules épithéliales desquamées) présents sur la surface des dents et la langue par des bactéries anaérobies, conduit à la production de différents composés malodorants comme les composés sulfurés volatils (CSV) responsables de la majorité des cas d'halitose et caractérisés par une odeur de soufre ou d'œuf pourri. Les lésions de la muqueuse buccale (aphtes, ulcérations), fréquemment retrouvées dans la bouche des patients atteints de xérostomie peuvent également être à l'origine de l'halitose. **(84)**

4.1.5 Difficulté du port de prothèse dentaire amovible

La salive joue un rôle majeur dans la rétention et l'adhésion des prothèses dentaires amovibles. Le film salivaire qui se forme entre l'appareil et la muqueuse buccale permet l'adhésion de la prothèse à la muqueuse. Pour avoir une bonne rétention, un certain volume de salive est nécessaire. Trop ou pas assez de salive tendra à déstabiliser la prothèse. Chez les patients souffrant de xérostomie, le port de prothèse amovible devient donc compliqué.

De plus, la fragilisation des muqueuses buccales rend le port de prothèses dentaires très douloureux, en sachant que la muqueuse buccale est beaucoup plus traumatisée chez un porteur de prothèse dentaire amovible souffrant d'hyposialie, que chez un individu hyposialique non appareillé.

4.2 Conséquences générales de la sécheresse buccale

La sécheresse buccale peut entraîner un préjudice esthétique notamment par la dégradation de l'état buccodentaire et avoir un retentissement général aboutissant à une altération de la qualité de vie.

4.2.1 Conséquences fonctionnelles

La diminution de la lubrification des muqueuses buccales due à l'hyposialie, associée à une salive épaisse et collante, complique les mouvements coordonnés des lèvres, de la langue et des joues, nécessaires à la phonation.

Les personnes souffrant de xérostomie présentent fréquemment des troubles de la mastication et de la déglutition. De plus, l'hyposialie diminue la capacité d'apprécier les aliments puisque la salive joue un rôle dans la gustation. Le manque de salive peut être également responsable de la survenue d'un reflux gastro-oesophagien. A long terme, des conséquences nutritionnelles sont donc à craindre avec une perte de poids possible du fait de la perte de plaisir à manger. **(59)**

Les troubles de la déglutition peuvent également avoir un impact sur la prise médicamenteuse. Devant la difficulté à déglutir, les médicaments vont avoir tendance à rester plus longtemps dans la cavité buccale ce qui peut, dans certains cas, provoquer une ulcération au niveau de la muqueuse de la joue. Les lésions irritatives sont souvent retrouvées lors de l'utilisation d'un médicament acide, basique, alcoolisé ou autre, appliqué trop longtemps au contact de la muqueuse orale. Des stomatites de contact, réactions de la muqueuse après contact répété avec un agent causal, ont été décrites par le Centre de Pharmacologie Médicale du CHU de Montpellier en 2011 **(85)**, avec les médicaments suivants : les biphosphonates principalement, les antibiotiques (tétracyclines), les antiseptiques (chlorexidine), les anticancéreux, les anesthésiques locaux, l'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), le lithium, les stéroïdes locaux, le chlorure de potassium, le menthol, le phénol, le camphre, les dentifrices (cinnamoraldéhyde, lauryl sulfate ...) et le peroxyde d'hydrogène.

Il convient donc de prendre en considération ce risque, lors de la délivrance de médicaments chez un patient présentant une xérostomie.

4.2.2 Conséquences sociales et psychologiques

Des difficultés d'élocution sont observées chez les personnes souffrant de xérostomie ce qui rend difficile les conversations et les prises de parole plus de quelques minutes. Ceci peut aboutir à une désocialisation.

Outre les douleurs et les infections, un mauvais état dentaire entraînent fréquemment une détérioration de l'apparence physique qui nuit à l'estime de soi et peut avoir des conséquences défavorables sur la vie sociale. Ceci aboutit à une dégradation de la qualité de vie et de la relation avec autrui : perte du plaisir de manger, sentiment de gêne ou d'anxiété, crainte de parler, de sourire, d'embrasser, perte de confiance en soi. C'est souvent aussi un obstacle à l'insertion sociale et professionnelle. La détérioration de l'image de soi et la dégradation de la denture, associées à des douleurs buccodentaires présentent au quotidien, peuvent accentuer des troubles psychiatriques et anxio-dépressifs déjà présents. **(33)(86)**

4.2.3 Conséquences pharmacologiques

Les conséquences bucco-dentaires peuvent retentir sur la pharmacologie (notamment cinétique) des médicaments administrés par voie orale, car la salive intervient dans le processus de solubilisation de comprimés, dans la déglutition et « l'explosion » des comprimés au niveau gastrique. C'est le cas notamment pour les comprimés orodispersibles ou les lyophilisats (forme lyoc) et les comprimés sublinguaux dont la dissolution intrabuccale va être limitée du fait de l'absence de salive. Pour ces trois formes galéniques, les patients souffrant de sécheresse buccale peuvent humidifier leur muqueuse en buvant un peu d'eau avant la prise du médicament. Les produits d'hygiène buccale pourront être mal tolérés du fait de l'altération des muqueuses. L'ensemble nuira à la l'observance thérapeutique.

Le caractère invalidant de l'hyposialie et les conséquences diverses et nombreuses qu'elle entraîne sont souvent négligées. La sécheresse buccale doit être considérée comme une atteinte réelle à la qualité de vie. Il apparaît donc essentiel de diagnostiquer une sécheresse buccale afin d'en limiter rapidement l'impact.

5 Diagnostic de l'hyposialie et de la xérostomie

5.1 L'interrogatoire

L'interrogatoire du patient permet de révéler des signes fonctionnels majeurs, comme la nécessité de boire beaucoup au cours des repas, une gêne à la mastication ou à l'élocution, mais aussi des antécédents thérapeutiques psychotropes (anxiolytiques, et neuroleptiques au long cours (mois, années)). **(30)**

Le pharmacien peut être considéré comme le professionnel de santé le mieux placé pour dépister une sécheresse buccale grâce à un interrogatoire rapide au comptoir. En effet, ce dernier a accès au dossier pharmaceutique du patient et peut ainsi repérer d'éventuels traitements capables d'entraîner une sécheresse buccale. De plus, le pharmacien peut ouvrir la discussion suite à l'achat par le patient de thérapeutiques pouvant être utilisées pour pallier un déficit salivaire (gommes ou pastilles à sucer, bain de bouche, substituts salivaires...). Ainsi, face à des patients présentant un risque d'hyposialie comme les personnes âgées (> 60 ans), les personnes poly-médicamentées ou les patients prenant un traitement susceptible de diminuer le flux salivaire, le pharmacien peut poser quelques questions simples afin de déterminer une atteinte potentielle des glandes salivaires. Une réponse positive à chacune des questions citées ci-dessous est en faveur d'une hyposialie **(87)**.

- Avez-vous l'impression de manquer de salive ?
- Avez-vous la bouche sèche le matin au réveil ?
- Avez-vous des difficultés à avaler les aliments ?
- Avez-vous tendance à boire pour vous aider à avaler les aliments secs ?

Il peut également être intéressant de connaître le mode d'apparition de la xérostomie : la survenue brusque d'une sécheresse buccale est souvent caractéristique d'une origine iatrogène, alors qu'une installation progressive évoque plutôt une maladie systémique.

Devant un interrogatoire révélant une possible xérostomie, il faudra rechercher d'autres localisations de sécheresse : oculaire, génitale, digestive, trachéo-bronchique, caractéristiques d'un syndrome sec retrouvé dans certaines maladies systémiques, notamment dans le SGS.

5.2 La clinique : la clé de l'orientation diagnostique

L'examen buccal constate des muqueuses ternes, érythémateuses, sèches, parfois fissurées. La muqueuse linguale est décapillée et vernissée (Figure 11). Des candidoses extensives ou chroniques (perlèches, glossites, stomatites) sont très souvent observées (Figure 12). La présence de caries dentaires multiples ou de parodontopathies peuvent constituer des signes d'appel. **(29)(87)**



Figure 11 : langue décapillée
(extrait de Bravetti & Opoka, 1997)



Figure 12 : Perlèche candidosique
(extrait de Agbo-Godeau & Guedj, 2005)

La grille d'évaluation de l'état de la cavité buccale OAG (Oral Assessment Guide) ci-dessous (Tableau V), développée par le centre médical de l'université du Nebraska et testée par J. Eilers, est recommandée pour standardiser et évaluer le degré de sévérité de l'atteinte de la cavité buccale (88). La grille comprend 3 niveaux de pondération selon l'état constaté. Le score est obtenu en faisant la somme des différents items. Un score considéré comme normal sera donc de 8, le score le plus élevé pour une cavité buccale complètement atteinte est de

24.

Tableau V : Grille OAG permettant l'évaluation de l'état de la bouche

Indicateur	Outil de mesure	Méthode de mesure	Pondération			Score
			1	2	3	
La voix	L'audition	Parler avec le patient	Normale	Sèche et rauque	Difficulté à parler	
La déglutition	L'observation et la palpation	Observer	Normale	Douleurs lors de la déglutition	Absence de déglutition	
Les lèvres	L'observation et la palpation	Observer	Lisses, rosées, humides	Sèches et fissurées	Ulcérations ou saignements, chéilites	
La langue	L'observation et la palpation	Observer et toucher les tissus	Rose et humide, présence de papilles	Pâteuse, moins de papilles avec apparence lustrée, moins colorée	Fissurée, craquelée, boursoflée	
La salive	L'observation et la palpation	Observer	Transparente, fluide	Epaisse, visqueuse, mousseuse	Absente	
Les muqueuses	L'observation	Observer l'aspect des tissus	Roses et humides	Inflammatoires avec inclusions de plaques blanches sans ulcération	Ulcérations et/ou saignements	
Les gencives	L'observation	Observer l'apparence des tissus et toucher	Roses, fermes, bien dessinées	Inflammatoires, oedémateuses	Saignements spontanés ou lors de pressions	
Les dents	L'observation	Examen clinique	Propres, sans débris	Plaque dentaire et débris localisés (entre les dents)	Plaque dentaire et débris généralisés, caries, délabrement	
					TOTAL	... /24

5.3 La sialométrie : objectivation de l'hyposialie

Les techniques de prélèvements salivaires sont nombreuses et variées. Quelle que soit la méthode utilisée, la mesure du flux salivaire peut se faire dans des conditions stimulées (emploi de substances sapides acides ou sucrées, stimulation mécanique par mâchage de gomme ou de cire de paraffine, ou emploi de médicaments comme la pilocarpine) ou non stimulées. Une hyposialie est objectivée si le débit salivaire total est inférieur ou égal à 0,1 mL/min **(37)(49)**.

- La technique pondérale
- A l'aide de compresse : la mesure du flux salivaire total est réalisée par la pesée d'une compresse avant et après sa mise en place pendant deux minutes dans la bouche. Un flux salivaire inférieur à 1,5 mL en 15 minutes est pathologique. Une compresse inférieure à 2g en deux minutes au test à la compresse est pathologique. **(89)**
- A l'aide d'une salivette : le sujet, tête inclinée vers l'avant, crache dans une « salivette » pendant quinze minutes. Le tube contenant la salive est alors peser sachant qu'il est considéré que 1 mL correspond à 1 g.
-

- Le test du morceau de sucre

Un morceau de sucre de 5 g est placé sous la langue du sujet dont la bouche est fermée et la tête légèrement inclinée en avant. Le sujet ne doit pas déglutir. Le sucre fond habituellement en 3 minutes. Ce test oriente vers un déficit de sécrétion salivaire lorsque le temps atteint ou excède les 4 minutes. **(90)**

- Le test au papier pH

Un papier pH est placé sur le dos de la langue du sujet et laissé en contact le temps d'être totalement mouillé par la salive. Le résultat du pH est obtenu par comparaison du virage du papier avec l'échelle colorimétrique graduée par demi-unité. L'abaissement du pH en dessous de 5,5 est très évocateur d'une hyposialie.

5.4 Les techniques d'imagerie : exploration de la fonction salivaire

Les méthodes d'exploration de la fonction salivaire comme la sialographie et la scintigraphie, sont des techniques invasives, coûteuses et pas assez sensibles pour établir à elles seules le diagnostic d'hyposialie. En pratique, la mesure du flux salivaire, critère objectif, simple et non coûteux, associée aux différents questionnaires permettant d'évaluer la sensation de bouche sèche et dont la spécificité et la sensibilité sont supérieures à 90 % **(91)**, peuvent suffire pour poser le diagnostic d'hyposialie.

5.4.1 La sialographie

La sialographie est un examen radiologique des glandes salivaires réalisé par un médecin radiologue, soit en cabinet privé, soit en milieu hospitalier. Cet examen est basé sur l'opacification des glandes salivaires suite à l'injection d'un produit de contraste à base d'iode, par le canal excréteur de cette glande. Ce produit de contraste permet de rendre visibles aux rayons X, le canal et la glande. Cette technique est surtout utilisée pour l'examen morphologique et fonctionnel des glandes parotides, ou pour mettre en évidence un éventuel calcul salivaire. Des clichés sont pris 30 minutes, 1 heure, voire dans certains cas, 24 heures après l'injection du produit de contraste, afin d'évaluer l'importance de l'hyposialie. Dans le cas d'une hyposialie, la sialographie montre souvent des canaux dilatés, une diminution du volume glandulaire (atrophie déjà avancée), parfois de multiples petits abcès en "plombs de chasse". Toutefois, cette technique est invasive et parfois douloureuse et il lui est donc préféré la scintigraphie. **(92)**

5.4.2 La scintigraphie

La scintigraphie est indiquée en cas de suspicion de syndrome de Gougerot-Sjögren, de lithiase salivaire ou de tumeur des glandes salivaires principalement. Cet examen utilise un radiopharmaceutique (le technetium 99m) qui, une fois injecté dans une veine, va rejoindre son organe cible et émettre un rayonnement détecté par un appareil et qui va alors donner une image de l'organe. Cette technique permet de mesurer la fixation du radioélément et son élimination, dans ce cas respectivement au niveau des glandes salivaires et dans la salive. Généralement, l'enregistrement des images débute avec l'administration du radiopharmaceutique, puis un second enregistrement est réalisé sous stimulation salivaire (prise d'un comprimé de vitamine C). En cas d'hyposialie, la scintigraphie montre une imprégnation persistante des glandes salivaires principales ainsi qu'un retard dans la disparition du radioélé-

ment. Dans le syndrome sec, la fixation du radioélément est diminuée et son excrétion ralentie.

5.5 La biopsie des glandes salivaires : pour compléter ou préciser le diagnostic

En raison du risque de lésion du nerf facial ou de fistule salivaire, la biopsie des glandes principales, notamment les glandes parotides, n'est plus réalisée. Seule la biopsie de la glande sublinguale présente un réel intérêt puisqu'elle est d'une grande sensibilité (volume important prélevé) et sans risque. La technique de prélèvement est la suivante : après éversion de la lèvre inférieure et anesthésie locale réalisée à l'aide de lidocaïne, une petite incision de 3 à 4mm de long, perpendiculaire au bord libre de la lèvre, est pratiquée et quatre glandes salivaires accessoires sont prélevées. La lecture anatomopathologique peut se faire en termes de focus score (présence d'au moins un agglomérat de plus de 50 lymphocytes pour une surface glandulaire de 4 mm²) ou selon le score de Chisholm et Masson. **(60)**

Les répercussions de l'hyposialie peuvent être extrêmement invalidantes allant de la gêne sociale (troubles de l'élocution, instabilité prothétique, troubles de la déglutition, troubles du sommeil) au développement de véritables pathologies associées (candidoses et surinfections bactériennes endo-buccales chroniques, caries dentaires extensives, troubles de la digestion,...) et jusqu'à une altération de l'état général. Les symptômes secondaires à la xérostomie, quelle que soit son étiologie, peuvent être contrôlés ou du moins minimisés par une approche multidisciplinaire impliquant le médecin, le dentiste et le pharmacien. Des conseils hygiéno-diététiques simples et judicieux ainsi que des thérapeutiques compensatrices peuvent être mis en place afin d'améliorer l'hydratation et l'état bucco-dentaire des personnes souffrant de xérostomie et d'améliorer ainsi la qualité de vie de ces patients.

3ème partie

Prise en charge de la xérostomie à l'officine

1 La xérostomie à l'officine

Les pharmaciens d'officine sont souvent sollicités au comptoir par des patients ayant des maux de bouche. Une enquête récente réalisée par Arcane Research **(93)** révèle que la sécheresse buccale fait partie des huit symptômes bucco-dentaires les plus fréquemment décrits au comptoir parmi lesquels on retrouve également les saignements de gencive et gingivites, la sensibilité au chaud et au froid, les aphtes, les plaques dentaires, les caries, la mauvaise haleine (halitose) ou encore les blessures de la muqueuse buccale **(94)(95)**. De plus les résultats de cette enquête montrent que seulement 15 % des patients ont consulté un professionnel de santé, principalement un chirurgien-dentiste. Le pharmacien d'officine, en tant qu'acteur majeur de santé publique, trouvera l'occasion de rappeler l'importance d'une bonne hygiène buccodentaire et de consultations régulières chez le chirurgien-dentiste (au moins une fois par an) lors de son conseil en cas de maux de bouche. En effet, si le taux de Français qui respectent la consultation annuelle progresse depuis 2009, encore 41 % des Français ne vont toujours pas chez leur dentiste une fois par an selon les résultats d'une étude IFOP publiés en 2013.

Pour lutter de manière efficace contre les altérations engendrées par l'hyposialie, et quelle que soit l'étiologie, des recommandations hygiéno-diététiques associées à l'utilisation de substituts salivaires et/ou une thérapeutique sialagogue appropriée doivent être mises en place afin d'améliorer le quotidien des patients.

La prise en charge de la sécheresse buccale va dépendre à la fois de l'étiologie et de l'intensité du symptôme qui va impacter plus ou moins sur la qualité de vie du patient. Le pharmacien d'officine, par sa proximité et sa facilité d'accès, est l'interlocuteur privilégié. De plus, il possède un accès à l'historique thérapeutique et au Dossier Pharmaceutique (DP) du patient ainsi que des connaissances pharmacologiques ce qui lui permet de détecter une éventuelle cause iatrogène.

2 Traitement symptomatique de l'hyposialie

La première mesure à prendre devant une xérostomie est de rechercher une cause médicamenteuse et, dans les cas où cela est possible, de supprimer ou remplacer un ou plusieurs médicaments sialoprives. Cependant, dans la pratique courante, cela est difficilement réalisable. Une partie de la prise en charge repose donc sur un traitement symptomatique.

L'hydratation et la lubrification de la cavité buccale vont être essentielles afin de diminuer l'irritation des muqueuses et la déminéralisation des dents, augmenter le confort global de la bouche, favoriser la rétention des prothèses, rendre l'alimentation plus agréable, diminuer l'halitose, favoriser la communication et augmenter l'estime de soi.

2.1 Prise en charge non médicamenteuse de la xérostomie : conseils pratiques

Lorsque l'agent causal ne peut être éliminé, il est nécessaire de recourir à des méthodes non médicamenteuses pour soulager les symptômes associés à la sécheresse buccale et ainsi maintenir une bonne santé bucco-dentaire. **(96)**

Les conseils à donner aux patients sont les suivants :

- **Boire beaucoup d'eau pour aider à garder la bouche humide** : avoir toujours une bouteille d'eau avec soi et ne pas attendre que la sensation de soif apparaisse pour boire. La bouche doit être lubrifiée constamment. Il est préférable d'avaler plutôt de petites quantités d'eau très souvent au cours de la journée pour mieux hydrater la cavité buccale. Quelques gouttes de citron peuvent être ajoutées dans la bouteille d'eau afin de stimuler la sécrétion salivaire.

- **Utiliser des stimulants mécaniques non médicamenteux de la sécrétion salivaire** : mastiquer des aliments durs (carotte, céleri...), consommer des chewing-gums sans sucre éventuellement fluorés (attention au risque de flatulences voire de troubles digestifs si consommés en trop grande quantité) ou autres gomme/pâtes à mâcher sans sucre, sucer des glaçons (aromatiser ou non), des noyaux de pruneaux, de cerise ou des rondelles de citron ou autres fruits frais (ananas, kiwi, orange...). Attention à l'acidité du citron qui, bien qu'elle stimule la sécrétion salivaire, entraîne également une irritation tissulaire et augmente la déminéralisation ; il est donc préférable d'ajouter quelques gouttes de jus de citron dans une eau miné-

rale plutôt que de sucer directement une rondelle de citron ou de réaliser un bain de bouche à l'aide d'une solution de bicarbonate de sodium après succion.

Les comprimés SST®, en vente libre en pharmacie, constitués entre autre de sorbitol, d'acides organiques de fruit, d'un tampon calcique et sans sucre, sont préconisés afin d'augmenter la production de salive dans la cavité buccale, quand il y a atteinte de la sécrétion salivaire, mais qu'il existe toujours du tissu glandulaire potentiellement fonctionnel. Les comprimés sont à laisser fondre dans la bouche et peuvent être utilisés tout au long de la journée dans la limite de 16 comprimés par jour.

- **Respirer par le nez**, et non par la bouche, autant que possible.

- **Utiliser un humidificateur** pour humidifier l'air de la chambre à coucher.

- **Protéger les dents** en les brossant à l'aide d'un dentifrice au fluorure, en utilisant un rinçage-bouche au fluorure sans alcool et en allant régulièrement chez le dentiste.

- **Cesser de fumer et de chiquer** : le tabac étant une cause majeure de sécheresse buccale, cela peut constituer un motif supplémentaire pour arrêter de fumer.

- **Éviter l'alcool et les boissons caféinées** qui déshydratent, tout comme les **aliments pouvant irriter la muqueuse buccale** (fromages forts, noix, aliments secs, épicés, salés...).

- **Bien mâcher les aliments** avant de les avaler et humecter chaque bouchée par une gorgée d'eau pendant la mastication et après la déglutition.

- **Retirer le dentier** ou l'appareil prothétique avant d'aller dormir.

- **Hydrater fréquemment les lèvres** en appliquer de la gelée de pétrole (vaseline) ou un autre baume hydratant.

2.2 Les thérapeutiques compensatrices de la sécrétion salivaire

2.2.1 Sialogogues ou stimulants pharmacologiques

Une substance dite sialogogue (ou sialagogue) favorise la sécrétion salivaire en stimulant la production de salive par les glandes. L'utilisation de tels produits est donc intéressante uniquement chez les patients possédant encore une certaine activité résiduelle des glandes salivaires. Deux spécialités sont commercialisées en France dans cette indication : le Salagen® et le Sulfarlem S25®.

2.2.1.1 Le chlorhydrate de pilocarpine (Salagen®)

La pilocarpine est un alcaloïde extrait des feuilles du jaborandi (*Pilocarpus sp.*). C'est une substance parasymphomimétique : elle mime les effets muscariniques de l'acétylcholine après fixation au niveau des récepteurs muscariniques M3 du système nerveux central parasymphomique (97). Elle entraîne donc une stimulation des glandes exocrines et des muscles lisses de divers tissus.

Appliquée localement sur l'œil, elle provoque un myosis et une diminution de la pression intra-oculaire, d'où son utilisation en collyre pour le traitement de l'hypertonie oculaire. Par voie générale, elle stimule les sécrétions des glandes exocrines, en particulier des glandes salivaires ce qui explique son emploi en cas de xérostomie.

Ce médicament bénéficie d'une AMM dans les hyposialies et xérostomies post-radiothérapies chez l'adulte, et dans le syndrome de Sjögren concernant les symptômes oculaires et buccaux en cas d'inefficacité des traitements locaux. Il s'agit d'un médicament soumis à prescription médicale. Un examen ophtalmologique avec réalisation d'un fond d'œil doit être effectué avant d'instaurer le traitement à cause des effets indésirables oculaires pouvant survenir. A noter que ce médicament est le seul traitement symptomatique efficace par voie générale dans les syndromes secs sévères. (43)

La posologie recommandée est de 5 mg (soit un comprimé) 3 à 4 fois par jour. La posologie journalière pourra être augmentée à 30 mg maximum (soit 2 comprimés 3 fois par jour) après plusieurs semaines d'utilisation en cas de réponse insuffisante et si le traitement est bien toléré. Dans tous les cas, il est préférable d'initier le traitement en commençant par une dose faible qui sera augmentée progressivement jusqu'à obtention d'une posologie quotidienne efficace pour le patient. Les comprimés sont à prendre avec un verre d'eau

pendant le repas ou immédiatement après **(97)**. Si aucune amélioration n'apparaît après 2 à 3 mois de traitement, le médecin décidera de la poursuite ou non du traitement.

Que faire en cas d'oubli de prise ?

- Si l'oubli remonte à moins de 6 heures : prendre immédiatement le comprimé oublié. Le comprimé suivant devra être pris au minimum 3 à 4 heures plus tard.
- Si l'oubli remonte à plus de 6 heures : ne pas prendre le comprimé oublié, prendre le comprimé suivant à l'heure habituelle. Ne pas doubler la dose.

Quelles sont les contre-indications à la prise de Salagen® ?

Les situations suivantes contre-indiquent l'utilisation de Salagen® :

- asthme non contrôlé,
- glaucome par fermeture d'angle,
- hypersensibilité connue à la pilocarpine ou à l'un des excipients,
- iridocyclite (inflammation de l'iris).

Ce médicament est également déconseillé en cas de grossesse ou allaitement (insuffisance de données cliniques).

Quel sont les effets indésirables ?

La plupart des effets indésirables observés lors de la prise de Salagen® et retrouvés dans le RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit), sont la conséquence d'une hyperstimulation parasymphatique. Ces réactions indésirables sont dose-dépendantes, généralement légères et régressent spontanément. Toutefois, il est nécessaire d'effectuer une surveillance étroite des patients car des réactions indésirables graves peuvent parfois survenir.

Très fréquemment, les effets indésirables suivants sont observés : sueurs, syndrome grip-pal, maux de tête, besoin fréquent d'uriner. Des réactions allergiques (rash, prurit), une rhinite, des troubles digestifs, des troubles oculaires ou encore des palpitations ou une hypertension font également partis des effets indésirables fréquemment relevés. Le pharmacien devra informer les conducteurs de véhicules et utilisateurs de machines du risque de gêne visuelle liée à l'utilisation du produit, particulièrement la nuit ou dans des conditions de faible luminosité ainsi que du risque de sensations vertigineuses.

La survenue d'effets indésirables graves comme des difficultés respiratoires, des douleurs dans la poitrine, des palpitations cardiaques, des crampes d'estomac ou intestinales, l'apparition d'un syndrome confusionnel, des yeux enflés et douloureux ou une éruption cutanée nécessite l'interruption de la prise de Salagen® et doit conduire le patient à consulter rapidement un médecin.

L'efficacité du chlorhydrate de pilocarpine administrée par voie orale dans les xérostomies radio-induites a été démontrée dès 1986 par Fox *et al.* dans une étude contre placebo en double aveugle. De nombreuses autres études sont venues corroborer ce résultat notamment deux grands essais randomisés en 1993, dont un mené par Johnson *et al.* **(98)** et l'autre par Leveque *et al.* **(99)**. Cette dernière étude révèle que les meilleurs résultats sont obtenus après 8 à 12 semaines de traitement continu par la pilocarpine et qu'il n'y a pas de corrélation entre l'amélioration de l'écoulement salivaire et l'amélioration fonctionnelle rapportée par les patients : l'amélioration subjective rapportée par les patients semble être le critère clé, plutôt que l'évaluation du flux salivaire. **(100)**

De juin 1995 à février 1996, une étude menée en collaboration entre différents centres hospitaliers français (dont le centre René Gauducheau à Nantes) et portant sur 156 patients présentant une xérostomie sévère suite à une radiothérapie a été mise en place afin de confirmer, entre autre, l'efficacité de la pilocarpine face à la xérostomie **(100)**. Les patients de l'étude ont reçu du chlorhydrate de pilocarpine par voie orale, à la dose de 15 mg par jour, avec une augmentation optionnelle de 5 mg à 5 semaines jusqu'à une dose quotidienne de 25 mg au-delà de 9 semaines. Les résultats montrent que la pilocarpine diminue les symptômes de la xérostomie et améliore la qualité de vie chez environ 2/3 des patients même si l'apparition d'une toxicité aiguë (transpiration, diarrhée, nausées et vomissements) a conduit à l'interruption du traitement chez 9 % des patients. De plus, les patients présentant une augmentation seulement modérée de la quantité de salive considèrent que cela représente tout de même une amélioration significative de leur qualité de vie. Il apparaît cependant que la réponse à la pilocarpine ne peut être prédite à partir des paramètres dose / volume de la radiothérapie.

D'autres études ont évalué l'intérêt de l'utilisation de la pilocarpine dans le syndrome de Sjögren notamment une étude randomisée versus placebo incluant 373 patients **(101)**. Les résultats de cette étude concluent à une amélioration du syndrome sec salivaire chez 60 % des patients traités par Salagen® à 20 mg/j contre 30 % des patients traités par placebo.

Un autre parasympathomimétique, la civiméline (Evovac®), a également montré son efficacité outre atlantique dans les mêmes indications que la pilocarpine, mais cette spécialité n'est pas encore disponible en Europe. **(4)(102)(103)**

L'avis émis par la Commission de transparence de la HAS en février 2004 concernant le Salagen® révèle « une amélioration de la xérostomie chez environ 50 % des patients sous pilocarpine administrée par voie orale 4 à 6 mois après radiothérapie, versus 25 % des patients sous placebo ». Cela dit, les arrêts de traitements pour effets indésirables ont été fréquents sous pilocarpine à la posologie de 10 mg 3 fois par jour.

A noter que la spécialité Salagen® n'est pas prise en charge par la Sécurité Sociale. Il peut être alors prescrit, dans ces deux indications, des gélules de chlorhydrate de pilocarpine en préparation magistrale à la même posologie ce qui permettra un remboursement par la Sécurité Sociale. **(4)(36)(97)**

2.2.1.2 Anetholtrithione (Sulfarlem S 25®)

L'anetholtrithione est un cholérétique qui stimule la sécrétion salivaire en augmentant la disponibilité des récepteurs muscariniques de la membrane post-synaptique **(36)(104)**. De part son action pharmacologique, le Sulfarlem S 25® est contre-indiqué en cas d'obstruction des voies biliaires et d'insuffisance hépatocellulaire. La posologie est de 25mg 3 fois par jour. Les comprimés sont à avaler avec un peu d'eau au moment des repas. Ce médicament est plutôt bien toléré même si certains effets indésirables comme des troubles gastro-intestinaux (ramollissement des selles) et une coloration plus foncée des urines ont été décrits. Il est réservé au patient de plus de six ans.

De par leur mécanisme d'action différent, il est possible d'associer l'anetholtrithione à la pilocarpine afin d'obtenir une synergie d'action **(105)**.

Plusieurs essais cliniques ont été menés pour tester l'efficacité de cette molécule chez les personnes présentant une xérostomie **(106)(107)**. Les résultats de ces études révèlent que les patients ressentent une amélioration induite par le médicament mais l'évaluation objective de la fonction salivaire par mesure du flux salivaire n'a pas été effectuée **(104)**. De plus, si cette spécialité semble augmenter le flux salivaire chez les individus présentant une dysfonction modérée **(108)**, l'anétholtrithione est inefficace chez les patients souffrant d'hyposialie sévère suite à un syndrome de Sjögren **(107)**.

Selon l'avis de la Commission de la transparence de l'HAS de 2011, le Sulfarlem S 25® est « un traitement d'appoint à visée symptomatique dont le rapport efficacité/effets indésirables reste faible dans le traitement d'appoint des hyposialies médicamenteuses, post-radiothérapeutiques et de la sénescence ».

2.2.1.3 Teinture mère de jaborandi (au 1/5^e)

La teinture est obtenue à partir des feuilles séchées de Jaborandi (*Pilocarpus pennatifolius*), un arbuste d'Amérique du Sud. Ces feuilles contiennent un alcaloïde, la pilocarpine. Traditionnellement conseillé pour ses propriétés sialogogues, la teinture mère de Jaborandi est parfois encore prescrite à la posologie de 20 à 30 gouttes, 2 à 3 fois par jour pendant 15 à 20 jours. Cependant, son efficacité n'a pas été réellement démontrée et il faut préciser qu'une teinture mère est une solution alcoolique ce qui risque d'irriter la bouche déjà sèche des malades. **(4)**

2.2.2 Substituts salivaires : salives artificielles

Les substituts salivaires sont utilisés comme thérapeutique palliative lorsque la sécrétion salivaire ne peut être stimulée notamment si le parenchyme glandulaire est totalement détruit. La première salive artificielle, à base de carboxyméthylcellulose (CMC), de calcium et de phosphate, a été mise au point en 1972 par Matzker et Schreiber **(109)**. Dans les années qui suivirent, les fabricants ajoutèrent du sorbitol afin d'améliorer le pouvoir mouillant et le goût, mais de ce fait, la salive artificielle devint plus visqueuse comparée à la salive physiologique. Aujourd'hui, d'autres substances entrent dans la composition de base des substituts salivaires : la carboxyméthylcellulose de sodium (CMC-Na), la carboxyethylcellulose (CEC), l'hydroxycellulose (HEC), les mucines d'origine animale, l'huile de lin, le polyéthylène oxyde (PEO) **(109)**.

S'il existe un certain nombre de substituts salivaires disponibles sur le marché, peu d'entre eux disposent d'études contrôlées et randomisées objectivant l'amélioration de la sécheresse buccale suite à leur utilisation. En théorie, le produit idéal devrait avoir une composition physico-chimique se rapprochant le plus de celle de la salive. Malheureusement, ces substituts sont généralement plus visqueux que la salive, ne reproduisent pas les variations de viscosité de la sécrétion salivaire, ils ne contiennent ni enzymes salivaires ni immunoglobulines et le pouvoir mouillant, c'est-à-dire la capacité d'assurer l'humectation durable des muqueuses de la cavité buccale et des dents, est limité et nécessite alors des administrations

répétées diminuant ainsi l'observance et entraînant un certain coût. De plus, leur goût est très souvent médiocre.

Actuellement en France plusieurs produits sont commercialisés (Tableau VI) :

- Sous forme de solution pour pulvérisation endobuccale : Artisial® spray, Aequalysal® spray buccal, Biotène®, BioXtra® spray, Elgydium®Clinic spray buccal, GUM® Hydral spray humectant.
- Sous forme de gel humectant : BioXtra® gel, Biotène® OralBalance, GUM® Hydral gel humectant.

Certains auteurs recommandent l'usage de lait pour ses propriétés d'humidification, de lubrification des muqueuses et pour sa capacité à neutraliser les acides, réduire la solubilité de l'émail **(109)**.

Tableau VI : Composition de différents substituts salivaires disponibles sur le marché en France.

Forme galénique	Spécialités	Composition
Spray	Aequasyl® (laboratoire Carilène)	TGO , dioxyde de silicium, aspartam.
	Artisial® (laboratoire Biocodex)	Na-CMC, KCl, NaCl, MgCl₂, CaCl₂ , parahydroxybenzoate, Phosphate dipotassique, phosphate monopotassique, sorbitol.
	BioXtra® (laboratoire Tradiphar)	HEC, extrait de colostrum, lactoferrin, lactoperoxidase, lysozyme, sodium mono-fluorophosphate (150 ppm) , MgCl ₂ , CaCl ₂ , parahydroxybenzoate, Phosphate dipotassique, Na-benzoate, Na-saccharinate, KCl, NaCl, methyl paraben, sodium propylparaben, xylitol, sorbitol, maltitol.
	Elgydium® Clinic bouche sèche (laboratoire Pierre Fabre)	glycérol, povidone, copovidone, gomme xanthane , eau purifiée, hydroxystéarate de macroglycérol, extrait de guimauve, alcool benzylique, phosphate disodique, phosphate monopotassique, sorbate de potassium, xylitol, KCl.
	GUM® Hydral spray humectants (laboratoire Sunstar)	Citrate de sodium, bétaïne, taurine, acide hyaluronique , eau, hydrolysats d'amidon hydrogéné, propanediol, polyvidone, huile de ricin hydrogénée PEG-40, gluconolactone, xylitol, benzoate de sodium, acide citrique.
Gel	BioXtra® gel (Laboratoire Tradiphar)	HEC, lysozyme, lactoferrine , xylitol, polyglycerol methacrylate, sorbitol, aloe barbadensis.
	GUM® Hydral gel humectant (laboratoire Sunstar)	Citrate de sodium, bétaïne, taurine, acide hyaluronique , eau, hydrolysats d'amidon hydrogéné, propanediol, polyvidone, gluconolactone, gomme xanthane, poudre de Chondrus crispus (carraghénane), xylitol, huile de ricin hydrogénée PEG-40, benzoate de sodium, acide citrique, hydroxyde de sodium.

CMC: Carboxméthylcellulose ; Na-CMC : Carboxméthylcellulose de sodium ; HEC : Hydroxyéthylcellulose ; TGO : Triesters de glycerol oxides.

- **Les produits de la gamme BIOXTRA®**

Ces substituts salivaires incorporent des protéines salivaires telles que des lactoferrine, lactopéroxydase, lysosyme afin de reproduire un effet antimicrobien et des actifs hydratants pour limiter la sécheresse buccale. Dans le but de protéger l'émail, des fluorides, du calcium et des phosphates entrent également dans la composition.

En 2005, une étude publiée par Shahdad *et al.* concernant l'utilisation d'un substitut de la gamme Biotène® (des laboratoires GSK, non commercialisé en France) et de la gamme BioXtra® a montré une amélioration des symptômes liés à la xérostomie post-radiothérapie suite à l'utilisation des deux substituts salivaires. Cette étude conclue également à la supériorité de BioXtra® par rapport à Biotène® OralBalance sur six points : la sensation de bouche sèche, la mastication, l'élocution, le goût, la sensation de brûlure, la qualité de vie. **(110)**

Une petite quantité de gel humectant BioXtra® doit être appliqué directement sur les gencives, la langue et le palais. Il peut également être appliqué sous les prothèses pour favoriser leur adhésion et pour davantage de confort. L'humidification est immédiate et dure environ 8h ce qui en fait un produit intéressant pour lutter contre la sécheresse buccale nocturne durant le sommeil. Le pharmacien pourra donc recommander une application au coucher.

Le spray endobuccal BioXtra® est à appliquer aussi souvent que nécessaire au niveau des muqueuses de la cavité buccale. Ce produit apporte une humidification et un soulagement pendant environ 2 heures. Le spray sera donc recommandé pour un usage pendant la journée.

- **Les produits de la gamme GUM®Hydral**

GUM® Hydral associe dans ces différents produits, bêtaïne, taurine et acide hyaluronique, pour leurs propriétés hydratantes et apaisantes, leur rôle de protection vis-à-vis des irritations et leur capacité à favoriser la réparation des tissus buccaux. La composition des produits GUM® Hydral est sans agents irritants, sans alcool et sans paraben, adaptée aux muqueuses fragilisées.

Le gel humectant s'applique sur les gencives, la langue et la muqueuse buccale aussi souvent que nécessaire. Il est particulièrement recommandé au coucher et durant la nuit.

Le spray humectant se pulvérise directement dans la bouche tout au long de la journée.

- **ELGDIUM® CLINIC Bouche sèche**

Sa formule fait l'objet d'un brevet déposé, le ML-Complex®, qui associe un agent humectant (glycérol) pour une lubrification un agent humectant permettant une lubrification immédiate et durable, deux agents filmogènes (povidone-copovidone) pour une protection des muqueuses, et un agent gélifiant (gomme xanthane) pour un effet barrière.

Le fabricant préconise trois pulvérisations endobuccales par application : une pulvérisation sur la langue et une pulvérisation contre chaque joue. Au maximum le pharmacien conseillera huit applications par jour. L'utilisation de ELGDIUM® CLINIC Bouche sèche n'est pas recommandée chez les femmes enceintes et allaitantes et chez les enfants.

- **AEQUASYAL®**

AEQUASYAL, composé de triesters de glycérol oxydés (TGO) à 94,4 %, est un traitement symptomatique d'action locale qui vise à diminuer la sensation de sécheresse buccale. Les TGO constituent une alternative à l'utilisation d'un substitut salivaire. Ils forment un film lipidique qui protège et lubrifie la muqueuse buccale. En 2005, suite aux études menées par la CEPP (commission d'évaluation des produits et prestation), la Haute Autorité de Santé (HAS) s'est prononcée pour une amélioration mineure du service attendu (niveau IV) du spray Aequasyl® par rapport aux substituts salivaires pour le traitement symptomatique des hyposialies ou asialies iatrogènes, qu'elles soient d'origine médicamenteuse ou radiothérapique. La Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et de Technologies de Santé (CNEDiMTS) a émis un rapport en février 2016 suite aux résultats de nouvelles études concernant l'Aequasyl®. Une étude multicentrique, randomisée, en cross-over et en ouvert, publiée en 2015, a comparé l'efficacité, la tolérance et l'acceptabilité d'un substitut salivaire (Novasial®, arrêt de commercialisation en 2014), d'un spray humidifiant (Biotène®) et d'Aequasyl® (spray TGO) dans le traitement de la xérostomie. « Le critère de jugement principal portait sur l'amélioration du score de sécheresse buccale évalué par les patients sur la base d'une échelle visuelle analogique (EVA), mesuré à J0 et à J14 ». 210 patients ont été inclus dans cette étude. L'amélioration observée sur la sécheresse buccale a été considérée comme légère à modérée pour les trois traitements.

Aucun événement indésirable grave en rapport avec l'administration du produit Aequasyl® n'a été rapporté dans les études présentées. Quelques événements indésirables de faible intensité correspondant à des affections oculaires, ORL et des affections gastro-intestinales ont été décrits avec notamment une sensation de brûlure.

Une pulvérisation endobuccale sur la face interne de chaque joue 3 à 4 fois par jour est conseillée avec au maximum huit application par jour. Le liquide doit être étalé doucement sur les zones enflammées avec la langue. Il est également recommandé d'agiter le flacon avant chaque utilisation.

A noter qu'Aequasyl® ne bénéficie plus d'une prise en charge par la Sécurité Sociale.

- **ARTISIAL®**

ARTISIAL® est une solution hydro-électrolytique contenant en plus de la carboxyméthylcellulose et du sorbitol indiquée dans les hyposialies ou asialies notamment celles secondaires à l'irradiation des voies supérieures aéro-digestives. Ce substitut salivaire, sous forme de spray endobuccal, doit être pulvérisé dans la bouche, en dirigeant le jet vers l'intérieur des joues. L'administration doit être répétée chaque fois qu'il existe une sensation de bouche sèche soit environ 6 à 8 pulvérisations par jour. Le produit est à protéger des rayons du soleil et à ne pas exposer à une température supérieure à 50°C ni être percé car le flacon est pressurisé.

Quelques rares effets indésirables ont été signalés comme des cas de picotements, des nausées et des brûlures. Ces symptômes cèdent spontanément à l'arrêt du traitement.

La Commission de transparence a de nouveau donné un avis favorable en 2013 au maintien de l'inscription d'ARTISIAL sur la liste des spécialités remboursables par la Sécurité Sociale à un taux de 15 % dans l'indication de l'AMM.

Tous les substituts salivaires formulés sans corps gras sont compatibles avec l'oxygénothérapie. Dans tous les cas, le pharmacien recommandera au patient souffrant de xérostomie d'essayer les différents substituts salivaires afin de trouver celui qui leur correspond.

2.2.3 Traitement homéopathique de la xérostomie

Les souches homéopathiques utilisées en traitement de fond seront proposées au long court à moyennes (9 CH) ou hautes (15 ou 30 CH) dilutions et seront prises de manière espacée (une fois par semaine par exemple). Les souches utilisées en traitement symptomatique seront utilisées à de faibles dilutions (4 ou 5 CH) et prises plusieurs fois par jour. A noter que certaines souche peuvent servir à la fois de traitement symptomatique et de traitement de terrain.

Parmi les nombreuses souches homéopathiques dont la pathogénésie décrit une sécheresse buccale, en voici quelques-unes qui pourront être conseillées par le pharmacien et l'équipe officinale aux patients souffrant de sécheresse buccale **(111)** :

- ALUMINA 4 ou 5CH : sécheresse de toutes les muqueuses et de la peau. En symptomatique, 3 à 5 granules trois fois par jour.
- ARSENICUM ALBUM 4 ou 5CH : sécheresse buccale avec douleurs brûlantes améliorées par des boissons chaudes et aggravées par les boissons froides ; soif pour de petites quantités d'eau. En symptomatique, 3 à 5 granules trois fois par jour.
Peut servir de traitement de fond si les signes généraux sont présents notamment dans le cadre de la maladie de Gougerot-Sjögren car on retrouve dans sa matière médicale pratiquement tous les signes à des degrés forts ou moyens : sécheresse notamment buccale et oculaire, douleurs articulaires avec faiblesse et crampes.
- BRYONIA ALBA 4 ou 5CH : sécheresse des muqueuses avec soif de grandes quantités d'eau froides. En symptomatique, 3 à 5 granules trois fois par jour.
- NATRUM MURIATICUM 4 ou 5CH : soif intense, bouche sèche, langue en « carte de géographie » (zones dépaillées), désir de sel, d'aliments salés, sécheresses des autres muqueuses, nombreux troubles articulaires. En symptomatique, 3 à 5 granules trois fois par jour.
Peut servir de traitement de fond si les signes généraux sont présents notamment dans le cadre de la maladie de Gougerot-Sjögren.
- NATRUM SULFURICUM 9 ou 15CH : sécheresse de la bouche avec sensation de brûlure, aggravation générale par le froid humide. En traitement de terrain.

- NUX MOCSHATA 4 ou 5CH : sécheresse de la bouche avec sensation de langue collée au palais et de salive cotonneuse. Besoin d'humecter la bouche mais pas de sensation de soif. En symptomatique, 3 à 5 granules trois fois par jour.
- PULSATILLA 4 ou 5CH : grande sécheresse buccale sans soif. En symptomatique, 3 à 5 granules trois fois par jour.
Peut servir de traitement de fond si les signes généraux sont présents.
- SEPIA 15CH : la sécheresse buccale et la sécheresse oculaire font partie du tableau, mais SEPIA sera surtout conseillé en traitement de terrain si les signes généraux sont présents, surtout aux alentours de la ménopause.
- SULFUR 4 ou 5CH : sensation de sécheresse subjective ou objective avec sensation de brûlure, troubles récidivant de manière périodique, gingivite fréquente. En symptomatique, 3 à 5 granules trois fois par jour.
Peut servir de traitement de fond si les signes généraux sont présents.

Plusieurs solutions peuvent donc être proposées aux patients souffrant de xérostomie afin de diminuer les symptômes de sécheresse buccale et d'améliorer ainsi leur qualité de vie au quotidien. Les recherches doivent continuer afin d'améliorer l'efficacité des substituts salivaires notamment en augmentant leur capacité de rémanence pour diminuer le nombre de prise journalière. De nouveaux systèmes sont également à l'étude comme le stimulateur électrique destinés à être implanté dans une prothèse amovible et stimulant le fonctionnement des glandes salivaires **(112)**.

3 Prévention secondaire : prévention des complications bucco-dentaires liées à la xérostomie

Les mesures de prévention secondaire sont principalement des mesures d'hygiène qui ont pour objectif d'éviter les complications dentaires et infectieuses liées au manque de salive.

3.1 Hygiène bucco-dentaire

L'hygiène des dents et des annexes de la cavité buccale est essentielle pour limiter au maximum les conséquences néfastes de l'hyposialie. Un brossage régulier et soigneux des dents va permettre d'éliminer la plaque dentaire qui renferme des bactéries responsables des pathologies buccodentaires. Ce nettoyage va également prévenir la mauvaise haleine et limiter le processus carieux et la survenue des maladies parodontales. **(113)**

3.1.1 Brossage des dents

Afin d'assurer une bonne hygiène buccodentaire, deux éléments sont essentiels : le dentifrice et la brosse à dent que d'autres matériels plus secondaires viennent compléter pour optimiser leur action. Le rôle du professionnel de santé et notamment du pharmacien est de s'assurer que le patient applique les bonnes techniques de brossage des dents et de les lui rappeler si nécessaire car c'est l'action mécanique de la brosse à dents sur la plaque dentaire et non le dentifrice qui réalise en grande partie le nettoyage.

3.1.1.1 La brosse à dent : manuelle ou électrique ?

Le choix de la brosse à dents est primordial. Il est recommandé d'utiliser une brosse à dents à poils souples chez tous les patients mais particulièrement chez les personnes présentant une xérostomie car elle élimine efficacement la plaque dentaire tout en préservant l'état des gencives. Les brosses à dents dures sont à proscrire car susceptibles de provoquer une abrasion de l'émail et d'endommager les gencives. Certaines marques ont développé des brosses à dents dont les brins sont arrondis et donc moins traumatisants pour les gencives (ex : Inava® des laboratoires Pierre Fabre).

Le choix d'une brosse à dents électrique plutôt qu'une brosse à dents manuelle n'est pas justifié si le brossage par technique manuelle est bien réalisé. Cependant, dans le cas contraire (mauvaise technique de brossage, brossage traumatique, handicap manuel...), le pas-

sage à un brossage mécanique est vivement conseillé. En effet les avantages de cette technique sont nombreux : régularité d'intensité du brossage, petite dimension de la tête de la brosse facilitant le brossage des dents postérieures, massage des gencives, présence d'options (minuteur, variété de brossettes). De plus, il semblerait que le brossage mécanique stimulerait la sécrétion salivaire ce qui serait un atout non négligeable pour les personnes souffrant de xérostomie **(114)**.

L'entretien de la brosse à dents participe elle aussi à l'hygiène buccodentaire. Après s'être nettoyé les dents, il est conseillé de faire sécher la brosse à dents verticalement, la tête vers le haut. La brosse à dents doit également être changée tous les trois mois, lorsque les poils sont inclinés vers l'extérieur. Concernant les brosses à dents électriques, seules les brossettes (tête de la brosse) se changent, le manche est à conserver. Certaines brossettes possèdent des poils colorés dont la couleur va s'atténuer au fur et à mesure des utilisations (exemple des brossettes de la marque Oral-B®). Lorsque les poils deviennent blanchâtres, il faut changer la brossette.

3.1.1.2 Le dentifrice

Le dentifrice est classé selon l'article L. 5131-1 du Code de la Santé publique parmi les produits cosmétiques. Cependant, selon sa teneur en fluor (exprimée en ppm), il peut être classé comme médicament et donc nécessiter une autorisation de mise sur le marché (AMM). C'est le cas lorsque la concentration en fluor est supérieure à 1 500 ppm comme pour le Fluocaril® (2500 ppm).

Les dentifrices, disponibles sous forme de pâte ou de gel, doivent posséder les qualités suivantes:

- un bon pouvoir nettoyant,
- une abrasivité douce adaptée à l'émail et la dentine,
- une bonne stabilité pendant la durée d'utilisation,
- une consistance adaptée à leur utilisation sur une brosse,
- une utilisation agréable (aspect et goût).

De plus, ils ne doivent pas être irritants pour les gencives ni colorer les dents.

Pour ce faire, un dentifrice renferme plusieurs composants dans sa formule **(115)** :

- **des agents nettoyants ou polissants** (30 à 50 % de la formule) :
ex : le carbonate de calcium, la silice ou le phosphate dicalcique.
Ces agents abrasifs de faible granulométrie permettent l'élimination du film bactérien présent sur la surface dentaire et des dépôts alimentaires.
- **des humectants** (10 à 25 % de la formule) :
ex : le xylitol, le sorbitol ou encore le glycérol.
L'humectant améliore le goût du dentifrice et favorise évite qu'il ne se dessèche et se durcisse au contact de l'air.
- **des tensioactifs** (1 à 2 % de la formule) :
ex : le lauryl sulfate de sodium (détergent anionique synthétique, antibactérien et fongistatique).
Ces agents, par leur pouvoir nettoyant et moussant, vont émulsionner les composés organiques de la plaque dentaire et favoriser ainsi son élimination.
- **des épaississants** (0.5 à 2 % de la formule) :
ex : la gomme xanthane, la silice, les dérivés cellulosiques ou les alginates.
Ils confèrent au dentifrice une bonne viscosité et une stabilité.
- **divers excipients** : des conservateurs, des colorants, des aromatisants pour optimiser la qualité du dentifrice ou son attractivité.

En plus de ces composants de base, un dentifrice renferme un ou plusieurs principes actifs, qui peuvent différer d'un produit à l'autre en fonction de l'indication de celui-ci.

- **Les fluorures** qui contribuent au maintien de la santé bucco-dentaire et à la prévention des affections. C'est un élément nutritif essentiel à la formation des dents. Les fluorures renforcent l'émail par fixation et permettent ainsi de ralentir sa déminéralisation et de le rendre plus résistant aux attaques acides. Ils favorisent le processus de reminéralisation de l'émail par précipitation de complexes fluorophosphatés. Ils soulagent les hypersensibilités dentinaires par obstruction des tubules dentinaires exposés. Enfin, le fluor exerce une action bactériostatique par inhibition de l'énolase (enzyme participant à la glycolyse) au sein de la plaque dentaire. Cet effet s'observe pour de fortes doses de fluor ou lorsque le fluor est associé à une molécule possédant elle-même cette propriété comme c'est le cas pour le fluorure d'amine.

- **Le bicarbonate de sodium** aux propriétés abrasives, nettoyantes et anti-tâches. Il diminue également l'acidité intra-buccale et possède donc une activité cariostatique.
- **un antiseptique :**
ex : la chlorhexidine, le triclosan, les sels métalliques de zinc ou d'étain.
Il prévient et stoppe la croissance bactérienne (soit en inhibant l'action des micro-organismes, soit en les détruisant) et lutte ainsi contre la formation de la plaque dentaire.
- **un anti-inflammatoire :**
ex : l'énoxolone.
Cette action anti-inflammatoire est utilisée pour lutter contre la gingivite.
- **des extraits végétaux**, comme dans les dentifrices homéopathiques.

L'Union française de santé buccodentaire (UFSBD) recommande l'utilisation de dentifrice à partir de deux ans. La quantité de fluor conseillée présente dans le dentifrice varie en fonction de l'âge :

- de 2 à 3 ans : 250 à 600 ppm,
- de 3 à 6 ans : 500 à 1000 ppm,
- à partir de 6 ans : un dentifrice familial peut être utilisé, de 1 000 à 1 500 ppm.

Chez les adultes sans risque carieux particulier, le conseil se porte sur un dentifrice dont la teneur en fluor est comprise entre 1 000 et 1 500 ppm, adapté selon la demande ou les besoins exprimés par le patient (saignements gingival, sensibilité dentaire, halitose...).

Pour les adultes à risque carieux élevé notamment les personnes souffrant d'hyposialie, les patients sous radiothérapie, les porteurs de prothèse dentaire, il peut être conseillé un dentifrice plus fortement fluoré ou dont l'action du fluor est renforcée.

3.1.1.3 Technique de brossage des dents

La Haute Autorité de Santé (HAS) et l'UFSBD recommandent à l'ensemble de la population le brossage des dents deux fois par jour au minimum (matin et soir), pendant deux à trois minutes. Cependant, l'idéal est de se brosser les dents trois fois par jour, après chaque repas. Le brossage du soir, avant le coucher, reste le plus important car une diminution du flux salivaire est observée la nuit ce qui favorise la prolifération bactérienne.

Il est préconisé de déposer une quantité suffisante de dentifrice fluoré sur une brosse à dents sèche (ne pas mouiller la brosse à dents) afin que le produit soit libéré progressivement dans la bouche. La teneur en fluor contenu dans le dentifrice devra être adaptée à l'âge. Le brossage doit être doux et effectué de manière verticale, de la gencive vers la dent, pour chaque dent. La figure ci-dessous (Figure 13) illustre la méthode « BROS », méthode préconisée actuellement par les chirurgiens-dentistes pour un brossage optimal des dents. Cette technique est à suivre lorsqu'une brosse à dents manuelle est utilisée.

● Les gestes d'hygiène bucco-dentaire



Figure 13 : illustration de la méthode "BROS" (d'après l'UFSBD)

Contrairement à la brosse manuelle, la brosse à dents électrique exécute elle-même l'action de nettoyage par des mouvements oscillorotatoires et pulsatoires. Le patient n'a qu'à la guider sur la denture sans exercer une pression importante. Trente secondes de nettoyage par quadrants sont préconisées (sur certaines brosse à dents électrique un minuteur permet de savoir à quel moment changer de quadrant).

Après le brossage, la brosse à dents doit être rincée et mise en position verticale, tête en haut, afin qu'elle puisse sécher.

3.1.1.4 Contrôle de l'efficacité du brossage : utilisation d'un révélateur de plaque

Les révélateurs de plaque se présentent sous forme liquide ou en comprimés à croquer renfermant un colorant. Chez des personnes particulièrement sujettes à la plaque dentaire ou avec des facteurs de risque, un révélateur de plaque peut être recommandé afin de repérer les zones de plaque oubliées lors du brossage des dents.

Les comprimés révélateurs de plaque sont à mastiquer et à répartir sur la surface des dents avec la langue pendant quelques secondes puis à recracher (exemple : Red-Cote de la gamme GUM®).

La solution révélatrice est quant à elle utilisable soit directement en déposant quelques gouttes sur les dents avec la pointe de la langue ou à l'aide d'un coton-tige, soit indirectement après dilution de quelques gouttes de révélateur de plaque dans de l'eau puis rinçage de la bouche avec cette solution (exemple : Dentoplaque de la gamme Inava®)

Dans tous les cas, la coloration observée doit être éliminée entièrement par brossage immédiat des dents et en utilisant le fil dentaire ou une brossette interdentaire. La coloration de la langue et des muqueuses disparaîtra peu à peu.

3.1.2 Matériel d'hygiène buccale complémentaire

3.1.2.1 Le gratte langue

Après le brossage des dents il est également recommandé de brosser la langue avec la surface siliconée de la brosse à dents ou des instruments spéciaux (grattes langue). En effet, ce geste va permettre d'éliminer les bactéries présentes sur la langue qui peuvent contribuer à une mauvaise haleine. Cette étape est d'autant plus importante chez les personnes souffrant de xérostomie car le manque de salive entraîne fréquemment une halitose.

3.1.2.2 Les brossettes interdentaires et le fil dentaire

L'utilisation de brossettes interdentaires et du fil dentaire fait partie intégrante de l'hygiène bucco-dentaire. La brosse à dents ne pouvant atteindre les espaces interdentaires, ces instruments permettent d'éliminer la plaque dentaire entre les dents par un brossage perpendiculaire. Il est recommandé d'utiliser les brossettes interdentaires ou le fil dentaire une fois par jour, idéalement le soir, mais ils peuvent être utilisés de manière plus fréquente notamment en cas de maladie des gencives ou lors de port d'appareil orthodontique ou de prothèse dentaire.

La figure suivante (Figure 14) illustre les bonnes méthodes d'utilisation du fil dentaire. Le fil dentaire doit être rincé entre chaque espace interdentaire et jeté à la fin de son utilisation.

La méthode F.I.L.



Prenez du **F**il dentaire entre vos deux mains.



Insérez délicatement le fil dentaire entre deux dents adjacentes et glissez-le le long de ces dents. Ne forcez pas, vous risquez d'abîmer la gencive.



Libérez l'espace en retirant le fil et recommencez sur tous les espaces entre vos dents.

La méthode F.I.L., recommandée par les dentistes de l'UFSBD, est à appliquer dès qu'il y a contact entre deux dents. Cette méthode garantit l'élimination de la plaque dentaire dans les zones que la brosse ne peut atteindre.

Le fil dentaire c'est après le brossage du soir

Figure 14 : méthode d'utilisation du fil dentaire (d'après l'UFSBD)

Les fils dentaires présentent l'avantage de pouvoir atteindre tous types d'espaces même les plus étroits. Ils peuvent être cirés (ex : fil dentaire Elmex® du laboratoire GABA®) ou non (ces derniers seront plus souples que les fils dentaires cirés mais sont plus à risque de s'effiloche), imprégnés d'un antiseptique comme la chlorhexidine (ex : Dentofil Inava® du laboratoire Pierre Fabre) ou encore aromatisés (mentholés).

Le choix des brossettes interdentaires est fonction de la taille des espaces interproximaux (espaces entre les dents). De ce fait, il est souvent nécessaire d'utiliser plusieurs brossettes pour une même personne car la taille des espaces interdentaires n'est pas uniforme, ce qui peut être un inconvénient pour certains. Avant utilisation, le patient doit humidifier la brossette avec de l'eau ou éventuellement avec un bain de bouche antiseptique. Elles peuvent être utilisées avant le brossage pour éliminer des résidus alimentaires et/ou après pour parfaire celui-ci. Elles sont également utilisées pour l'entretien des appareils orthodontiques et des prothèses fixées (bridges). Certaines sont imprégnées d'un antiseptique, ce qui évite de désinfecter la brossette après chaque utilisation mais le rinçage reste obligatoire.

3.1.2.3 L'hydropulseur

Les hydropulseurs, appareils qui propulsent de l'eau sur les dents et les gencives, peuvent également être utilisés en complément de la brosse. Ils permettent d'enlever des débris alimentaires non accessibles avec une brosse à dents sans irriter les gencives ou provoquer de saignements. Ces appareils peuvent être intéressants pour les personnes avec des appareils dentaires, des bagues, des bridges ou des couronnes dentaires. Ces hydropulseurs s'utilisent avec l'eau du robinet ou avec une solution buccale contenant un antiseptique afin de garantir une hygiène dentaire optimale.

3.1.2.4 Les bains de bouche

Les bains de bouche peuvent être utilisés en complément du brossage pour plusieurs raisons : pour réduire la plaque, pour prévenir ou contrôler la carie ou réduire une gingivite, pour rafraîchir l'haleine.

La multitude de bains de bouche présents sur le marché sont, pour la plupart, disponibles sans ordonnance. Le pharmacien doit donc veiller à la bonne utilisation du produit, vérifier que le bain de bouche demandé corresponde aux besoins réels en santé buccodentaire du patient et repérer les situations qui nécessitent l'emploi d'un bain de bouche en dehors d'une demande spontanée du patient.

Le tableau ci-dessous (Tableau VII) présente différentes catégories de bains de bouche, pouvant être conseillés à l'officine par le pharmacien et son équipe, ainsi que leurs indications.

Tableau VII : classification de quelques bains de bouches disponibles en pharmacie en France.

Classes de bains de bouche	Principes actifs	Indications	Propriétés/Mécanisme d'action	Commentaires	Exemple de produits commercialisés
Bains de bouche anti-septiques	Chlorhexidine	- limiter la formation de plaque dentaire dans un but d'hygiène bucco-dentaire strict, - traitement local d'appoint des affections de la cavité buccale (plaie, aphtes, inflammation, ...), - dans le cadre de soins postopératoires en chirurgie buccale.	Anti-plaque, antibactérien à large spectre, bactéricide à forte concentration et bactériostatique à faible concentration. Elle altère la membrane bactérienne et inhibe l'adhérence inter bactérienne.	- Non toxique. - Possède des propriétés anti-inflammatoires. - Possible apparition de tâches noirâtres au niveau des dents, d'une desquamation de la muqueuse buccale, d'une dysgueusie en cas d'utilisation prolongée (supérieure à 10 jours).	<u>A utiliser purs</u> : Paroex®, Prexidine® <u>A diluer</u> : Eludril®, Gum Gingidex® (+chlorhydrate de cétalpyridinium)
	Héxétidine		Anti-plaque et antiseptique de synthèse. Elle inhibe le métabolisme bactérien en inhibant la glycolyse par blocage de la formation d'adénosine triphosphate.	- Non toxique et bien toléré. - Capacité de rétention aux surfaces dentaires moins importante que la chlorhexidine : activité moindre et durée d'action limitée. - Risque de mycose en cas d'utilisation supérieure à 10 jours.	<u>A utiliser pur ou dilué</u> : Hextril®
	Chlorhydrate de cétalpyridinium		Anti-plaque, antiseptique faible (ammonium quaternaire), antibactérien à spectre réduit surtout aux bactéries Gram+. Il inhibe l'agrégation bactérienne et détruit la membrane cellulaire.	- Non toxique et bien toléré. - Mauvaise rétention aux surfaces dentaires. - Utilisation au long cours déconseillée car il peut provoquer une coloration jaune des dents et une sensation de brûlure de la bouche.	<u>A utiliser pur ou dilué</u> : Alodont® <u>A utiliser purs</u> : Gum Ortho®, Gum Gingidex® (+chlorhexidine)
	Triclosan		Anti-plaque, antibactérien : action spécifique sur les bactéries Gram+ et Gram-, bactériostatique à faible concentration et bactéricide à forte concentration. Il provoque une rupture de la membrane bactérienne et un relargage de ses composants cellulaires.	- Bien toléré et non toxique. - Possède des propriétés anti-inflammatoires. - Peut être utilisé au long cours.	<u>A utiliser pur</u> : Colgate Total Protection Gencive Pharmsystem®

	Povidone iodée		Dérivé halogéné à activité antibactérienne sur les bactéries Gram+ et Gram-. Elle va pénétrer la paroi bactérienne.	- Contre indiquée chez les personnes intolérantes à l'iode, les femmes enceintes et allaitantes. - Peut être responsable de colorations temporaires de la langue et des dents.	<u>A diluer</u> : Bétadine bain de bouche® (bétadine « verte »)
Bains de bouche fluorés	Fluor ou fluorure d'amines	Prévention des caries	- Limitent la déminéralisation. - Favorisent la reminéralisation - Inhibent le métabolisme des bactéries cariogènes.		<u>A utiliser purs</u> : Elmex®sensitive, Elmex® protection caries, Listerine®
	Fluor + antiseptique à faible concentration	Prévention des caries			<u>A utiliser pur</u> : Parodontax®
	Fluorure d'amine + fluorure d'étain	-Prévention des caries -Prévention perte de substance dentaire			<u>A utiliser purs</u> : Meridol®Bain de bouche, Elmex® protection érosion
Bains de bouche anti-inflammatoire	Enoxolone	- Inflammation muqueuses buccales. - Saignements gingivaux.			<u>A utiliser pur</u> : Arthrodont®
Bains de bouche cicatrisant/réparateur	Acide hyaluronique	- Poches gingivales. - Petites plaies et aphtes.			<u>A utiliser purs</u> : Hyalugel® Bain de Bouche, Gum Aftamed®, Apta-véa® Bain de bouche
Bains de bouche aromatisés	Un antiseptique associé à des ions métalliques ou des huiles essentielles.	Halitose	Lutte contre le développement bactérien et neutralise les composés sulfurés volatiles.		<u>A utiliser purs</u> : Meridol Halitosis®, Gum® Halicontrol, CB12®, Listerine® <u>A diluer</u> : Eau de Botot®

Les bains de bouche s'utilisent après le brossage des dents. Il est préconiser de garder la solution 30 secondes à une minute dans la bouche avant de la recracher. Il faut également rappeler au patient de ne pas se rincer la bouche à l'eau après utilisation afin que le principe actif puisse agir plus longtemps.

Un bain de bouche antiseptique ne doit pas être utilisé quotidiennement sur une longue période. Généralement, il est recommandé d'utiliser ce type de bain de bouche sur une durée maximale de 10 jours sans avis médical, en cures entrecoupées de quelques jours afin d'éviter de déséquilibrer la flore buccale, favorable à la survenue de mycose, et l'apparition de colorations dentaire ou linguale.

Il est préférable de conseiller un bain de bouche sans alcool, surtout en cas de plaies buccales, car celui-ci dessèche les muqueuses et irrite les tissus gingivaux.

Il est aussi possible d'utiliser un bain de bouche à base de bicarbonate à 14 pour 1000 afin diminuer les sensations douloureuses et brûlures buccales, prévenir les surinfections dues a candida, diminuer l'acidité orale.

3.1.3 L'entretien des prothèses dentaires

L'entretien des prothèses dentaires, qu'elles soient amovibles ou fixes, est capital. En effet, une mauvaise hygiène est un facteur de risque de développement fongique ou bactérien au sein de la résine. Un dépôt de tartre est quant à lui source d'inconfort lors du port de la prothèse et diminue sa bonne tenue en bouche. La plaque dentaire et le tartre qui s'y accumulent entraînent très fréquemment des problèmes de gencives et une halitose.

Les prothèses fixes peuvent être partielles, c'est-à-dire qu'elles ne remplacent que certaines dents comme c'est le cas de la couronne ou du bridge, ou alors totales et servent alors à remplacer l'ensemble de la dentition. Les prothèses fixes se brossent au minimum deux fois par jour à l'aide d'une brosse à dents adaptée type « medium » et d'un dentifrice. Ce brossage peut également être complété par l'utilisation de brossettes interdentaires pour atteindre les régions de la prothèse difficiles d'accès.

Les prothèses amovibles doivent être retirées de la bouche pour être nettoyées régulièrement de préférence après chaque repas et avant le coucher. Il est recommandé d'utiliser un dentifrice peu abrasif ou un autre agent de nettoyage doux, car les abrasifs durs vont avoir tendance à rayer les prothèses, et les stries alors créées favorisent l'accumulation de plaque. L'utilisation d'une brosse spéciale prothèse à double implantation est recommandée : une

face avec des poils souples, pour l'intérieur de la prothèse et une face avec des poils « medium » pour l'extérieur. Afin d'éviter que la prothèse dentaire ne se casse si elle tombe, il est conseillé de la nettoyer au-dessus d'un lavabo rempli d'eau. Il est essentiel de rappeler au patient de ne pas oublier de brosser les joues, le palais, la face dorsale de la langue, les gencives et les dents éventuellement restantes. Enfin, il faudra humidifier la prothèse avant de la remettre en bouche. **(116)**

Les prothèses amovibles doivent être ôtées quotidiennement sur une période de huit heures. Ce geste va permettre de soulager les gencives des phénomènes de pressions qui s'exercent sur ces dernières tout au long de la journée et qui réduisent l'apport sanguin aux structures sous-jacentes et accélèrent le processus de résorption osseuse. Une fois enlevées, les prothèses dentaires doivent être placées dans un milieu humide à température ambiante pour éviter toutes déformations qui les rendraient alors inutilisables.

Il est également conseillé de compléter le brossage de la prothèse dentaire en immergeant la prothèse amovible dans une solution détergente une ou deux fois par semaine. Ces solutions aux propriétés antiseptiques et antitartre sont réalisées en plongeant un comprimé effervescent ou une poudre à base de peroxyde alcalin (Polident®, Steradent®) dans de l'eau tiède. Après avoir respecté le temps de trempage, généralement de 10 minutes, la prothèse dentaire doit être rincée.

Enfin, le pharmacien recommandera au patient d'effectuer régulièrement des consultations auprès du chirurgien dentiste pour vérifier l'état de la prothèse. Si les résultats obtenus avec les techniques d'hygiène quotidiennes s'avèrent insuffisants, un nettoyage de la prothèse par le chirurgien-dentiste pourra être utile.

3.1.4 **Consultations chez le chirurgien dentiste**

Une visite régulière chez le dentiste tous les trois à six mois pour les personnes à risque de complications bucco-dentaires ou tous les ans pour les autres est essentielle afin de vérifier l'état bucco-dentaire du patient et, si besoin, réaliser un détartrage ou des soins dentaires.

Le pharmacien, acteur majeur de santé publique, se doit de rappeler l'importance des consultations dentaires à ses patients notamment à ceux souffrant d'hyposialie et ce d'autant plus qu'avec l'âge, les branches du nerf mandibulaire qui innervent les dents, deviennent moins sensibles, et donc la douleur, premier signe d'alerte, n'est pas forcément perçue. Bien souvent, une douleur bucco-dentaire ressentie est le signe d'un état pathologique déjà avan-

cé. Des visites régulières chez un chirurgien dentiste vont permettre de prendre en charge plus précocement d'éventuelles pathologies bucco-dentaires et limiteront ainsi leur développement au sein de la cavité buccale.

Le pharmacien conseillera aux patients d'apporter leurs ordonnances ou d'établir la liste des médicaments qu'ils prennent et d'amener leurs appareils dentaires s'ils en portent ou s'ils en ont eu. Toutes ces informations permettront une meilleure prise en charge par le chirurgien dentiste.

3.2 Gouttières fluoroprophylaxiques

Avant toute radiothérapie de la tête et du cou, une consultation avec un chirurgien dentiste doit être prise, notamment pour la réalisation de soins, d'avulsions et de confection de gouttières en résine thermoformées pour. Ces gouttières sont utilisées après la fin de la radiothérapie afin d'éviter une déminéralisation post-radique des dents en raison d'une hyposialie et de l'acidité de la salive restante.

Le pharmacien rappellera le mode d'utilisation de la gouttière fluorée lors de la délivrance de gel fluoré au comptoir. Les gouttières fluorées sont utilisées le soir près le brossage des dents. Quelques gouttes de gel fluoré sont versées dans chaque gouttière puis les gouttières sont placées dans la bouche pendant 5 à 10 minutes. Les gouttières sont ensuite retirées, rincées à l'eau claire, séchées à l'eau froide et éventuellement brossées afin d'enlever les résidus de gel puis rangées dans la boîte prévue à cet effet. L'excès de gel restant en bouche peut être recraché mais il ne faut pas se rincer la bouche ni manger ou fumer durant les 30 minutes qui suivent. L'utilisation des gouttières doit être poursuivie après la radiothérapie tant que la sécheresse buccale persiste. Le contrôle par un professionnel doit être effectué tous les 6 à 12 mois.

La teneur en fluor des gels fluorés utilisés est supérieure à 1 500 ppm de fluorure. Seul le gel Fluocaril® bi-fluoré 2000 dispose d'une AMM dans cette indication.

3.3 Probiotiques et prévention des complications bucco-dentaires

Actuellement, le marché des probiotiques prend de plus en plus de place dans les pharmacies et l'intérêt grandissant du grand public pour ces produits doit inciter le pharmacien à approfondir le sujet pour satisfaire au mieux ses patients.

3.3.1 Les probiotiques : définition

Selon la définition officielle de l'OMS, les probiotiques sont « des micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont ingérés en quantité adéquate, ont des effets bénéfiques sur la santé de l'hôte ». Les probiotiques sont constitués de levures ou de bactéries naturellement présents chez l'homme, notamment au niveau de la flore digestive. Les espèces bactériennes les plus couramment retrouvées sont des bactéries à Gram⁺ qui appartiennent aux genres *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*, les levures quant à elles proviennent principalement de la souche *Saccharomyces*. **(117)(118)**

Plusieurs mécanismes ont été proposés par les chercheurs pour expliquer le mode d'action des probiotiques notamment **(117)(119)(120)**:

- la capacité à entrer en compétition avec les microorganismes pathogènes pour les sites d'adhésion situés sur les muqueuses et donc renforcement de l'effet barrière ;
- la sécrétion de substances antimicrobiennes telles que des acides organiques, du peroxyde d'hydrogène et des bactériocines **(121)** ;
- la modulation du pH et/ou du potentiel d'oxydo-réduction, ce qui peut compromettre l'établissement de pathogènes ;
- la modulation de la réponse immunitaire humorale et cellulaire et stimulation de l'immunité non spécifique.

Une association de souches probiotiques est souvent proposée dans les produits commercialisés afin d'amplifier les effets.

Les probiotiques semblent avoir montrés leur intérêt dans les diarrhées infectieuses ou celles induites par les antibiotiques, chez les sujets alactasiques, dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) et le syndrome de l'intestin irritable (SII), ou encore dans la prévention de la dermatite atopique chez l'enfant **(122)**, mais qu'en est-il dans la santé bucco-dentaire ?

3.3.2 Intérêt des probiotiques dans la prévention des pathologies bucco-dentaires

Les probiotiques sont conseillés dans toutes les situations où le microbiote est en péril ce qui est le cas chez les personnes souffrant de xérostomie. Le potentiel d'application des probiotiques à la santé buccodentaire attire depuis peu, certaines équipes de chercheurs. Même si les données sont encore peu nombreuses, les résultats des études cliniques suggèrent que les probiotiques pourraient être utilisés pour la prévention et le traitement d'infections buccales, telles que la carie dentaire **(123)(124)(125)**, les maladies parodontales **(119)(126)(127)**, l'halitose **(128)(129)** et les candidoses buccales **(130)(131)(132)(133)**. Dans tous les cas, la capacité d'un micro-organisme à adhérer et à coloniser les diverses surfaces de la cavité buccale est une condition essentielle pour qu'il représente un probiotique d'intérêt pour la santé buccodentaire.

3.3.3 Exemple de produits commercialisés en France à base de probiotiques spécifiques à la santé buccale

Plusieurs laboratoires commercialisent des produits spécifiquement destinés à la santé buccale et renfermant des probiotiques. Le pharmacien pourra alors orienter les patients souffrant de xérostomie vers ce type de produits, afin de renforcer leur microbiote oral, dans le but de prévenir la survenue de pathologies bucco-dentaires liées au manque de salive.

- LACTIBIANE® Buccodental du laboratoire PILEJE

Ce complément alimentaire à base de la souche *Lactobacillus paracasei* LA 802 dosée à 1 milliard UFC (unité formant colonie) par comprimé et de vitamines C et D est recommandé pour maintenir la flore buccale en équilibre et éviter ainsi les dysbioses buccales. Les comprimés sont à sucer après le repas, jusqu'à 2 fois par jour, de préférence après brossage des dents. Ce produit n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 6 ans.

- BIOPROTUS® Buccal du laboratoire CARRARE

Présenté sous forme de stick à déposer sur la langue ou à diluer dans un peu d'eau et maintenir en bouche quelques instants avant d'avaler, BIOPROTUS® Buccal permet de renforcer et protéger la sphère buccale. Chaque stick contient au total 3 milliards de probiotiques définis par l'association de quatre souches (*Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium longum*, *Streptococcus salivarius ssp thermophilus*) ainsi que du calcium et du xylitol. Il est conseillé de prendre un sachet par jour, de préférence après un repas.

- PROBIOVANCE® Or du laboratoire YSONUT

Ce produit renferme trois souches de probiotiques (*Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus salivarius*) dosés à 6 milliards UFC/dose, associés à l'acide L-ascorbique (vitamine C) et au cholécalciférol (vitamine D). Il se présente sous forme de sachets à diluer dans un peu d'eau et à garder quelques secondes en bouche avant d'avaler. La prise doit être espacée d'un repas ou d'un lavage de dents (15 minutes minimum). Un sachet par jour le matin à jeun ou le soir au coucher est recommandé en traitement d'attaque sur 14 à 28 jours. En traitement d'entretien, il est conseillé de prendre trois sachets par semaine.

Les probiotiques représentent un nouveau domaine de recherche en médecine buccale. L'ensemble de ces observations suggèrent que les probiotiques pourraient jouer un rôle dans l'équilibre écologique buccal en réduisant le risque de survenue de carie, de maladies parodontales ou encore de candidose ainsi qu'en diminuant la formation de composés sulfurés volatils par certaines bactéries responsables de l'halitose. Cependant d'autres études sur des cohortes de patients plus importantes doivent être réalisées pour confirmer le potentiel à long terme de ces souches dans la prévention et le traitement des infections buccales.

Des apports de fluor quotidiens, un brossage efficace des dents, une alimentation saine, limitée en glucides simples, associés à des consultations régulières chez le dentiste permettent de prévenir au mieux la survenue de pathologies bucco-dentaires se développant fréquemment chez les personnes souffrant d'hyposialie et/ou de xérostomie. Par ses conseils avisés, le pharmacien a un rôle à jouer dans la prise en charge de ces patients et dans la promotion de la santé bucco-dentaire.

4 Le pharmacien d'officine : acteur majeur de santé publique

Le Plan national de prévention bucco-dentaire, mis en œuvre à partir de 2007, vise principalement à développer la prévention individuelle et les soins précoces chez les enfants et les adolescents. Ce plan national, même limité à la prévention et à une seule tranche de la population française, a inscrit pour la première fois la santé bucco-dentaire dans les objectifs permanents des politiques de santé des pouvoirs publics.

Les réformes récentes en matière de santé publique, et notamment la loi du 21 juillet 2009 portant sur la réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires (loi HPST) invitent les professionnels à passer d'une logique de soins à une logique plus préventive et renforce le rôle du pharmacien en tant qu'acteur majeur de santé publique. En effet, la santé bucco-dentaire ne dépend pas que d'une seule profession de santé mais nécessite une approche pluridisciplinaire. L'existence d'un lien étroit entre santé orale et santé générale est aujourd'hui unanimement reconnue. A ce titre, comme le souligne Évelyne Baillon-Javon, Directrice du Pôle prévention et promotion de la santé au sein de l'ARS d'Ile-de-France, « il est primordial de développer la transversalité professionnelle, en renforçant les connaissances des professionnels de la santé dans le domaine bucco-dentaire ».

De par sa proximité et sa disponibilité, le pharmacien apparaît comme l'un des professionnels de santé les mieux placés pour sensibiliser la population aux pathologies bucco-dentaires et à leurs répercussions sur la santé générale.

L'action de promotion de la santé bucco-dentaire du pharmacien est essentielle d'autant plus qu'il est montré que la moitié des Français renoncerait au moins une fois à consulter un chirurgien-dentiste pour des raisons financières. Face à un remboursement partiel, voire inexistant, des honoraires par une assurance complémentaire, le recours aux soins bucco-dentaires n'est le plus souvent motivé que par le symptôme. Les visites chez le chirurgien-dentiste sont bien souvent trop tardives alors qu'une consultation tous les six mois voire tous les ans pourrait limiter l'impact de la xérostomie sur les différents tissus de la cavité buccale. Le pharmacien, dans la limite de ses compétences et des moyens dont il dispose, doit agir pour prévenir l'apparition d'affections bucco-dentaires ou soulager les symptômes de ses patients tout en les incitant à des visites régulières chez le chirurgien-dentiste.

De plus, la tendance à l'accroissement de l'espérance de vie va s'accroître encore dans les années à venir. Jusqu'en 2035, la proportion de personnes âgées de 60 ans ou plus progressera

fortement, cette augmentation correspondant au passage à ces âges des générations du baby-boom. D'après l'Insee, en 2060, une personne sur trois aura plus de 60 ans soit une hausse de 80 % sur une cinquantaine d'années. Comme nous l'avons vu précédemment, cette population est la plus exposée à la sécheresse buccale. Il est donc primordial d'informer les patients sur les conséquences de la xérostomie et de promouvoir une bonne hygiène bucco-dentaire.

Afin d'attirer l'attention de la population sur la xérostomie et ses conséquences, et dans le but de promouvoir la santé bucco-dentaire au sein de l'officine, plusieurs supports peuvent être utilisés par l'équipe officinale.

- **Côté vitrine**

Une affiche, visant à interpeler les passants, peut être placée dans la vitrine, côté rue, afin d'éveiller leur curiosité et les inciter à entrer dans la pharmacie afin d'évoquer leur maladie ou leur traitement.

L'affiche proposée (Figure 15) montre une bouche avec une langue « craquelée » qui symbolise la sécheresse buccale. Les symptômes évoqués en haut de l'affiche (« Soif en permanence ? », « Bouche collante ? », « Mauvaise haleine ? ») sont suivis de points d'exclamation dans le but d'interpeler les passants. Ceci permet également de cibler la population : les personnes souffrant de ces symptômes.



Figure 15 : affiche illustrant la sécheresse buccale

- **Côté comptoir**

Une plaquette informative destinée aux patients souffrant de xérostomie peut être placée sur le comptoir afin d'attirer le regard des patients. Ce document constitue un support pouvant amener à la discussion et permet au patient de garder une trace de ce qui a été dit à la pharmacie.

Le document ci-dessous (Figure 16) a été élaboré, au terme de cette thèse, afin d'apporter un outil pratique utilisable à l'officine. Cette plaquette informative comprend un recto et un verso. Sur le recto est représentée une goutte d'eau qui fait référence à la nécessité des patients de s'hydrater fréquemment. Cette goutte d'eau personnalisée interpelle directement les patients en évoquant dans une bulle de discussion plusieurs symptômes. Ceci permet de

cibler la population concernée par la sécheresse buccale. Un encadré vert permet d'orienter le patient vers le pharmacien s'il désire des informations supplémentaires. Le verso de ce document regroupe des conseils pratiques et des mesures hygiéno-diététiques à l'attention du patient souffrant de xérostomie afin de lui permettre d'améliorer son quotidien.

Soif fréquente
? Sensation de bouche collante ?
? ? Langue sèche ? ?
Mauvaise haleine ? ?

Si ces signes vous sont familiers, vous souffrez probablement de sécheresse buccale.

Des solutions existent pour améliorer votre quotidien.

Pour plus d'informations, demandez conseil à votre pharmacien

Quelques mesures qui peuvent vous soulager et améliorer votre confort au quotidien

> Stimuler la sécrétion salivaire :

- en mastiquant des aliments durs (carotte, céleri,...), suçant des glaçons (aromatiser ou non), des noyaux de pruneaux, de cerise ou des rondelles de fruits frais (ananas, kiwi, orange...).
- en consommant des chewing-gums, des gommes ou des pâtes à mâcher sans sucre, éventuellement fluorés ou des comprimés SST® en vente en pharmacie.

> Hydrater votre bouche :

- en buvant de petites quantités d'eau très souvent au cours de la journée et au cours des repas en humectant chaque bouchée par une gorgée d'eau pendant la mastication et après la déglutition
- en utilisant des substituts salivaires sous forme de sprays ou de gels à appliquer directement dans la bouche (Artisial®, Aequasyl®, BioXtra®, ...) en vente en pharmacie.
- en appliquant fréquemment sur vos lèvres un baume hydratant.

> Éviter les facteurs entraînant une déshydratation buccale :

- éviter les aliments pouvant dessécher et irriter la muqueuse buccale comme les fromages forts, les noix, les aliments secs, épicés, salés
- éviter l'alcool et les boissons caféinées qui déshydratent
- cesser de fumer et/ou de chiquer
- respirer par le nez, et non par la bouche, autant que possible
- utiliser un humidificateur pour humidifier l'air de la chambre à coucher

> Soigner votre hygiène bucco-dentaire pour éviter toutes complications et infections bucco-dentaires :

- en brossant vos dents 3 fois/jour à l'aide d'un dentifrice au fluorure,
- en utilisant en complément du brossage dentaire, des brossettes interdentaires ou du fil dentaire ainsi qu'un bain de bouche adapté de préférence sans alcool
- en allant régulièrement chez votre dentiste afin qu'il contrôle votre état bucco-dentaire (tous les 6 mois)

Tampon de la pharmacie

Figure 16 : recto-verso d'un exemple de document pouvant être mis à disposition des patients sur les comptoirs de l'officine.

Enfin, à l'officine, chaque délivrance d'ordonnance et encore plus lorsque celle-ci contient des effets indésirables médicamenteux entraînant une hyposialie, est un bon point de départ pour donner des conseils d'hygiène buccodentaire en posant des questions simples : vos gencives saignent-elles au brossage ? Vos douleurs sont-elles déclenchées par le froid ? Ressentez-vous le besoin de boire fréquemment ?...

Il faut également garder à l'esprit qu'en terme économique, l'hygiène bucco-dentaire représente un marché au potentiel non négligeable pour les pharmacies. Si l'officine tire plutôt bien son épingle du jeu avec une croissance de 5 % en 2000 contre 1,4 % tous secteurs de distribution confondus (137), la concurrence est de plus en plus féroce. C'est en étant compétent, en renouvelant de manière régu-

lière ses connaissances dans ce domaine, et en apportant des conseils avisés et adaptés aux problèmes spécifiques de son patient que le pharmacien se démarquera des enseignes non pharmaceutiques.

Conclusion

La xérostomie est un symptôme fréquemment rencontré au sein de la population, notamment chez les personnes âgées et/ou les personnes polymédicamentées qui constituent toutes deux la clientèle principale des pharmacies d'officine. Ainsi le pharmacien et son équipe se doivent d'être compétents afin d'apporter des solutions adaptés et des conseils avisés à ces patients mais ils doivent également faire preuve de vigilance en dépistant les situations à risque d'hyposialie afin de prévenir le patient sur les conséquences bucco-dentaires et mettre en place des mesures hygiéno-diététiques.

L'efficacité de la plupart des thérapeutiques actuellement disponibles, notamment les substituts salivaires, est soit contestable soit encore insuffisante. Les salives artificielles seraient la solution idéale si leur rémanence pouvait durer plusieurs heures. Malheureusement, comme les substituts salivaires ont une durée d'action limitée, ils doivent être administrés de façon répétée, créant des problèmes d'observance et de coût. Ainsi, le plus souvent, le professionnel de santé est amené à prendre en charge les conséquences imputables à l'hyposialie plutôt que l'hyposialie elle-même. Grâce aux progrès de la recherche, il n'est pas exclue que dans quelques années on puisse proposer aux patients souffrant d'hyposialie une glande salivaire artificielle **(138)**.

Dans tous les cas, le pharmacien a un rôle à jouer en termes de communication et d'information sur l'hygiène bucco-dentaire de par son rôle de conseil et d'acteur de santé publique.

Bibliographie

1. **Ortholan C, Benezery K, Bensadoun R-J.** Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains : les glandes salivaires. *Cancer/Radiothérapie*. juill 2010;14(4-5):290-4.
2. **Aps JKM, Martens LC.** Review: The physiology of saliva and transfer of drugs into saliva. *Forensic Sci Int*. 10 juin 2005;150(2-3):119-31.
3. **Vidailhet B, Robin O, Polo A, et al.** Salivation **[En ligne]**. 2008. Disponible sur: <http://www.em-premium.com.passerelle.univ-rennes1.fr/article/189306/resultatrecherche/4> (consulté le 20 août 2015).
4. **Mariette X.** Traitement actuel de la xérostomie au cours du syndrome de Sjögren. *Rev Médecine Interne*. avr 2004;25(4):287-93.
5. **Goldberg M.** Histologie de la muqueuse buccale **[En ligne]**. 2014. Disponible sur: <http://www.em-premium.com.passerelle.univ-rennes1.fr/article/888852> (consulté le 18 août 2015).
6. **Goldberg M.** Histologie des glandes salivaires **[En ligne]**. 2011. Disponible sur: <http://www.em-premium.com.passerelle.univ-rennes1.fr/article/301727/resultatrecherche/17> (consulté le 15 juillet 2015).
7. **Devoize L, Dallel R.** Salivation **[En ligne]**. 2010. Disponible sur: <http://www.em-premium.com.passerelle.univ-rennes1.fr/article/250821/resultatrecherche/7> (consulté le 15 juillet 2015).
8. **Pellat B.** Salives et milieu buccal **[En ligne]**. 2010. Disponible sur: <http://www.em-premium.com.passerelle.univ-rennes1.fr/article/251000/resultatrecherche/1> (consulté le 20 août 2015).
9. **Humphrey SP, Williamson RT.** A review of saliva: Normal composition, flow, and function. *J Prosthet Dent*. 1 févr 2001;85(2):162-9.
10. **Dodds MWJ, Johnson DA, Yeh C-K.** Health benefits of saliva: a review. *J Dent*. mars 2005;33(3):223-33.
11. **González-Chávez SA, Arévalo-Gallegos S, Rascón-Cruz Q.** Lactoferrin: structure, function and applications. *Int J Antimicrob Agents*. avr 2009;33(4):301.e1-301.e8.
12. **Dawes C, Pedersen AML, Villa A, et al.** The functions of human saliva: A review sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI. *Arch Oral Biol*. juin 2015;60(6):863-74.
13. **Ambudkar IS.** Ca²⁺ signaling and regulation of fluid secretion in salivary gland acinar cells. *Cell Calcium*. juin 2014;55(6):297-305.
14. **Hunter L.** Saliva and oral health, 4th edition. *Br Dent J*. 27 avr 2013;214(8):425-425.

15. **Pedersen A, Bardow A, Jensen SB, et al.** Saliva and gastrointestinal functions of taste, mastication, swallowing and digestion. *Oral Dis.* 1 mai 2002;8(3):117-29.
16. **Arancibia S, Assenmacher I.** Submaxillary glands in an endocrine context. *J Biol Buccale.* sept 1985;13(3):185-203.
17. **Eliasson L, Carlén A, Laine M, et al.** Minor gland and whole saliva in postmenopausal women using a low potency oestrogen (oestriol). *Arch Oral Biol.* juill 2003;48(7):511-7.
18. **Välilmaa H, Savolainen S, Soukka T, et al.** Estrogen receptor-beta is the predominant estrogen receptor subtype in human oral epithelium and salivary glands. *J Endocrinol.* janv 2004;180(1):55-62.
19. **Ostuni MA, Houssay AB, Tumilasci OR.** Modulation by thyroid hormones of rat parotid amylase secretion stimulated by 5-hydroxytryptamine. *Eur J Oral Sci.* déc 2003;111(6):492-6.
20. **Revol P, Devoize L, Deschaumes C, et al.** Stomatologie gériatrique. *EMC - Stomatol.* déc 2005;1(4):295-317.
21. **Leal SC, Bittar J, Portugal A, et al.** Medication in elderly people: its influence on salivary pattern, signs and symptoms of dry mouth. *Gerodontology.* juin 2010;27(2):129-33.
22. **Arpin S, Kandelman D, Lalonde B.** La xérostomie chez les personnes âgées. *Journal dentaire du Québec [En ligne].* 2005, vol.42, pp. 263-271. Disponible sur: <http://servicecontents.com//content/2cT2/la-x233rostomie-chez-les-personnes-226g233es.html> (consulté le 2 octobre 2015).
23. **Vidal-Cathala E.** Bouche Sèche [En ligne]. In: *120 diagnostics à ne pas manquer.* Elsevier. 2009, pp. 53-56. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9782294087820500175> (consulté le 6 avril 2015).
24. **Haute Autorité de Santé.** AEQUASYAL (Spray buccal T.G.O) [En ligne]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_398725/fr/aequasyal-spray-buccal-t-g-o (consulté le 23 sept 2015).
25. **Vaillant L, Dû SL.** Syndrome de Gougerot-Sjögren [En ligne]. In: *Manifestations dermatologiques des connectivites, vasculites et affections systémiques apparentées.* Springer Paris. 2007, pp. 127-135. Disponible sur: http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-2-287-33886-1_8 (consulté le 1^{er} octobre 2015).
26. **Kassan SS, Moutsopoulos HM.** Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren syndrome. *Arch Intern Med.* 28 juin 2004;164(12):1275-84.
27. **S. Séguier AB.** Pathologies bucco-dentaires du sujet âgé : répercussions sur la nutrition et la qualité de vie.
28. **Séguier S, Bodineau A, Folliguet M.** Vieillesse des muqueuses buccales : aspects fondamentaux et cliniques. *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie.* déc 2010;10(60):237-42.
29. **Cassolato SF, Turnbull RS.** Xerostomia: Clinical Aspects and Treatment. *Gerodontology.* 1 déc 2003;20(2):64-77.

30. **Saleh J, Figueiredo MAZ, Cherubini K, et al.** Salivary hypofunction: An update on aetiology, diagnosis and therapeutics. *Arch Oral Biol.* févr 2015;60(2):242-55.
31. **Lechevallier-Michel N, Molimard M, Dartigues J-F, et al.** Drugs with anticholinergic properties and cognitive performance in the elderly: results from the PAQUID Study. *Br J Clin Pharmacol.* févr 2005;59(2):143-51.
32. **Mebarki S, Trivalle C.** Échelles d'évaluation de l'effet anticholinergique des médicaments. *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie.* juin 2012;12(69):131-8.
33. **Muster D, Valfrey J, Kuntzmann H.** Médicaments psychotropes en stomatologie et en odontologie. *EMC - Stomatol.* sept 2005;1(3):175-92.
34. **Beuvon, Laumonier, Dumas-Duport, et al.** Mise au point sur les asialies en milieu psychiatrique : étude anatomo-pathologique des glandes salivaires. *Bull Académie Natl Chir Dent [En ligne]*. 2007. Disponible sur: <http://www.academiedentaire.fr/publications/bulletin> (consulté le 11 mars 2016).
35. **Prasanthi B, Kannan N, Patil R.** Effect of Diuretics on Salivary Flow, Composition and Oral Health Status: A Clinico-biochemical Study. *Ann Med Health Sci Res.* juill 2014;4(4):549-53.
36. **Porter SR, Scully C, Hegarty AM.** An update of the etiology and management of xerostomia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* janv 2004;97(1):28-46.
37. **Roche Y.** Radiothérapie bucco-cervico-faciale et chimiothérapie anticancéreuses [En ligne]. In : *Risques médicaux au cabinet dentaire en pratique quotidienne*. Paris: Elsevier Masson. 2010, pp. 611-631. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294708664000407> (consulté le 11 juin 2015).
38. **Bonnot J, Pillon F.** Chimiothérapie anticancéreuse et prise en charge bucco-dentaire. *Actual Pharm.* janv 2013;52(522):49-52.
39. **La Rédaction Prescrire.** Des médicaments exposent à des caries dentaires. *Rev Prescrire.* oct 2014;(372):750-5.
40. **Roche Y.** Maladie de Parkinson [En ligne]. In : *Risques médicaux au cabinet dentaire en pratique quotidienne*. Paris: Elsevier Masson. 2010, pp. 599-608. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294708664000390> (consulté le 30 novembre 2015).
41. **Navazesh M, Mulligan R, Karim R, et al.** Effect of HAART on salivary gland function in the Women's Interagency HIV Study (WIHS). *Oral Dis.* janv 2009;15(1):52-60.
42. Lecor P.A., Diop S.A., Sall O.H., et al. Évaluation du débit salivaire chez les personnes vivant avec le VIH sous traitement antirétroviral. *Med Buccale Chir Buccale [En ligne]*. 2011, pp. 177-183. Disponible sur: <http://www.mbcjournal.org/articles/mbcb/pdf/2011/03/mbcb110020.pdf> (consulté le 30 mai 2016).
43. **Mariette X.** Les syndromes secs médicamenteux. *Rev Rhum.* avr 2002;69(4):386-9.

44. **Anil S, Vellappally S, Hashem M, et al.** Xerostomia in geriatric patients: a burgeoning global concern. *J Investig Clin Dent*. 1 sept 2014;n/a-n/a.
45. **Varoquier C, Salmon J-H, Sibilia J, et al.** Critères diagnostiques du syndrome de Gougerot-Sjögren. *Rev Rhum Monogr*. févr 2013;80(1):20-5.
46. **Scully C.** Drug effects on salivary glands: Dry mouth. *Oral Dis*. 2003;9(4):165-76.
47. **Sreebny LM, Schwartz SS.** A Reference Guide to Drugs and Dry Mouth. *Gerodontology*. 1 oct 1986;5(2):75-99.
48. **Le Moniteur des Pharmacies.** Les maux de la bouche et des muqueuses **[En ligne]**. 2002. Disponible sur: <http://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-2427/les-maux-de-la-bouche-et-des-muqueuses.html> (consulté le 2 juin 2015).
49. **Laroche M-L, Bouthier F, Merle L, et al.** Médicaments potentiellement inappropriés aux personnes âgées : intérêt d'une liste adaptée à la pratique médicale française. *Rev Médecine Interne*. juill 2009;30(7):592-601.
50. **Mahé M-A, Barillot I, Chauvet B.** Guide des procédures de radiothérapie externe et de curiethérapie : présentation de la 2e édition. *Cancer/Radiothérapie*. oct 2014;18(5-6):356-9.
51. **Atlan D, Hans S, Brasnu D, et al.** Radiothérapie externe dans les cancers de la tête et du cou. *EMC - Oto-Rhino-Laryngol*. août 2004;1(3):241-9.
52. **Coppes RP, Zeilstra LJW, Kampinga HH, et al.** 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.
53. **Thariat J, De Mones E, Darcourt V, et al.** Dent et irradiation : denture et conséquences sur la denture de la radiothérapie des cancers de la tête et du cou. *Cancer/Radiothérapie*. avr 2010;14(2):128-36.
54. **Pinna R, Campus G, Cumbo E, et al.** Xerostomia induced by radiotherapy: an overview of the physiopathology, clinical evidence, and management of the oral damage. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:171-88.
55. **Porter SR, Fedele S, Habbab KM.** Xerostomia in head and neck malignancy. *Oral Oncol*. juin 2010;46(6):460-3.
56. **N. Guinand, P. Dulguerov, R. Giger.** Xérostomie radio-induite : prévention, traitement, perspectives. *Rev Med Suisse [En ligne]*. 2007, vol. 3, n° 127, pp. 2225-2229. Disponible sur: <http://revmed.ch/rms/2007/RMS-127/32574> (consulté le 2 juin 2015).
57. **Rouers M, Truntzer P, Dubourg S, et al.** État dentaire des patients atteints d'un cancer des voies aérodigestives supérieures. *Cancer/Radiothérapie*. mai 2015;19(3):205-10.
58. **Lapeyre M, Biau J, Miroir J, et al.** Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité des cancers des voies aérodigestives supérieures : enjeux éthiques et méthodologiques. *Cancer/Radiothérapie*. oct 2014;18(5-6):365-8.

59. **Brizel DM, Wasserman TH, Henke M, 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.
60. **Cornec D, Pers J-O, Devauchelle-Pensec V, et al.** Syndrome de Sjögren primitif [En ligne]. 2012. Disponible sur: <http://www.em-premium.com.passerelle.univ-rennes1.fr/article/693710/resultatrecherche/61> (consulté le 21 août 2015).
61. **Saint-Marcoux B, De Bandt M.** Syndrome de Gougerot-Sjögren : critères de classification, lymphomes, traitements. *Rev Rhum.* sept 2007;74(8):737-44.
62. **Nezos A, Mavragani CP, Nezos A, et al.** Contribution of Genetic Factors to Sjögren's Syndrome and Sjögren's Syndrome Related Lymphomagenesis. *J Immunol Res J Immunol Res.* 15 oct 2015;2015, 2015:e754825.
63. **Delporte C, Bryla A, Perret J.** Aquaporins in Salivary Glands: From Basic Research to Clinical Applications. *Int J Mol Sci [En ligne].* 2016. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4783900/> (consulté le 12 juillet 2016).
64. **Somogyi A, Somogyi-Demerjian N.** Syndrome Sec [En ligne]. In: *Du symptôme à la prescription en médecine générale.* Paris: Elsevier Masson. 2009, pp. 385-390. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294017810500728> (consulté le 11 juin 2015).
65. **Arpin S, Lalonde B.** La xérostomie chez les personnes âgées. *J Dent Qué Vol Juillet-Âout.* 2005;263-71.
66. **Moore PA, Guggenheimer J, Etzel KR, et al.** Type 1 diabetes mellitus, xerostomia, and salivary flow rates. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* sept 2001;92(3):281-91.
67. **Mata AD, Marques D, Rocha S, et al.** Effects of diabetes mellitus on salivary secretion and its composition in the human. *Mol Cell Biochem.* juin 2004;261(1-2):137-42.
68. **Mariette X.** Physiopathologie du syndrome de Gougerot-Sjögren. *Rev Médecine Interne.* juin 2010;31, Supplement 1:S2-6.
69. **Lin AL, Johnson DA, Patterson TF, et al.** Salivary anticandidal activity and saliva composition in an HIV-infected cohort. *Oral Microbiol Immunol.* oct 2001;16(5):270-8.
70. **Lin AL, Johnson DA, Stephan KT, et al.** Alteration in salivary function in early HIV infection. *J Dent Res.* sept 2003;82(9):719-24.
71. **Chossegros C, Guyot L, Alessi G.** Lithiases salivaires [En ligne]. 2006. Disponible sur: <https://fr.scribd.com/doc/83945288/Lithiases-salivaires> (consulté le 24 juin 2016).
72. **Lamas C, Shankland R, Nicolas I, et al.** Évolution des troubles des conduites alimentaires [En ligne]. In: *Les Troubles du Comportement Alimentaire.* Paris: Elsevier Masson. 2012, pp. 61-83. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294715723000050> (consulté le 30 juin 2016).
73. **Sortor Lege S.** Humidification des voies aériennes lors de la ventilation à domicile [En ligne]. 2005. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/rmr/article/157268> (consulté le 10 juin 2016).

74. **Bouattar T, Chbicheb S, Benamar L, et al.** L'état buccodentaire chez les hémodialysés chroniques : 42 cas. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* févr 2011;112(1):1-5.
75. **Frantzen L, Stroumza P, Frantzen-Trendel S, et al.** Hygiène buccodentaire, soif et xérostomie chez les patients hémodialysés : ORAL- D, une étude de cohorte multinationale prospective. *Néphrologie Thérapeutique.* sept 2013;9(5):254.
76. **Vinayak V, Annigeri R, Mittal S, et al.** Adverse affects of drugs on saliva and salivary glands. *J Orofac Sci.* 2013;5(1):15.
77. **Lôo H, Olié J-P.** Effets secondaires des antidépresseurs. *EMC - Psychiatr.* oct 2004;1(4):294-305.
78. **Sixou M, Diouf A, Alvares D.** Biofilm buccal et pathologies buccodentaires **[En ligne]**. 2008. Disponible sur: <http://www.em-premium.com.passerelle.univ-rennes1.fr/article/131001/resultatrecherche/76> (consulté le 21 août 2015)
79. **Almståhl A, Wikström M, Stenberg I, et al.** Oral microbiota associated with hyposalivation of different origins. *Oral Microbiol Immunol.* 1 févr 2003;18(1):1-8.
80. **M.Di Palma.** Point sur la prise en charge d'une candidose buccale chez les patients atteints de cancer. *La lettre du Cancérologue.* mars 2012;(2).
81. **Le Reste M.** Les pathologies bucco-dentaires. *Actual Pharm.* avr 2010;49(495):15-9.
82. **GABA France** - Problèmes de dents, de gencives et d'haleine - Quels sont les signes de l'érosion dentaire? **[En ligne]**. Disponible sur: http://www.gaba.fr/fr_FR/827/Quels-sont-les-signes-de-l%E2%80%99%C3%A9rosion-dentaire.htm?Subnav2=DentalErosion&Article=331935 (consulté le 25 janvier 2016)
83. **Berthélémy S.** L'halitose, handicap social ou psychologique. *Actual Pharm.* mars 2011;50(504):29-31.
84. **Pillon F.** L'halitose, quelques notions à connaître. *Actual Pharm.* avr 2010;49(495):20-1.
85. **La Pharmacologie Médicale et le CHU de Montpellier.** Ulcérations de la muqueuse buccale et prise de médicaments. *Bulletin de pharmacologie médicale [En ligne]*. 2011, n°18, pp. 2-3. Disponible sur: <http://docplayer.fr/17666876-Ce-bulletin-est-redige-et-diffuse-par-la-pharmacologie-medicale-et-le-chu-de-montpellier-sans-aide-de-l-industrie-pharmaceutique.html> (consulté le 25 janvier 2016).
86. **Infosdentistesaddictions.org** . Risques bucco-dentaires **[En ligne]**. Disponible sur: <http://infosdentistesaddictions.org/risques-bucco-dentaires.html> (consulté le 11 janvier 2016)
87. **Villa A, Connell CL, Abati S.** Diagnosis and management of xerostomia and hyposalivation. *Ther Clin Risk Manag.* 22 déc 2014;11:45-51.
88. **Huguel H.** Soins de bouche en gériatrie **[En ligne]**. Mémoire DIU Médecin Coordonnateur d'EHPAD. Paris : Université René Descartes-Paris V, 2006, 23 p. Disponible sur : <http://ehpad.org/Bibliotheque/Memoires/memoires-2005-2006/memoire-herve-huguel.pdf/view> (consulté le 20 août 2016).

89. **Vergez S, Vairel B, Bonnacaze GD, et al.** Pathologies salivaires médicales [En ligne]. 2014. Disponible sur: <http://www.em-premium.com.passerelle.univ-rennes1.fr/article/866206/resultatrecherche/7> (consulté le 11 janvier 2016).
90. **Auriol M, Charpentier YL.** Pathologie non tumorale des glandes salivaires : anatomie pathologique. [En ligne]. 2008. Disponible sur: <http://www.em-premium.com.passerelle.univ-rennes1.fr/article/189354/resultatrecherche/83> (consulté le 21 août 2015).
91. **Vidal E, Liozon E, Soria P.** Bouche sèche : Syndromes secs. Rev Prat. 2001;51(2):148-54.
92. **Sarrot-Reynaud F, Roch P, Massot C.** Diagnostic de la xérostomie: évaluation d'un test simple, le « RCS — TEST. Rev Médecine Interne. 1993;14(10):974.
93. **Arcane Research.** Affections buccales (avec et sans ordonnance) [En ligne]. 2014. Disponible sur: <http://www.arcane-research.com/etude/etude-affections-buccales-avec-et-sans-ordonnance/> (consulté le 19 juillet 2016).
94. **Bonnot J, Pillon F.** Une bonne hygiène bucco-dentaire pour prévenir les caries. Actual Pharm. mars 2013;52(524):39-44.
95. **Birden I.** Les maux de bouche des français [En ligne]. 2014. Disponible sur: http://www.jim.fr/medecin/actualites/pro_societe/e-docs/les_maux_de_bouche_des_francais_144862/document_actu_pro.phtml (consulté le 19 juillet 2016).
96. **Léger L.** Faire face à la xérostomie. Actual Pharm. sept 2012;20(7):34-5.
97. **Slama LB, Djemil M.** La pilocarpine [En ligne]. 2008. Disponible sur: <http://www.em-premium.com.passerelle.univ-rennes1.fr/article/94700/resultatrecherche/15> (consulté le 16 octobre 2015)
98. **Johnson JT, Ferretti GA, Nethery WJ, et al.** Oral pilocarpine for post-irradiation xerostomia in patients with head and neck cancer. N Engl J Med. 5 août 1993;329(6):390-5.
99. **LeVeque FG, Montgomery M, Potter D, 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.
100. **Horiot J-C, Lipinski F, Schraub S, et al.** Post-radiation severe xerostomia relieved by pilocarpine: a prospective French cooperative study. Radiother Oncol. 1 juin 2000;55(3):233-9.
101. **Vivino FB, Al-Hashimi I, Khan Z, et al.** Pilocarpine Tablets for the Treatment of Dry Mouth and Dry Eye Symptoms in Patients With Sjögren Syndrome: A Randomized, Placebo-Controlled, Fixed-Dose, Multicenter Trial. Arch Intern Med. 25 janv 1999;159(2):174-81.
102. **Plemons JM, Al-Hashimi I, Marek CL.** Managing xerostomia and salivary gland hypofunction: Executive summary of a report from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. J Am Dent Assoc. août 2014;145(8):867-73.
103. **Fox PC.** Salivary enhancement therapies. Caries Res. juin 2004;38(3):241-6.

104. **Grisius MM.** Salivary gland dysfunction: A review of systemic therapies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* août 2001;92(2):156-62.
105. **Epstein JB, Burchell JL, Emerton S, et al.** A clinical trial of bethanechol in patients with xerostomia after radiation therapy: A pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* juin 1994;77(6):610-4.
106. **Epstein JB, Decoteau WE, Wilkinson A.** Effect of Sialor in treatment of xerostomia in Sjögren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* nov 1983;56(5):495-9.
107. **Schiødt M, Oxholm P, Jacobsen A.** Treatment of xerostomia in patients with primary Sjögren's syndrome with sulfarlem. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1986;61:250-2.
108. **Hamada T, Nakane T, Kimura T, et al.** Treatment of xerostomia with the bile secretion-stimulating drug anethole trithione: a clinical trial. *Am J Med Sci.* sept 1999;318(3):146-51.
109. **Meyer-Lückel H, Kielbassa A M.** Utilisation de succédanés salivaires chez les patients souffrant de xérostomie. *Rev Mens Suisse Odonto-Stomatol.* 2002;112(10):1049-58.
110. **Shahdad SA, Taylor C, Barclay SC, et al.** A double-blind, crossover study of Biotène Oralbalance and BioXtra systems as salivary substitutes in patients with post-radiotherapy xerostomia. *Eur J Cancer Care (Engl).* sept 2005;14(4):319-26.
111. **Garcia C.** L'Homéopathie Bucco-Dentaire. *Dossier d'Odonto-Stomatologie Homéopathique [En ligne].* Disponible sur: <http://www.homeoint.org/seror/odonto/garciabucco12.html> (consulté le 2 décembre 2015)
112. **Domingo DL.** The effects of electrostimulation on saliva production in postradiation head and neck cancer patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 1 avr 2004;97(4):464.
113. **Faure S.** L'hygiène bucco-dentaire à l'officine. *Actual Pharm.* avr 2010;49(495):13.
114. **Papas A, Singh M, Harrington D, et al.** Stimulation of salivary flow with a powered toothbrush in a xerostomic population. *Spec Care Dent Off Publ Am Assoc Hosp Dent Acad Dent Handicap Am Soc Geriatr Dent.* déc 2006;26(6):241-6.
115. **Chambin O, Pillon F, Pillot G.** Les dentifrices, notions de base et cas de comptoir. *Actual Pharm.* avr 2010;49(495):25-7.
116. **Pillon F, Pillot G.** Rôle du pharmacien d'officine dans l'entretien des prothèses et appareils dentaires. *Actual Pharm.* mai 2015;54(546):47-50.
117. **Butel M-J.** Les probiotiques et leur place en médecine humaine. *J Anti-Infect.* juin 2014;16(2):33-43.
118. **Faure S, Pubert C, Rabiller J, et al.** Que savons-nous des probiotiques ? *Actual Pharm.* sept 2013;52(528):18-21.
119. **Bonifait L, Chandad F, Grenier D.** Les probiotiques en santé buccale : mythe ou réalité? *JADC [En ligne].* 2009, vol. 75, n° 8, pp. 585-590. Disponible sur: <https://www.cda-adc.ca/jadc/vol-75/issue-8/585.html> (consulté le 21 juillet 2016).

120. **Heyman M.** Effets des probiotiques sur le système immunitaire : mécanismes d'action potentiels. *Cah Nutr Diététique*. 1 avr 2007;42:69-75.
121. **Allaert F-A, Pillon F.** Rôles des probiotiques, prébiotiques et produits de fermentation au niveau du microbiote intestinal. *Actual Pharm*. 1 déc 2010;49(501):43-4.
122. **Schneider SM.** Probiotiques [En ligne]. 2008. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/184303> (consulté le 21 juillet 2016).
123. **Näse L, Hatakka K, Savilahti E, et al.** Effect of long-term consumption of a probiotic bacterium, *Lactobacillus rhamnosus* GG, in milk on dental caries and caries risk in children. *Caries Res*. déc 2001;35(6):412-20.
124. **Nikawa H, Makihira S, Fukushima H, et al.** *Lactobacillus reuteri* in bovine milk fermented decreases the oral carriage of mutans streptococci. *Int J Food Microbiol*. 1 sept 2004;95(2):219-23.
125. **Caglar E, Cildir SK, Ergeneli S, et al.** Salivary mutans streptococci and lactobacilli levels after ingestion of the probiotic bacterium *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 by straws or tablets. *Acta Odontol Scand*. oct 2006;64(5):314-8.
126. **Köll-Klais P, Mändar R, Leibur E, et al.** Oral lactobacilli in chronic periodontitis and periodontal health: species composition and antimicrobial activity. *Oral Microbiol Immunol*. déc 2005;20(6):354-61.
127. **Krasse P, Carlsson B, Dahl C, et al.** Decreased gum bleeding and reduced gingivitis by the probiotic *Lactobacillus reuteri*. *Swed Dent J*. 2006;30(2):55-60.
128. **Kang M-S, Chung J, Kim S-M, et al.** Effect of *Weissella cibaria* isolates on the formation of *Streptococcus mutans* biofilm. *Caries Res*. 2006;40(5):418-25.
129. **Burton JP, Wescombe PA, Moore CJ, et al.** Safety Assessment of the Oral Cavity Probiotic *Streptococcus salivarius* K12. *Appl Environ Microbiol*. avr 2006;72(4):3050-3.
130. **Hatakka K, Ahola AJ, Yli-Knuuttila H, et al.** Probiotics reduce the prevalence of oral candida in the elderly--a randomized controlled trial. *J Dent Res*. févr 2007;86(2):125-30.
131. **Dos Santos AL, Jorge AOC, Dos Santos SSF, et al.** Influence of probiotics on *Candida* presence and IgA anti-*Candida* in the oral cavity. *Braz J Microbiol Publ Braz Soc Microbiol*. oct 2009;40(4):960-4.
132. **Mendonça FHBP, Santos SSF dos, Faria I da S de, et al.** Effects of probiotic bacteria on *Candida* presence and IgA anti-*Candida* in the oral cavity of elderly. *Braz Dent J*. 2012;23(5):534-8.
133. **Kraft-Bodi E, Jørgensen MR, Keller MK, et al.** Effect of Probiotic Bacteria on Oral *Candida* in Frail Elderly. *J Dent Res*. sept 2015;94(9 Suppl):181S-6S.
134. **Parvez S, Malik KA, Ah Kang S, et al.** Probiotics and their fermented food products are beneficial for health. *J Appl Microbiol*. juin 2006;100(6):1171-85.
135. **Meurman JH, Stamatova I.** Probiotics: contributions to oral health. *Oral Dis*. sept 2007;13(5):443-51.

136. **Kang M-S, Kim B-G, Chung J, et al.** Inhibitory effect of *Weissella cibaria* isolates on the production of volatile sulphur compounds. *J Clin Periodontol.* mars 2006;33(3):226-32.
137. **Le Moniteur des pharmacies.** Ayez les dents longues **[En ligne]**. 2002. Disponible sur: <http://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-2427/ayez-les-dents-longues.html> (consulté le 22 juillet 2016).
138. **Aframian DJ, Amit D, David R, et al.** Reengineering salivary gland cells to enhance protein secretion for use in developing artificial salivary gland device. *Tissue Eng.* mai 2007;13(5):995-1001.

Vu, le Président du jury,
Mme Sylvie PLESSARD

Vu, le Directeur de thèse,
Mme Christine BOBIN-DUBIGEON

Vu, le Directeur de l'UFR,
Mme Virginie FERRÉ

Nom – Prénoms : DAVY Célia, Marie, Emma

**Titre de la thèse : HYPOSIALIE ET XEROSTOMIE :
le point sur les étiologies, les conséquences bucco-
dentaires et la prise en charge. Rôle du pharmacien
d’officine.**

Résumé de la thèse :

La salive joue un rôle important dans la vie de tous les jours en favorisant l'élocution, la mastication, la déglutition, la digestion et en préservant la santé bucco-dentaire. L'hyposialie, caractérisée par une diminution de la sécrétion salivaire, va donc avoir répercussions non négligeables sur la santé bucco-dentaires des patients qui en souffre. Ce que l'on ignore souvent, c'est que la xérostomie c'est-à-dire la sensation de bouche sèche est une situation courante très souvent responsable d'une altération de la qualité de vie. De nombreuses étiologies ont été mises en évidence comme une origine médicamenteuse, la radiothérapie de la tête et du cou et les maladies inflammatoires auto-immunes telle que la maladie de Gougerot-Sjögren. Aujourd'hui, les traitements de l'hyposialie sont principalement compensatoires et peu efficaces au vue des conséquences qu'elle engendre, ce qui souligne l'importance des mesures hygiéniques préventives. Le pharmacien d'officine, en tant qu'acteur majeur de santé publique, a un rôle à jouer dans la prise en charge des patients souffrant de xérostomie.

**MOTS CLÉS : HYPOSIALIE – XEROSTOMIE – SECRETION SALIVAIRE –
PHARMACIEN D'OFFICINE**

JURY

PRÉSIDENT : Mme Sylvie PIESARD, Professeur de Chimie Thérapeutique, Faculté de Pharmacie de Nantes.

ASSESEURS : Mme Christine BOBIN-DUBIGEON, Maître de Conférences de Pharmacologie, Faculté de Pharmacie de Nantes

Mme Bénédicte RENAUD-CHOLLET, Docteur en Pharmacie,
51 avenue de la Bouvardière, 44800 Saint-Herblain.

Adresse de l'auteur : 32 rue de la Ville en Pierre, 44000 NANTES